

て発生する double cancer, 一つの腫瘍内で肝細胞癌と胆管細胞癌が境界明瞭に存在する combined type, 一つの腫瘍内で境界不明瞭に混在する mixed type としている。このうち mixed type については、術前診断が困難であることが多い<sup>3)</sup>。本症例は mixed type と診断され、治療前の診断は肝細胞癌と考えられていた。混合型肝癌の切除例における予後は5年生存率が29.7%と報告されており、一般に混合型肝癌の予後は、肝細胞癌の予後と比較して不良である。混合型肝癌切除後の生存期間の中央値は、17か月と肝細胞癌の54か月と比較して有意に不良であったと報告されている<sup>4)</sup>。

一方、進行肝細胞癌に対する FAIT は当科を含めてこれまでに数多くの施設で試みられ、奏効率が44~63%と極めて良好な成績が報告されている<sup>5-7)</sup>。また、その対象も切除不能症例に対する肝動注化学療法のみならず、肉眼的根治切除術後の補助化学療法や減量肝切除と併用した術後治療など多岐にわたっている<sup>8,9)</sup>。その抗腫瘍効果は、癌部における IFN レセプターの発現と有意に相関をすると報告されており<sup>6,9)</sup>、肝細胞癌切除例における IFN レセプターの陽性率は64%と報告されている<sup>10)</sup>。一方で、混合型肝癌に対する FAIT の報告は少ない。われわれは、以前門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌に対し、肉眼的根治切除術後に FAIT を術後補助療法として施行した1例を報告している<sup>11)</sup>。そのなかで、FAIT は胆管細胞癌成分の再発を抑制し得なかったことについて示した。また、われわれは消化器癌における IFN レセプターの発現を検討した結果、胆管細胞癌における IFN レセプターの発現率は45%であり、肝細胞癌と比較して低率であった。このことが胆管細胞癌に対し、IFN 単独あるいは抗癌剤との併用治療が奏効しない原因の一つと推察している<sup>12)</sup>。

本症例においては受診時の画像診断により肝細胞癌と診断されていたが、全身状態が不良であることから手術適応外と診断した。門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対する治療法として、最も有効性の高い FAIT を選択した結果、著明な腫瘍の縮小を認めた。その後も約2年4か月間化学療法を継続施行し、CTなどの画像診断上 viable な腫瘍成分を認めていたものの、腫瘍の増大を認めておらず腫瘍は制御し得ていたと考えられていた。しかしながら、2008年1月の腹部CTにおいて無効病巣の出現および横隔膜への浸潤を認めたため切除術を施行した。本症例において FAIT が奏効しなくなった原因として、残存する腫瘍成分にて肝細胞癌成分に組織学的異質性を認め、一部に IFN レセプター陰性部分を認めたことや胆管細胞癌成分は IFN レセプターが陰性であったこと

から、FAIT の感受性のない癌細胞の増殖が一因と考えられた。また腫瘍は横隔膜へ浸潤していたことから、腫瘍への血流が肝動脈以外から横隔膜を介して供給されたことも要因であろう。

本論文の要旨は第30回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会: 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2003年). 日本肝癌研究会事務局, 京都, 2005.
- 2) Allen RA and Lisa JR: Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 25: 647-655, 1947.
- 3) Tang D, Nagano H, Nakamura M, et al: Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 10: 987-998, 2006.
- 4) Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al: Hepatic resection for combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 138: 86-90, 2003.
- 5) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- $\alpha$  therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435-442, 2002.
- 6) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon- $\alpha$  and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type I interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93: 557-564, 2005.
- 7) Ohi S, Yoshida H, Toune R, et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon- $\alpha$  for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106: 1990-1997, 2006.
- 8) Nagano H, Sakon M, Eguchi H, et al: Hepatic resection followed by IFN- $\alpha$  and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* 54: 172-179, 2007.
- 9) Nagano H, Miyamoto A, Wada H, et al: Interferon- $\alpha$  and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules. *Cancer* 110: 2493-2501, 2007.
- 10) Kondo M, Nagano H, Sakon M, et al: Expression of interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 17: 83-88, 2000.
- 11) 太田英夫, 永野浩昭, 梅下浩司・他: 門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の1切除例. *日臨外誌* 68: 172-178, 2007.
- 12) Ota H, Nagano H, Doki Y, et al: Expression of type I interferon receptor as a predictor of clinical response to interferon- $\alpha$  therapy of gastrointestinal cancers. *Oncol Rep* 16: 249-255, 2006.

# 原発性肝臓に対する adjuvant/neoadjuvant chemotherapy

Adjuvant and neoadjuvant chemotherapies for hepatocellular carcinoma

大阪大学大学院医学系研究科外科科学講座・消化器外科学 同 看護実践開発科学講座周手術期管理学\*

武田 裕 永野 浩昭 小林 省吾 丸橋 繁  
種村 匡弘 北川 透 堂野 恵三 梅下 浩司\*  
門田 守人 森 正樹 土岐祐一郎

**キーワード:** 原発性肝臓, 術前肝動脈化学塞栓術, 術後補助化学療法

**要旨:** 原発性肝臓の治療法のなかで最も局所制御に優れているのは外科的切除であるが、肉眼的治癒切除が行われても残肝再発をきたすことも多い。肝細胞癌の術後再発形式には、肝内転移再発と多中心性発癌があるが、術後早期の再発は肝内転移再発が多くを占めると考えられ、治療成績向上のためにはこれらの制御が重要である。そこで、肝内転移再発の抑制を目的として、術前肝動脈化学塞栓療法や術後補助化学療法が行われている。

残念ながら術前 TAE に関する RCT では肝切除後の再発抑制および予後改善効果はないと結論付けられており、また術後補助化学療法に関してもその有効性は示されていない。しかしながら、肝内微小転移を持つあるいは術中散布を引き起こすと考えられる症例を対象として術前肝動脈化学塞栓療法が施行されれば、あるいは残肝再発の高危険群である門脈内腫瘍症例や、全肝に多発する肝内転移を対象として術後補助化学療法が施行されれば、再発予防効果が証明される可能性があると考えられる。今後、対象症例を選択した多施設におけるランダム化比較試験が行われ、術前または術後補助療法により肝細胞癌の治療成績が向上することを期待したい。

## はじめに

原発性肝細胞癌の治療法選択は、科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン (2005 年版)<sup>1)</sup>によると肝障害度・腫瘍数・腫瘍径の 3 因子を基に設定されており、各々肝切除、経皮的局所療法、肝動脈塞栓、肝動注、肝移植または緩和ケアが推奨されている。これらの治療選択のなかで局所制御に最も優れているのは外科的切除であるが、肉眼的治癒切除が行われても残肝再発をきたすことも多い。肝細胞癌の肝内再発形式には、肝内転移再発と、B 型肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎や肝硬変を背景とする多中心性発癌があるが<sup>2)</sup>、術後早期の再発では肝内転移再発が多くを占めると考えられ<sup>3)</sup>、治療成績向上のためには、これらの制御が重要である。そこで、肝内

転移再発の抑制を目的として、肝動脈 (化学) 塞栓術 (transcatheter arterial chemo embolization: 以下, TAE)、肝動注化学療法、全身化学療法、免疫療法などの治療が術前・術後の補助療法として試みられている<sup>4)</sup>。本稿では、特に術前肝動脈化学塞栓術と術後補助化学療法について概説する。

## 術前肝動注化学塞栓療法 (TAE)

TAE は腫瘍を栄養する肝動脈に塞栓物質を注入し、栄養動脈を塞栓し腫瘍を阻血壊死に陥らせる方法であり、現在ではリピドールと抗癌剤の混合液を選択的に肝動脈に注入後、塞栓物質を注入する化学塞栓療法が主に行われている。TAE の局所制御効果は肝切除や経皮的局所療法には劣るが、選択的に施行すれば肝機能に及ぼす影響も少なく、反復治療が可能であり、手術や経皮的凝固療法の

対象とならない肝内多発症例に対する標準的治療として位置づけられている<sup>15)</sup>。また非切除例に対する TAE は、最近の無作為比較試験 (randomized controlled trial: 以下, RCT) や meta-analysis により<sup>6,7)</sup>、生存率の延長に寄与することが明らかになっている。

### 1. 切除術前肝動注化学塞栓療法 (表 1)

術前 TAE の目的は、肝切除施行時にすでに存在する肝内微小転移や術中の操作による腫瘍散布、また術前の画像診断により描出できない病巣の治療および制御にあるが、その効果については、一定の見解は得られていない<sup>8)</sup>。初期の報告では、Imaoka ら<sup>9)</sup>によると、103 例の治癒切除を施行した肝細胞癌症例のうち、術前に cisplatin (以下, CDDP) にて TAE を行った 37 例の 2 年無再発生存率は 72% であり、術前に adriamycin (以下, ADM) にて TAE を施行した 14 例の 46%、術前 TAE を施行しなかった 52 例の 54% と比較して、有意に良好であったとしている。一方、当施設では、71 例の術前 TAE 群と 21 例の術前 TAE (-) 群を比較し、全生存期間に有意な差を認めなかった<sup>10)</sup>。また Nagasue ら<sup>11)</sup>は、術前 TAE を施行した 31 例と術前 TAE (-) 群の 107 例を比較し、開腹時に高度の癒着、胆嚢梗塞、肝梗塞、肝膿瘍などの TAE による合併症を 48% (15/31 例) に認め、生存率は 2 群間で有意差を認めなかったことから、術前 TAE を行う意義がないと報告している。

その後、1990 年代の術前 TAE に関する報告には、全症例に対する再発抑制効果は乏しいが、ある sub-group では有効であるとするものが多い。Adachi ら<sup>12)</sup>は、腫瘍径 5 cm 以下で血管侵襲、肝内転移のない 72 症例を対象として術前 TAE の効果を検証したところ再発率に差はなく、術前 TAE により腫瘍が完全に壊死した症例では再発率は低下するが、それ以外の症例ではかえって再発率の上昇がみられるとしている。同様に、術前 TAE により完全壊死になった症例や術前 TAE により down staging できた症例<sup>13,14)</sup>にのみ生存率や無再発率の改善効果があるとの報告や、8 cm 以上の症例<sup>15)</sup>や Stage III, IV の症例<sup>16)</sup>など、一定の症例については無再発生存や全生存期間の延長を認め、

術前 TAE 施行の意義を認めたとの報告もある。Zhang ら<sup>17)</sup>は、肝切除 1,457 症例の無再発生存率についての多変量解析で、術前 TAE は独立した予後規定因子であるとともに、術前に TAE を 2 回以上施行したものについて再発抑制効果を認めたとの報告をしている。Carlo ら<sup>18)</sup>も、腫瘍径 5 cm 以下の症例 100 例のうち、55 例に術前 TAE を施行したところ、対照群 45 例と比較して有意に全生存期間、無再発生存期間の延長を認めている。一方、Uchida ら<sup>19)</sup>は術前 TAE によって肝不全や消化管出血などによる他病死が増加し、長期的には予後は不良であったと報告している。Paye ら<sup>20)</sup>も、同一背景因子を持つ術前 TAE 施行例と非施行例の比較では、全生存・無再発生存率に差はなかったとしている。しかしながら、これらの報告はいずれも retrospective なものであり、症例数や TAE の使用薬剤や施行回数、そして症例の背景因子などが症例間で異なるため、簡単に結論を出すには至っていない。

術前 TAE に関する RCT は、これまでに 2 つの報告がある。1 つは、わが国における多施設共同無作為比較試験<sup>21)</sup>で、腫瘍径が 2 cm から 5 cm までの肝細胞癌症例に対して、抗癌剤を使用しない術前 TAE の効果を検証している [術前 TAE 群 50 例と術前 TAE (-) 群 47 例]。その結果は、5 年生存率、5 年無再発生存率ともに 2 群間で有意差を認めず、術前 TAE に肝切除後の再発抑制および予後改善効果はないと報告されている。また、術前 TAE の壊死率による sub-group 解析でも、生存率、無再発率に有意差を認めなかった。また Wu ら<sup>22)</sup>は、腫瘍径 10 cm 以上の切除可能肝細胞癌症例を術前 TAE 群 24 例と術前無治療群 28 例に割付し、3 年、5 年無再発生存率においては、術前 TAE 群と術前無治療群ではそれぞれ統計学的有意差はなかったが、5 年生存率では、術前 TAE 群が 32% に対して術前無治療群は 60% と、術前無治療群のほうが有意に予後良好であったと報告している。これらの結果からは、5 cm 以下または 10 cm 以上の肝細胞癌では術前 TAE の肝切除後の再発抑制および予後改善効果はないと結論付けられる。しかしながら、わが国の RCT では TAE として抗

表1 切除術前肝動注化学塞栓療法

著者	Year	症例数 (TAE : Ctrl)	腫瘍因子	抗癌剤	全生存率 (TAE vs. Ctrl)	無再発率 (TAE vs. Ctrl)	結果
Randomized Controlled Trial (RCT)							
Wu CC, et al <sup>(22)</sup>	1995	24 : 28	Ts ≥ 10 cm	FARM	40% vs 50% (3yr)*	32% vs 60% (3yr)*	harmful
Yamasaki S, et al <sup>(21)</sup>	1996	50 : 47	2 ≤ Ts ≤ 5 cm	TAEのみ	63% vs 62% (5yr)	39% vs 31% (5yr)	no difference
Retrospective Study							
Imaoka S, et al <sup>(9)</sup>	1989	37 : 52	Ts < 10 cm	CDDP	N.A.	72% vs 54% (2yr)	effective
Monden M, et al <sup>(10)</sup>	1989	71 : 21		ADM	63% vs 62% (3yr)*	N.A.	no difference
Nagasue N, et al <sup>(11)</sup>	1989	31 : 107		FARM, MMC	31% vs 45% (3yr)	N.A.	no difference
Adachi E, et al <sup>(12)</sup>	1993	46 : 26	Ts ≤ 5 cm, Vp (-), Vv (-), IM (-)	ADM, MMC	N.A.	52% vs 49% (3yr)	effective (CN group)
Harada T, et al <sup>(13)</sup>	1996	98 : 33		FARM, MMC	78% vs 68% (3yr)	38% vs 34% (3yr)	effective (CN group)
Uchida M, et al <sup>(19)</sup>	1996	60 : 68		FARM, MMC	61% vs 73% (3yr)	57% vs 48% (3yr)	harmful
Majno PE, et al <sup>(14)</sup>	1997	49 : 27		ADM or CDDP	57% vs 47% (3yr)	33% vs 22% (3yr)	
Paye F, et al <sup>(20)</sup>	1998	24 : 24		FARM	62% vs 65% (3yr)*	32% vs 16% (3yr)*	no difference
Carlo VD, et al <sup>(18)</sup>	1998	55 : 45	Ts ≤ 5 cm	ADM	70% vs 38% (3yr)*	40% vs 20% (3yr)*	effective
Lu CD, et al <sup>(15)</sup>	1999	44 : 76		ADM, CDDP	50% vs 52% (3yr)*	32% vs 36% (3yr)*	no difference
		(24 : 57)	2 ≤ Ts ≤ 8 cm		42% vs 61% (3yr)	21% vs 43% (3yr)	no difference
		(20 : 19)	Ts ≥ 8 cm		53% vs 33% (3yr)	32% vs 11% (3yr)	effective
Zhang Z, et al <sup>(17)</sup>	2000	120 : 1,337		5-FU, MMC, ADM	N.A.	51% (n=2) vs 36% (n=1) vs 21% (Ctrl) (5yr)**	effective
Stugo H, et al <sup>(16)</sup>	2003 <sup>23)</sup>	113 : 73 (58 : 35) (55 : 38)	Stage I, II Stage III, IV	FARM	N.A. N.A. N.A.	46% vs 39% (3yr) N.A. 41% vs 21% (3yr)	no difference no difference effective

TAE : transcatheter arterial embolization, Ctrl : control group, Ts : tumor size (cm), Vp : portal vein tumor thrombus, Vv : hepatic vein tumor thrombus, IM : intrahepatic metastasis, CN : complete necrosis, FARM : epirubicin, CDDP : cisplatin, MMC : mitomycin C, ADM : doxorubicin, 5-FU : 5-fluorouracil, N.A. : not available

\* estimated according to the figure in authors' paper.

\*\* The number of preoperative TAE

(文献 52 より引用・改変)

癌剤の併用をしていない点、Wuら<sup>22)</sup>のRCTでは術前TAEの施行回数がそれぞれの試験担当医の判断に委ねられている点が問題だと考えられる。

術前TAEの目的が、肝切除施行時にすでに存在する肝内微小転移や術中の操作による腫瘍散布の阻止であるならば、肝内微小転移を持っていないと考えられる症例を含めて、一律に術前TAEを施行することは、有益ではない。しかしながら、肝内微小転移を持つ、あるいは術中散布を引き起こすと考えられる症例を対象とすれば、術前TAEの効果が証明される可能性があると考えられる。今後、術前TAEの効果を科学的に証明するために、対象症例を腫瘍径やStageなどから選択し、術前TAEの方法、回数、使用薬剤を確定したRCTを行うことが必要である。

## 2. 移植術前肝動注化学塞栓療法

次に、肝細胞癌に対する肝移植の際の術前TAEに関して簡単に述べる。肝細胞癌に対する肝移植は、かつては移植の適応外とされてきたが、現在では肝機能条件により切除不能な肝癌に対しては、腫瘍条件が一定の基準内であれば移植のよい適応であるとされ<sup>1)</sup>、肝障害度Cの症例においては、いわゆるミラノ基準内（腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3cm以内、または腫瘍が単発で腫瘍径が5cm以内）であれば肝移植が推奨されている<sup>23)</sup>。Majnoら<sup>24)</sup>は、5年無再発生存率が術前TAE群（54例）では57%、術前無治療群（57例）では59%で差は認めなかったと報告している。また腫瘍壊死を認めた群ではTAE非施行例に比較して良好な成績を得たと報告している。一方Veltriら<sup>25)</sup>は、術前TAE群（29例）と術前無治療群（24例）の間に再発率の差を認めていないと報告している。移植前にTAEを施行する際に問題となるのは、カテーテル挿入や抗癌剤による動脈合併症である。Richardら<sup>26)</sup>は、術前TAE群、術前無治療群の動脈合併症、動脈血栓症を比較し、両群間に有意差を認めなかったと報告している。

以上より、肝細胞癌の治療としての肝移植の際の術前TAEについては、肝移植術後の再発率を低下させる可能性があるとはいえるが、今後のさらなる検討が必要である。

## ■ 肝細胞癌術後補助化学療法 (表2) ■

肝細胞癌は一般に抗癌剤の感受性が低く、全身化学療法の奏効率は20%以下であり<sup>27)</sup>、また、併存する慢性肝炎や肝硬変などの障害肝のために十分な抗癌剤が投与できない、あるいは薬剤性肝障害を引き起こすという問題点もある。このため、肝細胞癌に対する化学療法においては、多数のレジメンが存在するものの、標準的治療は未だ確立されていない<sup>28)</sup>。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン（2005年版）<sup>1)</sup>においても、化学療法の適応について科学的根拠がある推奨はないとされている。一方、肝動脈注射（以下、肝動注）化学療法は、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るとともに、全身の抗癌剤の濃度が低く抑えられるため、結果として全身への副作用の頻度は低くなるものと考えられている。Courtら<sup>29)</sup>は、cisplatinを用いた化学療法において、肝動注化学療法では全身化学療法に比較して薬剤がより腫瘍に集積したと報告している。またTzou-racoleftherakisら<sup>30)</sup>はdoxorubicinによる肝動注化学療法と全身化学療法を比較し、奏効率は肝動注化学療法が優れていたが、生存期間は両群に統計学的有意差を認めなかったと報告している。

このように、肝細胞癌に対する化学療法の有用性は未だ明らかにされていない状況であるが、肝細胞癌切除後の補助化学療法については、高率の肝内再発抑制を目的として、種々の試みが行われている。肝細胞癌に対する補助化学療法は、その投与経路により経口投与、経静脈的投与、経肝動脈的投与の3つに大別されるが、これまでの補助化学療法の臨床試験では単一の投与経路もしくは複数の投与経路が使用されている。そのなかで主たる投与経路は経肝動脈的投与である。

### 1. 肝動注化学療法

肝細胞癌根治切除後の早期再発形式の大多数は、肝内転移に起因する残肝再発である<sup>2)</sup>。肝細胞癌に対する治療として、肝動注化学療法が全身化学療法に比較して有用であるという十分な科学的根拠はないが<sup>1)</sup>、この残肝再発を抑制するためには、肝臓に高濃度の抗癌剤を到達させる必要があり、

表2 肝細胞癌切除後補助化学療法

報告者	治療内容・症例数	対象	腫瘍背景 (治療群 vs 無治療群)	統計学的 症例数設定	観察期間	結果 (治療群 vs 無治療群)	結論
Izumi R, et al (1994) <sup>31)</sup>	動注 DXR (20 mg/m <sup>2</sup> ) + MMC (10 mg/m <sup>2</sup> ) + Lip (1回, n=23) 無治療群 (n=27)	治癒的切除 Vp and/or IM あり	腫瘍径 (5 cm 以上) : 35% vs 15%	なし	記載なし	3年無再発生存率 32.0% vs 11.7%, p=0.024 5年生存率 50.3% vs 28.8%, 有意差なし	再発抑制に 有効
Yamamoto M, et al (1996) <sup>38)</sup>	経口 HCFU (400 mg/日, n=38) 無治療群 (n=38)	治癒的切除 UICC stage II	記載なし	なし	記載なし	無再発生存率, 生存率とも に投与群で有効 (数値記載 なし)	肝機能良好 例で有効
Kohno H, et al (1996) <sup>39)</sup>	経口 UFT (300 mg/日, 1年) + 動注 EPI (40 mg/m <sup>2</sup> , 1回, n=40) 経口 UFT (300 mg/日, 1年, n=48)	治癒的切除	腫瘍径 (5 cm 以上) : 23% vs 20% 単発 : 79% vs 83%	なし	記載なし	3年無再発生存率 17% vs 14%, 有意差なし 5年生存率 30% vs 35%, 有意差なし	1回の動注 は予後に影 響しない
Lai EC, et al (1998) <sup>34)</sup>	静注 EPI (40 mg/m <sup>2</sup> , 1回/6週間 × 8コース) + 動注 CDDP (10 mg) + Lip (1回/2か月 × 3コース, n=30) 無治療群 (n=36)	治癒的切除	腫瘍径 : *8.5 cm vs 10.4 cm 単発 : 63% vs 58%	あり	28.3 か月 (4.9~77.1)*	3年無再発生存率 18% vs 48%, p=0.04	予後を悪化 させる可能 性あり
Ono T, et al (2001) <sup>35)</sup>	①動注 EPI (40 mg/m <sup>2</sup> , 1回) + 経口 UFT (300 mg/日, 1年, n=15), ②動注 EPI (40 mg/m <sup>2</sup> , 1回) + 静注 EPI (40 mg/m <sup>2</sup> , 1回/3か月 × 8コース) + 経口 HCFU (300 mg/日 × 2年, n=24), ③静注 EPI (40 mg/m <sup>2</sup> , 1回/2か月 × 6コース, n=18) ④無治療群 (n=56)	治癒的切除 Child A or B	腫瘍径 : 4.6 ± 4.0 cm vs 4.1 ± 3.1 cm	なし	記載なし	5年無再発生存率 27.6% vs 25.7%, 有意差なし 生存率は治療群で不良, 有 意差あり	肝硬変症例 では予後を 悪化させる
Kwok PC, et al (2003) <sup>36)</sup>	動注 CDDP (10 mg) + Lip (1回/3か月 × 4コース, n=19) 動注 1コースのみ (n=21)	治癒的切除 Child-Pugh A or B	腫瘍径 : 8.3 ± 4.8 cm vs 5.6 ± 3.9 cm	なし	818 日 (150~2,027 日)*	3年無再発生存率 40% vs 44%, 有意差なし 3年生存率 40% vs 55%, 有意差なし	術後補助療 法は無効の 可能性あり
Shuqun C, et al (2004) <sup>32)</sup>	A群) 動注 CDDP (100 mg) + EPI + MMC (10 mg) + Lip + 皮下 注 thymosin alpha1 (n=18) B群) 動注のみ (n=23) C群) 無治療群 (n=19)	治癒的切除	腫瘍径 (5 cm 以上) : 39% vs 30% vs 25% (A群 vs B群 vs C 群)	なし	6~32 か月	無再発期間 7 か月 vs 5 か 月 vs 4 か月, p=0.040 生存期間 10 か月 vs 7 か 月 vs 8 か月, p=0.002, (A 群 vs B群 vs C群)	Thymosin alpha1 は予 後延長効果 あり
Tanaka S, et al (2005) <sup>33)</sup>	動注 CDDP (10 mg) + 5-FU (250 mg, 5日/1週間 × 4週間, n=7) 無治療群 (n=8)	治癒的切除 Vp4 or IM3 以上	記載なし	なし	記載なし	2年無再発生存率 19% vs 12.5%, 有意差なし 3年生存率 75% vs 25%, p=0.03	進行肝細胞 癌の予後改 善に有効
Hasegawa K, et al (2007) <sup>40)</sup>	経口 UFT (300 mg/日) × 1年間, n=79 無治療群 (n=80)	治癒的切除 Child-Pugh A or B	腫瘍径 : 33 mm (12~120) vs 34 mm (7~130)*	あり	4.8年 (0.5~7.9)*	5年無再発生存率 29% vs 29%, 有意差なし 5年生存率 58% vs 73%, 有意差なし	生存率を悪 化させる可 能性あり

DXR : doxorubicin, MMC : mitomycin C, Lip : Lipiodol, UCFU : 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil, UFT : uracil-tegafur, EPI : epirubicin, CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, Vp : portal vein thrombus, IM : intrahepatic metastasis \*中央値

(文献 52 より引用・改変)

補助化学療法として、動注化学療法が多く行われてきた<sup>31-36)</sup>。また近年、肝動脈内留置カテーテルの進歩と皮下埋め込み式リザーバーや持続式抗癌剤注入簡易ポンプなどの開発により、外来通院での薬剤投与が可能となり、その報告は増加している<sup>37)</sup>。使用薬剤としては、5-fluorouracil (以下、5-FU)、CDDP、ADM、epirubicin (以下、EPI)、MMCなどが使用され、経口抗癌剤や全身投与との併用も認められる。

## 2. 全身化学療法 (経静脈的投与)

進行肝癌に対する全身化学療法 (経静脈的投与) の薬剤として、EPI、5-FU、CDDP、MMCなどの薬剤が使用されており、単剤あるいは多剤併用により治療効果が検証されてきたが、奏効率は満足のいくものではない。そのため、術後補助療法としての報告も少なく、EPIが2件に使用され<sup>34,35)</sup>、1件は動注化学療法との併用である。いずれの報告においても、治療群における再発抑制効果は示されず、むしろ予後を悪化させたとの報告であった。

## 3. 全身化学療法 (経口投与)

肝細胞癌に対する経口抗癌剤は、5-FU系薬剤の1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) と uracil-tegafur (UFT) が使用されている<sup>35,38-40)</sup>。UFTは5-FUのプロドラッグである tegafur と uracil の合剤であり、uracil による5-FU分解酵素の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 活性阻害により、血中5-FU濃度が上昇すると考えられている。また経口投与という簡便さから臨床上使用されることも多いが、Hasegawaら<sup>40)</sup>のランダム化比較試験により、術後補助化学療法としての有効性は示されなかった。

## 4. 肝細胞癌切除後補助化学療法の再発抑制効果

現在までに報告されたランダム化比較試験9件中4件において補助化学療法の有効性が示されているが、5件においては無効あるいは予後を悪化させたと報告されている。また、統計学的な症例数の設定のもとに、十分な症例数を集積できた臨床試験は9件中2件しかなく、この2件のいずれの報告においても、補助化学療法の有効性は示されていない<sup>34,40)</sup>。以上より、現時点で肝細胞癌切

除後の補助化学療法として有効なレジメンはないと考えられる。しかしながら、この2件の臨床試験は、両者とも腫瘍の進展度に関して早期癌から進行癌までのあらゆる症例を対象としているため、補助化学療法の有効性が示されなかった可能性もある。肝細胞癌根治切除後の早期再発形式の大多数は、肝内転移に起因する残肝再発であり、残肝再発の高危険群である門脈内腫瘍栓症例や全肝に多発する肝内転移を対象とした臨床試験においては、症例数が少ないながらも、補助化学療法の有効性が示唆されている<sup>31,33)</sup>。また術後化学療法では、薬剤性肝障害を考慮した症例選択も必要である。

今後の課題としては、対象症例を選択した、多施設におけるランダム化比較試験などにより、臨床腫瘍統計上評価し得る症例数を十分に集積したうえでの検討が必要である。

## 5. 肝細胞癌切除後補助療法 (抗癌剤以外もしくは併用治療)

肝細胞癌切除後のインターフェロン (以下、IFN) 療法は、根治切除後の残存肝に高頻度に生じる二次発癌である多中心性発癌の抑制を目的としている。特に、C型肝炎ウイルス関連肝細胞癌は、B型肝炎ウイルス関連肝細胞癌と比較して多中心発癌が高頻度であり、一定の割合で肝細胞癌の新発生を認める。この多中心性発癌の抑制には、HCVの陰性化や活動性肝炎の鎮静化が必要とされており、これまで多くの試験において、術後のIFN投与により肝癌再発が抑制されることが示されてきた<sup>41-43)</sup>。また、インターフェロンは、抗癌剤の作用を増強させる modulator の作用に加えて、自身が抗腫瘍効果を有するため、肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌の術後補助療法として5-FUの持続肝動注にIFNを併用し、無再発生存率・生存率の有意な改善を認めたとの報告もある<sup>44,45)</sup>。また、最近ではほかの消化器癌 (胃癌、大腸癌、肺癌など) において高い有効性を示している5-FU系の薬剤であるS-1とIFNの併用により<sup>46)</sup>、進行肝癌に対する25%の奏効率が報告されている。

放射線同位元素を使用した方法としては、Lauら<sup>47)</sup>が、<sup>131</sup>I-lipiodolを肝動脈内に投与し、再発率を減少させ生存延長に有効であったと報告して

いる。

免疫療法は、その手法や適応、効果に関して未確立である。養子免疫療法は、1980年代にメラノーマなどに対する免疫療法として報告され<sup>48)</sup>、その後肝細胞癌に対しても臨床応用されるようになった。術後補助化学療法としては、Takayamaら<sup>49)</sup>が肝細胞癌切除後の養子免疫療法により、再発率を対照群の77%に対して治療群において59%に低下させ、無再発生存率を有意に改善したとのランダム化比較試験の結果を報告している。また Mutoら<sup>50)</sup>は acyclic retinoid (polyprenic acid) 投与群で二次発癌が有意に少なく、累積生存率が有意に改善されたと報告している。

## 6. 分子標的治療

近年の分子生物学の進歩はめざましく、癌の増殖・進展・転移に関する様々な分子が同定されるとともに、これらの分子を標的とした治療薬の開発が進められている。なかでも、sorafenib (BAY43-9006) は VEGF 受容体におけるチロシンキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。2007年の米国臨床腫瘍学会において、進行肝細胞癌に対する sorafenib の大規模臨床試験 (SHARP Trial) の結果が報告され、治療群において、生存期間が10.7か月と対照群の7.9か月に比較して有意に延長した<sup>51)</sup>。今後は治療後の再発抑制効果の検証へと発展する可能性がある。

## 7. 移植術後残肝再発予防

移植術後は免疫抑制状態になることから、肝切除術後に比較して再発をきたしやすい生体環境にあると推察される。そのため移植術後には術後化学療法や、二次発癌予防を目的としたウイルス抑制療法が、肝切除術後以上に求められると考えられるが、現時点では推奨される治療法はなく、今後の研究の進歩が期待される。

## ■ おわりに

現在のところ、肝細胞癌肝切除後の予後改善のために推奨される術前補助療法、術後補助療法はない。しかしながら肝内微小転移を持つ、あるいは術中散布を引き起こすと考えられる対象症例を的確に選択すれば、術前 TAE により肝切除後の

予後改善が得られる可能性はあると考えられる。同様に再発高危険群である肉眼的門脈内腫瘍栓や肝内転移を有する症例では、予後向上のため術後補助療法による再発予防対策が必須である。今後このような再発高危険群に対して、化学療法とインターフェロンや免疫療法、あるいは分子標的治療薬との併用といった補助療法により、肝切除術後の再発抑制効果が得られることに期待したい。

## 文 献

- 1) 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)；科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン (2005年版)。金原出版、2005
- 2) 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会 (編)；全国原発性肝癌追跡調査報告 第17回 (2002~2003)。日本肝癌研究会事務局、2006
- 3) Sakon M, Umeshita K, Nagano H, et al : Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma : analysis by disease-free survival curves. Arch Surg 135 : 1456-1459, 2000
- 4) 久保正二, 木下博明 : 肝細胞癌に対する切除後再発予防。外科治療 89 : 181-187, 2003
- 5) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al : Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148 : 397-401, 1983
- 6) Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al : Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : Meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 224 : 47-54, 2002
- 7) Llovet JM, Bruix J : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. Hepatology 37 : 429-442, 2003
- 8) Sun HC, Tang ZY : Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma—A literature review of randomized control trials. World J Gastroenterol 9 : 635-640, 2003
- 9) Imaoka S, Sasaki Y, Shibata T, et al : A pre-operative chemoembolization therapy using lipiodol, cisplatin and gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 23 : S126-S128, 1989
- 10) Monden M, Okamura J, Sakon M, et al : Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. Cancer Chemother Pharmacol 23 : S90-S95, 1989
- 11) Nagasue N, Galizia G, Kohno H, et al : Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma : a retrospective comparison of 138 liver resections. Surgery 106 : 81-86, 1989
- 12) Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, et al : Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The edationship



- between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer* **72** : 3593-3598, 1993
- 13) Harada T, Matsuo K, Inoue T, et al : Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* **224** : 4-9, 1996
  - 14) Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al : Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* **226** : 688-701, 1997
  - 15) Lu CD, Peng SY, Jiang XC, et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas : Retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* **23** : 293-300, 1999
  - 16) Sugo H, Futagawa S, Beppu T, et al : Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma : relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg* **27** : 1295-1299, 2003
  - 17) Zhang Z, Liu Q, He J, et al : The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* **89** : 2606-2612, 2000
  - 18) Carlo VD, Ferrari G, Castoldi R, et al : Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* **45** : 1950-1954, 1998
  - 19) Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al : Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* **20** : 326-331, 1996
  - 20) Paye F, Jagot P, Vilgrain V, et al : Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma : a comparative study. *Arch Surg* **133** : 767-772, 1998
  - 21) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, 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* **87** : 206-211, 1996
  - 22) Wu CC, Ho YZ, Ho WL, et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma : a reappraisal. *Br J Surg* **82** : 122-126, 1995
  - 23) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* **334** : 693-699, 1996
  - 24) Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al : Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* **226** : 688-701, 1997
  - 25) Veltri A, Grosso M, Martina MC, et al : Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation : a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* **21** : 393-398, 1998
  - 26) Richard HM 3rd, Silberzweig JE, Mitty HA, et al : Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* **214** : 775-779, 2000
  - 27) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M : Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma : a review. *Eur J Cancer* **40** : 1474-1484, 2004
  - 28) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌. 癌と化療 **30** : 1895-1900, 2003
  - 29) Court WS, Order SE, Siegel JA, et al : Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* **20** : 613-625, 2002
  - 30) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, et al : Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **46** : 1122-1125, 1999
  - 31) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al : Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anti-cancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **20** : 295-301, 1994
  - 32) Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al : Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **51** : 1445-1447, 2004
  - 33) Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, et al : A novel intra-hepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **52** : 862-865, 2005
  - 34) Lai EC, Lo CM, Fan ST, et al : Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Arch Surg* **133** : 183-188, 1998
  - 35) Ono T, Yamanoi A, Nazmy EI, et al : Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients : metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer* **91** : 2378-2385, 2001
  - 36) Kwok PC, Lam TW, Lam PW, et al : Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* **18** : 450-455, 2003
  - 37) 野田剛広, 永野浩昭, 和田浩志, 他 : 肝細胞癌. 癌と化療 **33** : 1221-1225, 2006
  - 38) Yamamoto M, Arai S, Sugahara K, et al : Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* **83** : 336-340, 1996
  - 39) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, et al : Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* **43** : 1405-1409, 1996
  - 40) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, et al : Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma : a randomized trial. *Hepatology* **44** : 891-895, 2006
  - 41) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al : Interferon beta pre-

- vents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor—A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 32 : 228-232, 2000
- 42) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 134 : 963-967, 2001
- 43) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al : Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 44 : 1543-1554, 2006
- 44) Nagano H, Sakon M, Eguchi H, et al : Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* 54 : 172-179, 2007
- 45) Nagano H, Miyamoto A, Wada H, et al : Interferon-alpha and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk and multiple nodules. *Cancer* 110 : 2493-2501, 2007
- 46) Nakamura M, Nagano H, Marubashi S, et al : Pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibitor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer* 15 : 1765-1771, 2008
- 47) Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al : Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma : a prospective randomised trial. *Lancet* 353 : 797-801, 1999
- 48) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316 : 889-897, 1987
- 49) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 356 : 802-807, 2000
- 50) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology Prevention Study Group. N Engl J Med* 334 : 1561-1567, 1996
- 51) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) : Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* 25 (Suppl 18S) : LBA1, 2007
- 52) 永野浩昭, 丸橋 繁, 野田剛広, 他 : 術前・術後の補助療法. *消外* 31 : 999-1006, 2008
- (TAKEDA Yutaka, et al 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座・消化器外科学 : ☎ 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 E2)

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 臨床研究マスターブック

編集 福井次矢  
 著 福井次矢・大出幸子・小俣富美雄・小松康宏  
 高橋 理・徳田安春・柳井晴夫

●A5 頁320 2008年  
 定価3,990円(本体3,800円+税5%)  
 [ISBN978-4-260-00609-5]

これから臨床研究を始めよう、海外の一流臨床雑誌に投稿してみようという医師のための手引書。特色として、①だれでも、どこでもできる臨床研究のノウハウを呈示、②研究デザイン・統計分析手法から論文の書き方まで、具体的事例に基づいて初心者向けにHOW TOを解説、③図表を駆使し視覚的に理解できる、ことを追求している。診療のレベルアップを目指す臨床医に臨床研究への道が開ける1冊。

## 肝細胞癌切除後の補助化学療法の適応は？

結論から述べると、現時点において肝細胞癌切除後の補助化学療法としての有効なレジメンはなく、その適応はない。たしかに、肝細胞癌切除後の肝内再発抑制を目的として、種々の補助化学療法が施行されてきたが、肝癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>にも記載されているように、予後改善効果について明らかなエビデンスがない。したがって、現時点での報告に基づき、術後治療として推奨すべきものはないと考えられる。本稿では、現在の肝細胞癌に対する補助化学療法を含めた化学療法の現況および問題点について概説する。

### A 肝細胞癌の再発形式

肝細胞癌切除後の再発形式としては、肝内転移と多中心性発癌があるとされている。術後早期の再発形式は、初回切除時の腫瘍からの肝内転移に起因するものがほとんどを占める<sup>2)</sup>。また、他の消化器癌と異なり、本邦における肝細胞癌のほとんどが、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎や肝硬変を背景としているため<sup>3)</sup>、根治切除後の残存肝に多中心性発癌を生じる。したがって、肝細胞癌術後の補助化学療法の目的は、この肝内転移再発の制御にある。

### B 肝細胞癌に対する化学療法の現状と問題点

近年の radiofrequency ablation (RFA) や肝切除を含めた各種局所治療法の進歩により、肝細胞癌の治療成績は向上した<sup>4)</sup>。そのなかで、化学療法の適応は、これら既存治療による効果が期待しえない進行肝癌や、肝外転移病変を有する症例とされる。しかしながら、肝細胞癌は一般に抗癌剤の感受性が低く、全身化学療法の奏効率は20%以下であった<sup>5)</sup>。また、併存する慢性肝炎や肝硬変などの障害肝のために、十分量の抗癌剤投与が投与できないという問題点もある。このため、肝細胞癌に対する化学療法は、多数のレジメンが存在するものの、標準的治療はいまだ確立されていない<sup>6)</sup>。

### C 肝細胞癌切除後補助化学療法における投与経路と使用薬剤

肝細胞癌切除後の補助化学療法については、高率の肝内再発抑制を目的として、種々の試みが行われてきた。表1に、これまでの報告のあった補助化学療法（主にランダム化比較試験）の一覧を示す<sup>7-15)</sup>。肝細胞癌に対する補助化学療法は、その投与経路により、経口投与、経静脈的投与、経肝動脈的投与の3つに大別される。これまでの補助化学療法の臨床試験において、単一の投与経路もしくは、複数の投与経路が使用されている。そのなかで、主たる投与経路は経肝動脈的投与であり、表1の9件の報告のうち、6件に採用されている。

表 1-1 肝細胞癌切除後補助化学療法のとまとめ

報告者	治療内容・症例数	対象	腫瘍背景 (治療群 vs 無治療群)
Izumi R, et al. (1994)	動注 DXR (20mg/m <sup>2</sup> ) + MMC (10mg/m <sup>2</sup> ) + Lip (1回, n=23) 無治療群 (n=27)	治癒的切除 Vp and/or IM あり	腫瘍径 (5cm 以上): 35% vs 15%
Yamamoto M, et al. (1996)	経口 HCFU (400mg/日, n=38) 無治療群 (n=38)	治癒的切除 UICC stage II	記載なし
Kohno H, et al. (1996)	経口 UFT (300mg/日, 1年) + 動注 EPI (40mg/m <sup>2</sup> , 1回, n=40) 経口 UFT (300mg/日, 1年, n=48)	治癒的切除	腫瘍径 (5cm 以上): 23% vs 20% 単発: 79% vs 83%
Lai EC, et al. (1998)	静注 EPI (40mg/m <sup>2</sup> , 1回/6週間×8コース) + 動注 CDDP (10mg) + Lip (1回/2カ月×3コース, n=30) 無治療群 (n=36)	治癒的切除	腫瘍径: 8.5cm vs 10.4cm 単発: 63% vs 58%
Ono T, et al. (2001)	1) 動注 EPI (40mg/m <sup>2</sup> , 1回) + 経口 UFT (300mg/日, 1年, n=15) 2) 動注 EPI (40mg/m <sup>2</sup> , 1回) + 静注 EPI (40mg/m <sup>2</sup> , 1回/3カ月×8コース) + 経口 HCFU (300mg/日×2年, n=24) 3) 静注 EPI (40mg/m <sup>2</sup> , 1回/2カ月×6コース, n=18) 無治療群 (n=56)	治癒的切除 Child A or B	腫瘍径: 4.6±4.0cm vs 4.1±3.1cm
Kwok PC, et al. (2003)	動注 CDDP (10mg) + Lip (1回/3カ月×4コース, n=19) 動注 1コースのみ (n=21)	治癒的切除 Child-Pugh A or B	腫瘍径: 8.3±4.8cm vs 5.6±3.9cm
Shuqun C, et al. (2004)	A群) 動注 CDDP (100mg) + EPI + MMC (10mg) + Lip + 皮下注 Thymosin alpha 1 (n=18) B群) 動注のみ (n=23) C群) 無治療群 (n=19)	治癒的切除	腫瘍径 (5cm 以上): 39% vs 30% vs 25% (A群 vs B群 vs C群)
Tanaka S, et al. (2005)	動注 CDDP (10mg) + 5-FU (250mg, 5日/1週間×4週間, n=7) 無治療群 (n=8)	治癒的切除 Vp4 or IM3 以上	記載なし
Hasegawa K, et al. (2007)	経口 UFT (300mg/日×1年間, n=79) 無治療群 (n=80)	治癒的切除 Child-Pugh A or B	腫瘍径: 33mm (12~120) vs 34mm (7~130) *

DXR: doxorubicin, MMC: mitomycin C, Lip: lipiodol, UCFU: 1-hexylcarbomoyl-5-fluorouraci, UFT: uracil tegafur, EPI: epirubicin, CDDP: cisplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, Vp: portal vein thrombus, IM: intrahepatic metastasis

\*: 中央値

表 1-2 肝細胞癌切除後補助化学療法のまとめ

報告者	統計学的症例数設定	観察期間	結果 (治療群 vs 無治療群)	結論
Izumi R, et al. (1994)	なし	記載なし	3年無再発生存率 32.0% vs 11.7%, p=0.024 5年生存率 50.3% vs 28.8%, 有意差なし	再発抑制に有効
Yamamoto M, et al. (1996)	なし	記載なし	無再発生存率, 生存率ともに投与群で有効 (数値記載なし)	肝機能良好例で有効
Kohno H, et al. (1996)	なし	記載なし	5年無再発生存率 17% vs 14%, 有意差なし 5年生存率 30% vs 35%, 有意差なし	1回の動注は予後に影響しない
Lai EC, et al. (1998)	あり	28.3カ月 (4.9~ 77.1)*	3年無再発生存率 18% vs 48%, p=0.04	予後を悪化させる可能性あり
Ono T, et al. (2001)	なし	記載なし	5年無再発生存率 27.6% vs 25.7%, 有意差なし 生存率は治療群で不良, 有意差あり	肝硬変症例では予後を悪化させる
Kwok PC, et al. (2003)	なし	818日 (150~ 2027日)*	3年無再発生存率 40% vs 44%, 有意差なし 3年生存率 40% vs 55%, 有意差なし	術後補助療法は無効の可能性あり
Shuqun C, et al. (2004)	なし	6~32カ月	無再発期間 7カ月 vs 5カ月 vs 4カ月 p=0.040 生存期間 10カ月 vs 7カ月 vs 8カ月, p=0.002, (A群 vs B群 vs C群)	Thymosin alpha 1は予後延長効果あり
Tanaka S, et al. (2005)	なし	記載なし	2年無再発生存率 19% vs 12.5%, 有意差なし 3年生存率 75% vs 25%, p=0.03	進行肝細胞癌の予後改善に有効
Hasegawa K, et al. (2007)	あり	4.8年 (0.5~ 7.9)*	5年無再発生存率 29% vs 29%, 有意差なし 5年生存率 58% vs 73%, 有意差なし	生存率を悪化させる可能性あり

### 1) 肝動注化学療法

肝細胞癌根治切除後の早期再発形式の大多数は、先述した肝内転移に起因する残肝再発である<sup>2)</sup>。この残肝再発を抑制するためには、肝臓に高濃度の抗癌剤を到達させる必要があり、補助化学療法として、動注化学療法が多く行われてきた<sup>7, 10-14)</sup>。また、動注化学療法は、全身の副作用を軽減する点において有用であり、肝動脈内留置カテーテルの進歩と皮下埋め込み式リザーバーや持続式抗癌剤注入簡易ポンプなどの開発により、外来通院での薬剤投与が可能となり、その報告は増加している<sup>16)</sup>。使用薬剤としては、5-fluorouracil (5-FU), cisplatin (CDDP), doxorubicin (DXR), epirubicin (EPI), mitomycin C (MMC) などが使用され、また4例に多剤併用投与が行われており、経口抗癌剤や全身投与との併用も認められる。

## 1. 肝臓

### 2) 全身化学療法（経静脈的投与）

進行肝癌に対する全身化学療法（経静脈的投与）の薬剤として、EPI, 5-FU, CDDP, MMCなどの薬剤が使用されており、単剤あるいは多剤併用により治療効果が検証されてきたが、奏効率は満足のものではない。そのため、術後補助療法としての報告も少なく、EPIが2件に使用され<sup>10, 11</sup>、1件は動注化学療法との併用である。いずれの報告においても、治療群における再発抑制効果は示されず、むしろ予後を悪化させたとされている。

### 3) 全身化学療法（経口投与）

肝細胞癌に対する経口抗癌剤は、5-FU系薬剤の1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU)とuracil-tegafur (UFT)が使用されている<sup>8, 9, 11, 15</sup>。UFTは5-FUのプロドラッグであるtegafurとuracilの合剤であり、uracilによる5-FU分解酵素のdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)活性阻害により、血中5-FU濃度が上昇すると考えられている。また経口投与という簡便さから、臨床で使用されることも多いが、Hasegawaらのランダム化比較試験により、術後補助化学療法としての有効性は示されなかった<sup>15</sup>。

#### **D** 肝細胞癌切除後補助化学療法の再発抑制効果

現在までに報告されたランダム化比較試験9件中4件において、補助化学療法の有効性が示されているが、5件においては無効あるいは、予後を悪化させたと報告されている。また、統計学的な症例数の設定のもとに、十分な症例数を集積できた臨床試験は9件中2件しかなく、この2件のいずれの報告においても、補助化学療法の有効性は示されていない<sup>10, 15</sup>。以上より、現時点で肝細胞癌切除後の補助化学療法として有効なレジメンはないと考えられる。しかしながら、この2件の臨床試験は両者とも、腫瘍の進展度に関して早期癌から進行癌までのあらゆる症例を対象としているため、補助化学療法の有効性が示されなかった可能性もある。門脈内腫瘍栓や全肝に多発する肝内転移を対象とした臨床試験においては、症例数が少ないながらも、補助化学療法の有効性が示唆されており<sup>7, 11</sup>、今後の課題としては、多施設におけるランダム化比較試験などにより、臨床腫瘍統計上評価しうる症例数を十分に集積したうえでの検討が必要である。

#### **E** 肝細胞癌切除後補助療法（抗癌剤以外の薬剤、あるいは併用治療）

肝細胞癌切除後のインターフェロン療法は、根治切除後の残存肝に高頻度に生じる多中心性発癌の抑制を目的としている。特に、HCV関連肝細胞癌は、HBV関連肝細胞癌と比較して多中心発癌が高頻度であり、一定の割合で肝細胞癌の新発生を認める。この多中心性発癌の抑制には、HCVの陰性化や活動性肝炎の鎮静化が必要とされており、これまで多くの試験において、術後のIFN投与により肝癌再発が抑制されることが示されてきた<sup>17-19</sup>。また、インターフェロンは、抗癌剤の作用を増強させるmodulatorの作用に加えて、自身が抗腫瘍効果を有するため、肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌の術後補助療法として、5-FUの持続肝動注にIFNを併用し、無再発生存率、生存率の有意な改善を認めたとの報告もある<sup>20</sup>。

免疫療法については、その手法や適応、効果に関して未確立である。養子免疫療法は、1980年代にメラノーマなどに対する免疫療法として報告され<sup>21</sup>、その後、肝細胞癌に対しても臨床応用されるようになった。術後補助化学療法としては、肝細胞癌切除後の養子免疫療法施行により、再発率を

対照群の77%に対して、治療群において59%に低下させ、無再発生存率を有意に改善したとのランダム化比較試験の報告がある<sup>22)</sup>。今後は、より強力な免疫エフェクターの開発が必要である。

また、近年の分子生物学の進歩はめざましく、癌の増殖・進展・転移に関する様々な分子が同定されるとともにこれらの分子を標的とした治療薬の開発が進められている。そのなかで、血管新生抑制剤は、肝細胞癌の特徴の一つである富血管性との関連よりも注目されている。VEGFは主要な血管新生因子であり、多くのVEGF受容体阻害剤が開発されている。Sorafenib (BAY43-9006)はマルチキナーゼ阻害剤であり、VEGF受容体におけるチロシンキナーゼ活性を阻害する。2007年の米国臨床腫瘍学会において、進行肝細胞癌に対するsorafenibの大規模臨床試験 (SHARP Trial) の結果が報告された。治療群において、生存期間が10.7カ月と対照群の7.9カ月に比較して有意に延長したとされる<sup>23)</sup>。今後は治療後の再発抑制効果の検証へと発展する可能性がある。

## F 今後の展望

現在、肝細胞癌切除後の補助化学療法として有効なレジメンはなく、化学療法単独での適応はない。しかしながら、肉眼的門脈内腫瘍栓や広範囲な肝内転移を有する症例は、再発高危険群であり、術後補助療法による再発予防対策が、予後向上のためには必須である。このような再発高危険群に対して、化学療法とインターフェロンや免疫療法、あるいは分子標的治療薬などとの併用により、肝細胞癌術後の再発抑制効果が期待される。今後は、妥当性のある臨床試験での再発抑制効果の検証が重要課題となる。

## ■文献

- 1) 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. 肝癌診療ガイドライン 2005年版. 東京: 金原出版; 2005.
- 2) Sakon M, Umeshita K, Nagano H, et al. Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma: analysis by disease-free survival curves. *Arch Surg*. 2000; 135: 1456-9.
- 3) 日本肝癌研究会, 編. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003). 京都: 日本肝癌研究会; 2006.
- 4) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg*. 2002; 235(4): 466-86.
- 5) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 1474-84.
- 6) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人. 消化器癌に対する化学療法. 肝癌. 癌と化学療法. 2003; 30: 1895-900.
- 7) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1994; 20: 295-301.
- 8) Yamamoto M, Arii S, Sugahara K, et al. Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1996; 83: 336-40.
- 9) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 1405-9.
- 10) Lai EC, Lo CM, Fan ST, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 1998; 133: 183-8.
- 11) Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, et al. 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.

## 1. 肝臓

- 12) Kwok PC, Lam TW, Lam PW, et al. Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 450-5.
- 13) Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1445-7.
- 14) Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, et al. A novel intrahepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 862-5.
- 15) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2006; 44: 891-5.
- 16) 野田剛広, 永野浩昭, 和田浩志, 他. 動注化学療法の進歩 (肝細胞癌). *癌と化学療法*. 2006; 33: 1221-5.
- 17) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*. 2000; 32: 228-32.
- 18) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 963-7.
- 19) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 44: 1543-54.
- 20) Nagano H, Sakon M, Eguchi H, et al. Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54: 172-9.
- 21) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med*. 1987; 316: 889-97.
- 22) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 802-7.
- 23) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) JCO. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007; 25: No. 18S.

〈野田剛広, 永野浩昭, 門田守人〉



## CLINICAL STUDIES

**Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors**

Miho Kanda<sup>1,2</sup>, Ryosuke Tateishi<sup>1</sup>, Haruhiko Yoshida<sup>1</sup>, Takahisa Sato<sup>1</sup>, Ryota Masuzaki<sup>1</sup>, Takamasa Ohki<sup>1</sup>, Jun Imamura<sup>2</sup>, Tadashi Goto<sup>1</sup>, Hideo Yoshida<sup>1</sup>, Keisuke Hamamura<sup>1</sup>, Shuntaro Obi<sup>2</sup>, Fumihiko Kanai<sup>1</sup>, Shuichiro Shiina<sup>1</sup> and Masao Omata<sup>1</sup>

1 Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo, Japan

2 Department of Hepatology, Kyoundo Hospital, Tokyo, Japan

**Keywords**

disease-free survival – hepatocellular carcinoma – interventional radiology – tumour markers

**Abbreviations**

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP; CT, computed tomography; DCP, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus antibody; MRI, magnetic resonance imaging; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

**Correspondence**

Ryosuke Tateishi, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan  
Tel: +81 3 3815 5411  
Fax: +81 3 3814 0021  
e-mail: tateishi-iky@umin.ac.jp

Received 27 February 2008

Accepted 15 July 2008

DOI:10.1111/j.1478-3223.2008.01864.x

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy worldwide, claiming approximately 600 000 deaths each year (1). Because HCC usually develops in patients with advanced chronic liver diseases (2, 3), efficient surveillance for HCC is feasible on high-risk patients by using advanced imaging diagnostics, facilitating detection of HCC at early stages (4–8). Together with advances in treatment modalities, such as surgical resection, medical ablation, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and liver transplantation, the prognosis of HCC has been much improved (4, 9–12).

**Abstract**

**Background:** Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC) is of growing importance as the survival of patients has been improved owing to advances in treatments to intrahepatic lesions. **Methods:** To elucidate the incidence and risk factors of extrahepatic metastasis of HCC, we enrolled 1573 (1131 treatment-naïve and 442 previously treated on referral) patients with HCC without extrahepatic tumour spread treated at the authors' department between 1990 and 2003. Patients received medical treatment including percutaneous ablation and transcatheter arterial chemoembolization, and followed by dynamic computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) and tumour markers every 3–4 months. Extrahepatic metastasis was diagnosed by plain X-ray, CT, MRI and scintigraphy. Clinical parameters at the time of treatment to intrahepatic lesions were evaluated as a predictor of subsequent extrahepatic metastasis among the 1131 treatment-naïve patients by Cox's proportional hazard model. **Results:** During the average observation period of 3.9 years, extrahepatic metastasis was diagnosed in 123 in the treatment-naïve and 53 in the patients treated previously. The incidence rate of extrahepatic metastasis, as detected during the lifetime after medical treatment of HCC, was approximately 13% at 5 years. Multivariate analysis with Cox proportional hazard model revealed that positivity for viral markers, larger tumour diameter, multiple tumour nodules, presence of vascular tumour invasion and elevated tumour markers were associated with the development of extrahepatic metastasis. **Conclusion:** The incidence of extrahepatic metastasis of HCC diagnosed during clinical course was not frequent. Advanced intrahepatic lesions, presence of vascular tumour invasion, elevated tumour markers and presence of viral hepatitis were risk factors for extrahepatic metastasis.

Except for cases after transplantation, intrahepatic recurrence of HCC is very common (13–16) but this may be treated by modalities applicable to primary HCC. In contrast, extrahepatic metastasis of HCC is relatively rare at the time of initial diagnosis even with fairly advanced intrahepatic lesions (17–19). However, with prolonged survival of HCC patients, the incidence of extrahepatic metastasis seems to be increasing (20–22). Most of the previous studies on extrahepatic metastases of HCC were based on autopsy reports and few described extrahepatic metastases detected in the course of illness (17, 18, 23, 24). Risk factors for

extrahepatic metastases are not well known either (22). The diagnostic procedures for extrahepatic metastases have not been standardized. However, considering the substantial advances in treatment of intrahepatic lesions, appropriate diagnosis and treatment of extrahepatic lesions may be essential for further improvement of prognosis.

The authors' institution has been one of the leading tertiary centres for HCC treatment in Japan. The majority of patients received percutaneous medical ablation. One of the major merits of medical ablation is its repeatability for metachronous intrahepatic recurrence. As a result, we achieved the cumulative 5-year survival rate of 49.6% among overall HCC patients (25). The prolonged survival seems to be associated with increased incidence of extrahepatic metastasis. In the present study, we analysed the incidence of extrahepatic metastases of HCC among consecutive patients and evaluated its possible predictors.

## Patients and methods

### Patients

Between 1990 and 2003, the authors' institution received a total of 1619 patients with HCC. We enrolled 1573 of them excluding 46 patients who showed extrahepatic metastasis at the time of first visit. Among these patients, 1131 had naïve HCC and 442 had a previous history of HCC treatment before the first visit to our department. The previous treatments were hepatic resection in 107, percutaneous ablation in 169, TACE in 249 and radiation therapy in one (including overlap).

### Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

The diagnosis of primary HCC was based on contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), where hyperattenuation in the arterial phase and hypoattenuation in the late phase were considered definitely diagnostic. Elevation in HCC-specific tumour markers, i.e.  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP) and lectin-reactive fraction of AFP (AFP-L3), were considered suggestive of HCC. Ultrasound-guided tumour biopsy was performed when considered necessary.

The treatment of HCC consisted of percutaneous tumour ablation (83.2%), TACE (31.3%), intra-arterial chemotherapy (0.9%), systemic chemotherapy (1.5%) and irradiation (0.4%); some patients received combination treatments. The effects of primary

treatments were evaluated with contrast-enhanced CT/MRI 1–2 months later. Intrahepatic recurrence was monitored with abdominal ultrasound and CT/MRI at an interval of 3–4 months. Other imaging examinations, such as chest X-ray or CT, and  $^{99m}\text{Tc}$  or Ga-67 scintigraphy, were also performed when indicated.

### Diagnosis of extrahepatic metastasis

The diagnosis of extrahepatic metastasis was based on abdominal ultrasonography, CT, MRI, chest X-ray or bone scintigraphy. Intra-abdominal metastasis was usually found on abdominal ultrasonography, CT or MRI regularly performed for the follow-up of intrahepatic HCC. Pulmonary metastasis was detected often with chest X-ray routinely performed before treatment for intrahepatic recurrence. Other examinations were indicated by the emergence of symptoms suggestive of respective metastasis, or an elevation of HCC-specific tumour markers that was not accounted for by the status of intrahepatic lesion. Differentiation from benign or malignant lesions other than metastatic HCC was based on findings on diagnostic imaging, changes in tumour markers and sequential changes in size.

Event occurrence was defined by the definite diagnosis of extrahepatic metastasis. Deaths without definite diagnosis of extrahepatic metastasis were handled as censored. Extrahepatic metastasis detected only at autopsy, consisting 7.5% of autopsied cases, was not considered as an event because the current study was focused primarily on the diagnosis and treatment of extrahepatic metastasis within the lifetime.

The characteristics of extrahepatic metastasis, recorded at the time of its diagnosis, included the method of diagnosis, symptoms, the status of intrahepatic lesions and the serum concentration of HCC-specific tumour biomarkers. The incidence of extrahepatic metastasis was recorded individually for its locations which consisted of the lung, bone, lymph nodes, adrenal glands and others. When metastases occurred to multiple locations during the observation period, each metastasis was distinctly handled as an event in each location. However, metachronous metastases to the same organ were represented by the first metastasis and clinical data at that period were recorded.

### Statistical procedures

The observation period was defined as the interval between the first treatment of HCC at our department and the diagnosis of extrahepatic metastasis, death or

the last observation before 31 August 2006, whichever came first. Cumulative incidence rates of extrahepatic metastasis were calculated by the method of Kaplan-Meier (26). When a patient received only best supportive care as the first treatment, the time of definite diagnosis of HCC was regarded as the start of observation. In addition, we assessed the cumulative rate of intra- and extrahepatic recurrence in 885 patients who received medical ablation as their initial treatment and achieved complete response using cumulative incidence estimation with competing risks (27). Clinical data, at the time of first treatment, were tested for the prediction of extrahepatic metastasis by using Cox's proportional hazard model (28). Those factors with a *P* value < 0.1 in univariate analysis were retained in a multivariate analysis, where stepwise variable selection was used to estimate the best model. Factors included in the analysis were as follows: age, gender, hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis C virus antibody (HCVAb), serum concentrations of albumin and total bilirubin, platelet count, serum levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, Child-Pugh classification of liver function, the maximum size and the number of HCC nodules, the presence of vascular tumour invasion, the levels of AFP, DCP and AFP-L3. Data were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless otherwise specified. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant. *S-PLUS* 2000 (Insightful Co., New York, NY, USA) was used in all statistical analyses.

## Results

### Patients

Among 1573 HCC patients, 1131 had naïve HCC and 442 had a previous history of HCC treatment. The average age was  $65.7 \pm 8.7$  years in the former group and  $64.6 \pm 8.3$  in the latter one. Male patients were dominant in both groups, constituting about two-thirds. HCVAb was positive in 77.8% in the former and 78.5% in the latter group. The mean  $\pm$  SD diameter of HCC nodules was  $3.2 \pm 2.3$  and  $3.4 \pm 2.6$  cm respectively. Massive form of HCC constituted 0.5 and 1.1% respectively. Vascular tumour invasion was found in 2.2 and 3.6% respectively (Table 1).

### Extrahepatic metastasis

During the average observation period of 3.9 years, extrahepatic metastasis was diagnosed in 176 patients

**Table 1.** Patients' characteristics at entry

Variables	Naïve ( <i>n</i> = 1131)	Treated previously ( <i>n</i> = 442)
Age (years), mean $\pm$ SD	65.7 $\pm$ 8.7	64.6 $\pm$ 8.3
Male, <i>n</i> (%)	785 (69.4%)	322 (72.9%)
HBsAg/anti-HCVAb		
+/-	104 (9.2%)	56 (12.7%)
-/+	880 (77.8%)	347 (78.5%)
+/-+	21 (1.9%)	7 (1.6%)
-/-	126 (11.1%)	32 (7.2%)
Child-Pugh classification, <i>n</i> (%)		
Class A	696 (61.5%)	256 (57.9%)
Class B	386 (34.1%)	169 (38.2%)
Class C	49 (4.3%)	17 (3.8%)
Tumour size, <i>n</i> (%)		
$\leq$ 2.0 cm	339 (30.0%)	114 (25.8%)
2.1-5.0 cm	665 (58.8%)	275 (62.2%)
> 5.0 cm	127 (11.2%)	53 (12.0%)
Number of nodules, <i>n</i> (%)		
1	584 (51.6%)	147 (33.3%)
2-3	368 (32.5%)	158 (35.7%)
> 3	179 (15.8%)	137 (31.0%)
Vascular tumour invasion, <i>n</i> (%)	25 (2.2%)	16 (3.6%)
AFP > 100 (ng/ml), <i>n</i> (%)	318 (28.1%)	158 (35.7%)
DCP > 100 (mAU/ml), <i>n</i> (%)*	249 (23.1%)	115 (28.1%)
AFP-L3 > 15 (%), <i>n</i> (%)†	163 (21.1%)	96 (32.2%)
Treatment of HCC, <i>n</i> (%)‡		
Percutaneous ablation	957 (84.6%)	351 (79.4%)
Arterial chemoembolization	367 (32.4%)	126 (28.5%)
Arterial chemotherapy	10 (0.9%)	4 (0.9%)
Systemic chemotherapy	10 (0.9%)	14 (3.2%)
Radiation	3 (0.3%)	3 (0.7%)
Supportive care only	11 (1.0%)	3 (0.7%)

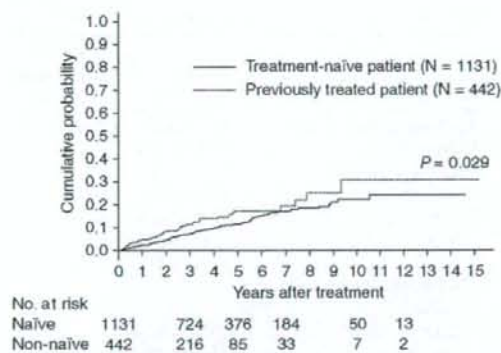
\*Missing in 85.

†Missing in 502.

‡Including overlaps.

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody; HCC, hepatocellular carcinoma; SD, standard deviation.

(11.2%): 123 in the naïve group and 53 in the group treated previously. The cumulative incidence rates of extrahepatic metastasis at 1, 2, 3, 5 and 7 years were 2.3, 4.5, 7.4, 11.6 and 17.0%, respectively, in the former group and 4.9, 8.3, 11.3, 17.3 and 19.5%, respectively, in the latter (Fig. 1). However, if we focus on the first appearance of recurrence after curative medical ablation (*n* = 885), cumulative probabilities of intrahepatic recurrence at 1, 2, 3, 5 and 10 years were



**Fig. 1.** Cumulative incidence of extrahepatic metastasis. The cumulative incidence of extrahepatic metastasis at 5 years was 11.6% in the naïve group and 17.3% in the group treated previously. There were significant difference between two groups ( $P = 0.029$ ).

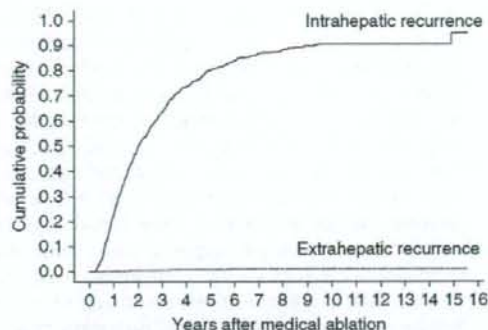
22.7, 49.9, 63.3, 80.0 and 90.5% while those of extrahepatic recurrence (metastasis) were 0.2, 0.6, 0.6, 0.7 and 0.9% respectively (Fig. 2).

The location of the first extrahepatic metastasis was lung in 74 patients (42.0%), bone in 43 (24.4%), lymph node in 37 (21.0%), adrenal gland in 16 (9.1%) and others in 6 (3.4%). Total numbers of events were 243:92 for the lung, 60 for bone, 49 for lymph nodes, 23 for adrenal gland and 19 for other organs (Table 2). Among the other organs, metastasis to the brain was the most frequent ( $n = 10$ ). Eight of 10 patients (80.0%) with brain metastasis had extrahepatic metastasis to other organs while on the whole 50 patients (39.7%) had metastases to more than one organ. The dominant location of bone metastasis was the vertebrae (37.5%). Regional lymph nodes were the site of metastasis in 75% cases. 82.5% of adrenal metastasis occurred to the right side gland.

At the time of diagnosis of extrahepatic metastasis, symptoms attributable to the corresponding lesions were present in 76.6% of patients with bone metastasis, manifesting itself as pain, motor or sensory nerve disturbance, or local bone swelling and 10.9% of those with pulmonary metastasis as dyspnoea, cough or pain; all symptomatic patients had metastases to bilateral lungs.

#### Predictors of extrahepatic metastasis

Clinical parameters at the time of HCC treatment were evaluated as a predictor of extrahepatic metastasis among the 1131 patients who were treated for naïve HCC by using Cox's proportional hazard model. In univariate analysis, the following parameters had a



**Fig. 2.** Cumulative probabilities of intra- and extrahepatic recurrence in patients with complete response to medical ablation. Cumulative probabilities of intrahepatic recurrence at 1, 2, 3, 5 and 10 years were 22.7, 49.9, 63.3, 80.0 and 90.5% while those of extrahepatic recurrence (metastasis) were 0.2, 0.6, 0.6, 0.7 and 0.9% respectively.

$P$  value  $< 0.1$ : HBsAg seropositivity, anti-HCVAb seropositivity, maximum tumour diameter, the number of HCC nodules, the presence of vascular tumour invasion, levels of AFP, DCP and AFP-L3 (Table 3). Excluding AFP-L3 for which missing values were frequent, the remaining parameters were analysed in multivariate analysis with stepwise selection, in which all parameters retained statistical significance (Table 4). The presence of vascular tumour invasion showed the greatest relative risk, followed by HBsAg seropositivity and the diameter exceeding 5.0 cm.

#### Discussion

In this study, the incidence rate of extrahepatic metastasis, as detected during the lifetime after medical treatment of HCC, was approximately 2.5%/year. Although the applicability of this result may be limited by the fact that the study population were treated mainly by medical ablation, this is compatible with previous reports that metachronous heterotopic recurrence of HCC is relatively rare, as compared with other cancers (18). In the current study, the most frequent location of extrahepatic metastasis was the lung, followed by the bone, lymph node and adrenal gland. The lung was the most frequent site of metastasis also in other reports, followed by either the bone or the lymph nodes (21, 24, 29, 30).

Among the three modes of tumour extension, i.e. haematogenous metastasis, lymphatic metastasis and direct invasion, haematogenous metastasis is the most common with HCC (31), which contrasts clearly with lymph node-dominant metastasis from cholangiocellular