

(ii) women during pregnancy or breast-feeding, (iii) psychosis, (iv) systemic steroids medication, (v) continuous use of flucytosine, phenytoin or warfarin potassium, (vi) insulin-dependent or poorly controlled diabetes mellitus and (vii) diarrhea or peripheral neuropathy greater than Grade 1.

RANDOMIZATION

After the confirmation of the inclusion and exclusion criteria by telephone or fax to the JCOG Data Center, the patients are randomized to either hepatectomy alone arm or post-operative chemotherapy arm. The minimization method is used for randomization balancing the arms according to the state of liver metastases (synchronous/metachronous), the number of liver metastases (three or less/four or more), the largest size of liver metastases (<5/≥5 cm) and the number of metastatic lymph nodes in the primary lesion (three or less/four or more/unknown), and institution.

TREATMENT METHODS

In hepatectomy alone arm, the patients are observed without any treatment until recurrence. In post-operative chemotherapy arm, the treatment schedule is summarized in Fig. 1. Chemotherapy with mFOLFOX6 is initiated between 56 and 84 days following liver surgery. Chemotherapy consists of an intravenous injection of oxaliplatin 85 mg/m² with L-LV 200 mg/m² over 2 h followed by 5-FU 400 mg/m² bolus and 2400 mg/m² continuous infusion over 48 h. This cycle is repeated every 2 weeks for 12 courses until disease progression or unacceptable toxicity.

FOLLOW-UP

Patient follow-up will be performed every 2 months for the first year, then every 4 months until the third year and every 6 months until the fifth year. Follow-up includes a clinical examination, analysis of tumor marker levels and thoracoabdominal computed tomography. Physicians will decide

whether or not to treat recurrences, including administration of second-line chemotherapy.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL METHOD

The Phase II part of this trial is designed to evaluate the feasibility of the post-operative chemotherapy with mFOLFOX6. If the treatment compliance at nine courses of post-operative chemotherapy arm is high as expected in the Phase II part, the registration is continued for the Phase III part. In the Phase II part, the sample size was 78 cases, with 39 cases per arm, provided 90% power under the hypothesis of treatment compliance at nine courses as the expected value of 70% and the threshold value of 50% using one-sided testing at a 10% significance level. Randomization is also performed in the Phase II part, but any tests to compare two arms directly in terms of efficacy endpoints are not planned in the Phase II part.

The Phase III part of this trial is designed to confirm the superiority in terms of disease-free survival of hepatectomy followed by mFOLFOX6 to hepatectomy alone. The hypothesis of the Phase III part is the 5-year disease-free survival of post-operative chemotherapy arm is greater than that (25%) obtained by hepatectomy alone arm by 12%. If a statistically significant improvement in 5-year disease-free survival is demonstrated, post-operative chemotherapy followed by hepatectomy will be the new standard treatment. According to that, the planned sample size in the Phase III part including the cases registered in the Phase II part is 300 cases, 150 cases per arm, and 233 events are expected with 3 years of accrual and 5 years of follow-up.

This ensures at least 80% power with a one-sided α of 5%.

INTERIM ANALYSIS AND MONITORING

An interim analysis is not planned in the Phase II part, and three interim analyses are planned in the Phase III part: the first at the time two-thirds of the total patients are registered, the second just after the completion of registration and the third at the time of 3-year follow-up. The Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) of the JCOG will independently review the interim analysis reports and consider whether it is necessary to stop the trial prematurely. In-house interim monitoring will be performed by the Data Center to evaluate and improve the study progress and quality. Monitoring reports will be submitted to and reviewed by the DSMC and the CCSG every 6 months.

PARTICIPATING INSTITUTIONS (FROM NORTH TO SOUTH)

Sapporo-Kosei General Hospital, Miyagi Cancer Center, Yamagata Prefectural Central Hospital, Ibaraki Prefectural Central Hospital, Tochigi Cancer Center, Gunma Prefectural Cancer Center, Saitama Cancer Center, National Cancer Center Hospital East, Chiba Cancer Center, National Cancer Center Hospital, Keio University Hospital, Tokyo

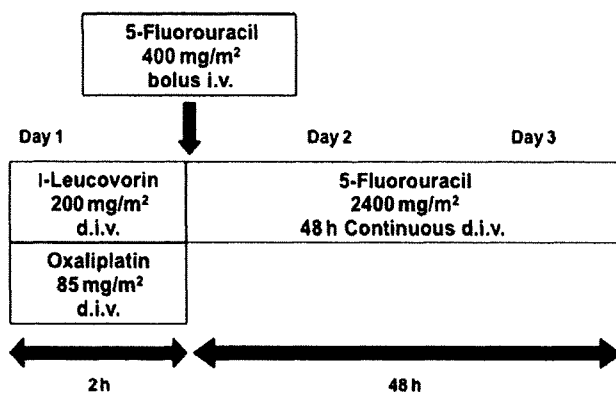


Figure 1. Treatment schedule in post-operative chemotherapy arm.

Medical and Dental Hospital, Kitasato University East Hospital, Kanagawa Cancer Center, Kitasato University Hospital, Showa University Northern Yokohama Hospital, Yokohama City University Medical Center, Niigata Cancer Center Hospital, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Nagano Municipal Hospital, Shizuoka Cancer Center, Aichi Cancer Center Hospital, Fujita Health University Hospital, Kyoto Medical Center, Osaka University Hospital, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka National Hospital, Sakai Municipal Hospital, Minoh City Hospital, Suita Municipal Hospital, Kansai Rousai Hospital, Hyogo College of Medicine Hospital, Okayama Saiseikai General Hospital, Hiroshima University Hospital, Hiroshima City Hospital, Shikoku Cancer Center, Kurume University Hospital and Oita University Hospital.

Funding

Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493–504.
2. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938–46.
3. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994;116:703–10.
4. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254–62.
5. Papadimitriou JD, Fotopoulos AC, Prahalias AA, Vassiliou JG, Papadimitriou LJ. The impact of new technology on hepatic resection for malignancy. *Arch Surg* 2001;136:1307–13.
6. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007–16.
7. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2001;24:4976–82.

特集

肝・胆道・脾がん治療の動向—最新のエビデンス

肝がん

2) 肝動脈化学塞栓療法のエビデンス*

名嶋弥菜** 稲葉吉隆**
山浦秀和** 佐藤洋造**
金本高明** 友澤裕樹**
坂根 誠** 北角 淳**
寺倉梨津子**

Key Words : hepatocellular carcinoma (HCC), transarterial chemoembolization (TACE), epirubicin, cisplatin, doxorubicin

はじめに

肝細胞癌の多くは、慢性肝炎・肝硬変といった背景を有し、治療選択にあたっては病変の広がりに加え肝予備能について考慮することが必要となる。図1は、Barcelona-Clinic Liver Cancer groupの治療選択のシエマ¹⁾であり、図2はわが国の肝癌診療ガイドラインの肝細胞癌治療アルゴリズム²⁾である。いずれをみても、肝細胞癌の治療においては腫瘍の広がりのみならず肝予備能が治療方針の決定において重要視されることがわかる。

肝動脈化学塞栓療法 (transarterial chemoembolization : TACE) は1978年に本邦のYamadaら³⁾により開発された肝細胞癌に対する治療法で、本邦では有効な治療法として30年以上にわたって行われている。一般的には、腫瘍の栄養血管へ油性造影剤であるリピオドール[®]と抗癌剤の懸濁液 (リピオドールエマルジョン) を注入した後、塞栓物質を注入する方法がとられることが多い。切除不能肝細胞癌に対する治療法として、現在

でも初回治療のうち約30%の症例ではTACEが行われている⁴⁾が、汎用されている治療法であるにもかかわらず、根拠となるデータはそれほど多くないのが実際のところである。

肝動脈塞栓療法のエビデンス

TACEは高い局所壊死効果を有するものの、最近まで無作為化比較試験において生存期間の延長は示されていなかった^{5)~8)}。2002年にTACEと無治療とを比較した二つの無作為化比較試験において、TACEが有意に延命効果を示すことが報告された。一つはLoらが報告した比較試験で、TACE群と対照群において1年生存割合57% vs. 32%、2年生存割合31% vs. 11%、3年生存割合26% vs. 3%と、TACE施行群で有意に良好な成績を認めた ($P=0.02$)⁹⁾。もう一つはLlovetらの報告で、TACE群と対照群で、1年生存割合82% vs. 63%、2年生存割合63% vs. 27%と、TACE群で有意に予後が良好であることが示された ($P=0.009$)¹⁰⁾。さらに、それまでに報告された無作為化比較試験のmeta-analysisにおいても、TACEを施行された群では無治療あるいは化学療法のみを行った群と比較して、2年生存割合においてオッズ比0.53 (95%CI : 0.32~0.89), P 値0.017と、有意に生存期間の延長が得られることが示された¹¹⁾ (表1)。これらの報告により、それまでエビデ

* Evidence of transarterial chemoembolization (TACE).

** Mina NAJIMA, M.D., Yoshitaka INABA, M.D., Hidekazu YAMAURA, M.D., Yoza SATO, M.D., Takaaki KANAMOTO, M.D., Yuki TOMOZAWA, M.D., Makoto SAKANE, M.D., Atsushi KITAKADO, M.D. & Ritsuko TERAKURA, M.D.: 愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR部 (〒464-8681 名古屋千種区鹿子殿1-1) ; Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya 464-8681, JAPAN

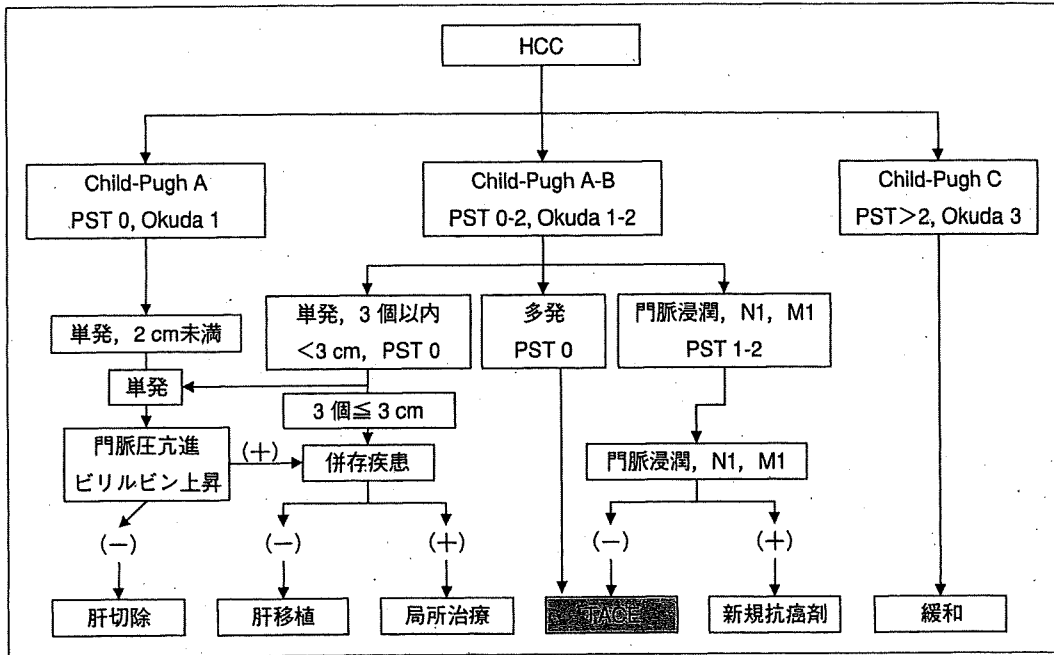


図1 Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification and treatment schedule
 HCC : hepatocellular carcinoma, PST : performance status test, TACE : transarterial chemoembolization
 (文献²⁾より引用改変)

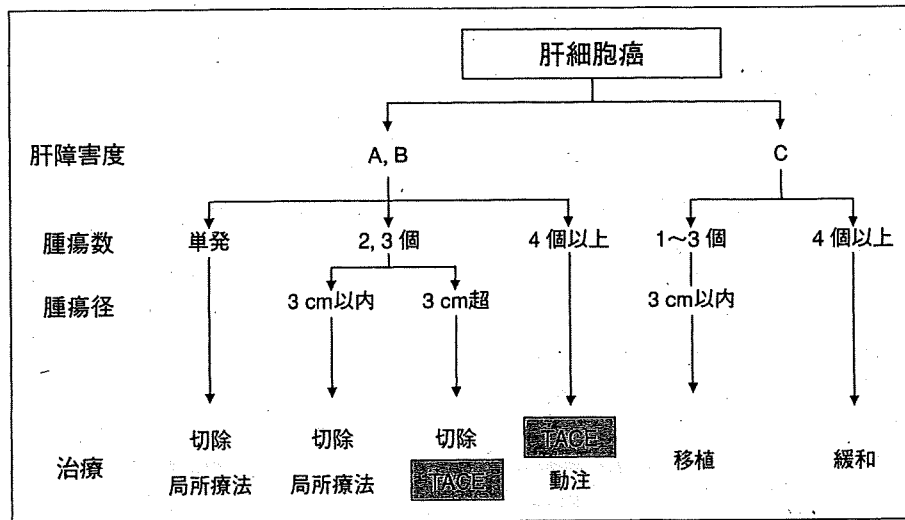


図2 肝細胞癌治療アルゴリズム(肝癌診療ガイドライン2005年版)(文献²⁾より引用改変)

ンスに乏しかったTACEの有用性が、客観的なデータをもって示された。これは、肝癌の日常診療を変える報告というより、むしろ、肝癌以外の領域にかかわる人々に対してわかりやすい形でTACEの有用性が証明された結果であった。しかし、海外から示されたTACEの報告では病

変の局在に対しての選択性のないほぼ全肝に対して治療を行ったとするものが多く、また、病状にかかわらず定期的に治療を繰り返す、という手法がとられていることが多い。これは、わが国で行われているような、腫瘍の栄養血管を同定しそこへカテーテルを到達させるという選

表1 TACEの無作為化比較試験

発表者	症例数	Control	P-value
Lin DY ²⁹⁾	1988 42	TAE > 5-FU	<0.005
Pelletier G ⁵⁾	1990 42	TACE(DOX) = 無治療	NS
Trinchet JC ⁶⁾	1995 96	TACE(CDDP) = 無治療	0.13
Pelletier G ⁷⁾	1998 73	TACE(CDDP) = TMX	0.77
Bruix J ⁸⁾	1998 80	TAE = 無治療	0.72
Lo CM ⁹⁾	2002 79	TACE(CDDP) > 無治療	0.002
Llovet JM ¹⁰⁾	2002 75	TACE(DOX) > 無治療	0.009
<u>Meta-analysis</u>			
Llovet JM ¹¹⁾	2003 545	TACE > 無治療	0.017

TACE : transarterial chemoembolization, TAE : transarterial embolization, DOX : doxorubicin, CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, TMX : tamoxifen

表2 TACEに用いられることの多い薬剤

- ・エピルビシン
- ・ドキシソルビシン
- ・ジノスタチンスチマラマー(スマンクス[®])
- ・マイトマイシンC
- ・シスプラチン

択的TACEを、病変・肝予備能に応じてタイミングを見計らって行う、という方法と比べるとかなり繊細さに劣る印象は否めない。しかし、それではいったいどのような方法・治療間隔でTACEを行うのがよいのか、といったことについて、現在のところ統一された方法はない。実際の臨床の現場では施設によりあるいは術者によりさまざまな方法がとられているのが現状である。

次項からは、TACEによる治療の実際について、現時点でのエビデンスを示す。

塞栓物質併用についてのエビデンス

前述のとおり、リピオドール[®]と抗癌剤の懸濁液(リピオドールエマルジョン)を注入した後、塞栓物質を注入する方法をTACEとすることが多いが、一部には塞栓物質を使用せずリピオドールエマルジョンのみを肝動脈に注入する方法もTACEとしている報告もみられる。一般的には塞栓物質を併用しない方法はtransarterial infusion chemotherapy(TAI)に分類されることが多い。

Takayasuらはアドリアマイシンとリピオドール[®]のみで治療を行った群に比較して、ゼラチンスポンジを加えた群では腫瘍の壊死領域が有意に多かったと報告した¹²⁾。Ikedaらは、シスプラチンとリピオドール[®]のみで治療を行った群(TAI

群)とその後に塞栓物質を加えた群(TAE群)についてretrospectiveな検討を行い、TAE群ではTAI群に比して有意に高い奏効割合を認めた(73% vs. 51%, $P < 0.01$)と報告した。しかし、生存に関しては生存期間中央値3.1年 vs. 2.5年、5年生存割合25% vs. 18%であり、TAE群で良好な傾向が認められたものの有意差は認めないとの結果であった¹³⁾。本稿では、塞栓物質を併用したものをTACEとして扱い、リピオドールエマルジョンのみを注入する、いわゆるlipiodolizationについては肝動注化学療法の稿にゆずる。

至適薬剤についての検討

現在わが国においてTACEに用いられることの多い薬剤を表2に示す。

国内においてTACE時に最も汎用されている抗癌剤の一つはアンサラサイクリン系抗癌剤であるエピルビシンである。海外では同じくアンサラサイクリン系抗癌剤であるドキシソルビシンやシスプラチンを用いたTACEの報告が多い。日本と韓国の多施設共同試験として、エピルビシンまたはドキシソルビシンとリピオドール[®]を用いたTACEの第II相試験が現在進行中である。この試験は、LlovetらのTACEの有効性を示した報告¹⁰⁾におけるTACE群の治療成績の再現性を確認することを目的とし、現在登録が終了し経過観察中である。

ジノスタチンスチマラマー(スマンクス[®])は、脂溶性の肝動注用抗癌剤で、本剤を用いたTACEの第II相試験において一定の効果を示した¹⁴⁾が、血管障害により経血管治療の繰り返し治療が困

難となるなどの問題があり近年は用いられることが少なくなってきた。

シスプラチンをTACEに用いることで良好な成績が得られるとの報告も多い¹⁵⁾¹⁶⁾。最近、粉末の動注用シスプラチン製剤であるアイエーコールとリピオドール[®]の懸濁液をTACEに使用している施設も増えているが、現在のところ承認用法はアイエーコール単独の肝動脈内投与である。SM-11355はシスプラチンの誘導體で脂溶性を高めることでリピオドール[®]との親和性を向上させた肝細胞癌の治療薬である。TAIにおける有用性が報告され¹⁷⁾保険承認申請中である。現在、エビルピシンTACEとSM-11355を用いたTACEのランダム化比較試験が進行中であり、結果が待たれる。

リピオドール[®]併用についてのエビデンス

油性造影剤であるリピオドール[®]は、肝動脈内に投与すると肝細胞癌に高濃度に停滞することが知られている¹⁸⁾¹⁹⁾。そのため、抗癌剤のcarrierとして全国で広く用いられているが、国内における承認用法はリンパ系・子宮卵管造影のみであり、TACE時における使用は承認外という問題がある。TACEにおけるリピオドール[®]併用の有用性についてのランダム化比較試験の報告はないが、Yoshikawaらは、エビルピシン肝動注療法において、エビルピシン単独投与をした場合と比較して、エビルピシンとリピオドール[®]の懸濁液を投与した群では奏効割合が高く(12% vs. 42%)、生存期間も良好な傾向があった($P=0.09$)と報告している²⁰⁾。

塞栓物質についてのエビデンス

従来わが国では、TACE時の塞栓剤として、止血用のゼラチン貼付剤であるゼラチンスポンジを手動的に粉碎したり細かく切ったりしたものが使用されることが多かった。2006年に肝動脈塞栓剤である多孔性ゼラチン粒が承認されて以降は主に本剤を用いて塞栓が行われる。

海外からは、血管塞栓用ビーズの有用性についての報告もみられるが、本邦では未承認である。薬剤溶出性ビーズは、球状のビーズに抗癌剤を充填し、塞栓部位で薬剤が徐放することを

容易にした塞栓剤である。Lencioniらは従来のTACEと比較して薬剤溶出性ビーズを用いたTACEで有意に優れた抗腫瘍効果を示したと報告した²¹⁾。

また、Carrらは、放射性マイクロスフェア(⁹⁰Yttrium microspheres)を用いたTACEは、従来のTACEに代わりうると報告した²²⁾が、従来のTACEと比較して生存における有用性は証明されておらず、さらなるデータの積み重ねが必要と考える。

至適治療間隔に関する検討

これまでの海外からの無作為化比較試験においては、病勢にかかわらず2~3か月ごとにTACEを繰り返す、定期的TACEの報告が多かった。しかし、非癌部肝組織への影響を考えると、なるべく選択的に、なるべく間隔をおいての治療が望ましいと考えられる。腫瘍増大あるいは腫瘍マーカーの上昇時に再TACEを施行する方法と定期的TACEとの無作為化比較試験は存在しない。Ernstらのretrospectiveな検討では、定期的TACEでは腫瘍が増大した時点で再TACEを行った場合と比較して合併症が多く、累積生存率が悪いと報告されている²³⁾。

他の治療法との併用

近年、TACEに経皮的治療を併用することにより、より高い治療効果を得られることが報告されている。Bartolozziらは、TACE単独で治療をした群とTACEにエタノール注入療法を加えた群の無作為化比較試験において、併用群では奏効割合および無再発生存期間において良好な成績を示したことを報告した²⁴⁾。また、Yamakadoらは、早期肝細胞癌において、TACE後にラジオ波熱焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)を行った104例と肝切除術を施行された62例をretrospectiveに比較し、TACEとRFAの併用により肝切除と同等の成績が得られたと報告している²⁵⁾。

その他、TACE後の再発予防や、再TACEまでの間隔の延長を期待して、TACE後に分子標的治療薬を中心とした補助療法を行う試みがなされており、順次意義が明らかとなっていくと思われる。

術前・術後補助療法としてのエビデンス

術前補助療法としてTACEを行った報告がいくつかさされているが、有効とする報告²⁶⁾と無効とする報告²⁷⁾²⁸⁾とがあり、コンセンサスは得られていない。また、現時点では術後補助療法としてTACEを行うことの意義について十分検討された報告はない。

今後の課題

TACEが“生存期間の改善が得られるかどうかははっきりしない局所治療”と言われていた1990年代までの状況と比較すると、2000年以降、無作為化比較試験、そしてmeta-analysisにおいてその有用性が示され、oncologyの領域でのTACEの地位は向上したかにみえる。しかし、いまだ標準的な方法が確立していないのが現状である。今後、より高い効果を目指して、至適薬剤・塞栓剤の検討、至適治療スケジュールの検証など、一つずつの課題を科学的に実証し、普遍化することが肝細胞癌の治療レベルの向上のために必要と考える。

おわりに

肝細胞癌の多くは背景に慢性肝障害を有する。そのため、①肝障害の程度によっては肝硬変がより予後に強く影響する、②肝予備能により可能な治療が異なる、③再発を繰り返すことが多く初回治療の効果がどの程度予後に影響を及ぼすのかははっきりしない、など肝細胞癌の治療に特有の状況がある。さらには、局所療法の性質上、臨床試験を行う上で必要なプロトコール治療としての手技の統一がしにくいことも無視できない。このようなエビデンスの確立を阻む独特の要素を一つずつ乗り越え、信頼性の高いデータを積み重ねていくことが必須と考える。

文 献

- 1) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1907-17.
- 2) 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. p. 11.
- 3) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983 ; 148 : 397-401.
- 4) 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 : 日本肝癌研究会事務局 ; 2006.
- 5) Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990 ; 11 : 181-4.
- 6) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1256-61.
- 7) Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization : a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998 ; 29 : 129-34.
- 8) Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma : results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1578-83.
- 9) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002 ; 35 : 1164-71.
- 10) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1734-9.
- 11) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 ; 37 : 429-42.
- 12) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma : treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987 ; 163 : 345-51.
- 13) Ikeda M, Maeda S, Shibata J, et al. Transcatheter arterial chemotherapy with and without emboliza-

- tion in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004 ; 66 : 24-31.
- 14) Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Transcatheter arterial embolization with zinostatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002 ; 62 : 228-33.
 - 15) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987 ; 60 : 1194-203.
 - 16) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001 ; 12 : 847-54.
 - 17) Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, et al. A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in comparison with zinostatin stimalamer in patients with hepatocellular carcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4583.
 - 18) Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983 ; 52 : 2193-200.
 - 19) Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* 1984 ; 54 : 2367-74.
 - 20) Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, et al. A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994 ; 33 Suppl : S149-52.
 - 21) Lencioni R, Malagari K, Vogl T, et al. A randomized phase II trial of a drug eluting bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4523.
 - 22) Carr BI, Amesur NB, Dasyam A. A randomized, controlled study of TACE versus ⁹⁰Yttrium microspheres for treatment of unresectable HCC : Interim results [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008 ; 26 : 15609.
 - 23) Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization : comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 59-64.
 - 24) Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC : transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995 ; 197 : 812-8.
 - 25) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma : radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008 ; 247 : 260-6.
 - 26) Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, et al. Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 1950-4.
 - 27) 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* 1996 ; 87 : 206-11.
 - 28) Harada T, Matsuo K, Inoue T, et al. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 1996 ; 224 : 4-9.
 - 29) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, et al. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 453-6.

* * *

