

3. 鉄蓄積に伴う酸化ストレスと肝発癌

Kato らは瀉血により C 型慢性肝疾患患者の肝発癌が抑制されることを報告し⁷⁾, 肝内鉄蓄積が肝発癌を促進させることを示唆した。しかしその機序については不明な点が多いため, 前述の HCV TgM に軽度の鉄過剰餌 (通常餌に含有される鉄の 5 倍濃度) を与え C 型慢性肝炎患者と同等の肝内鉄濃度にするにより肝発癌を来たすか否かについて検討した。鉄負荷 6 ヶ月目の HCV TgM は肝内の脂肪沈着が亢進し, 中心静脈周囲には小滴性脂肪沈着も目立った。さらにミトコンドリアの超微形態異常を認め, 脂肪酸分解も低下した。鉄負荷 12 カ月目になると肝内脂質過酸化物とともに 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の蓄積が亢進し, 最終的には鉄負荷 HCV TgM のみに肝細胞癌を含む肝腫瘍を 45% (5/11) 認めた⁸⁾ (図 2)。このように HCV TgM は肝内鉄濃度が C 型慢性肝炎のそ

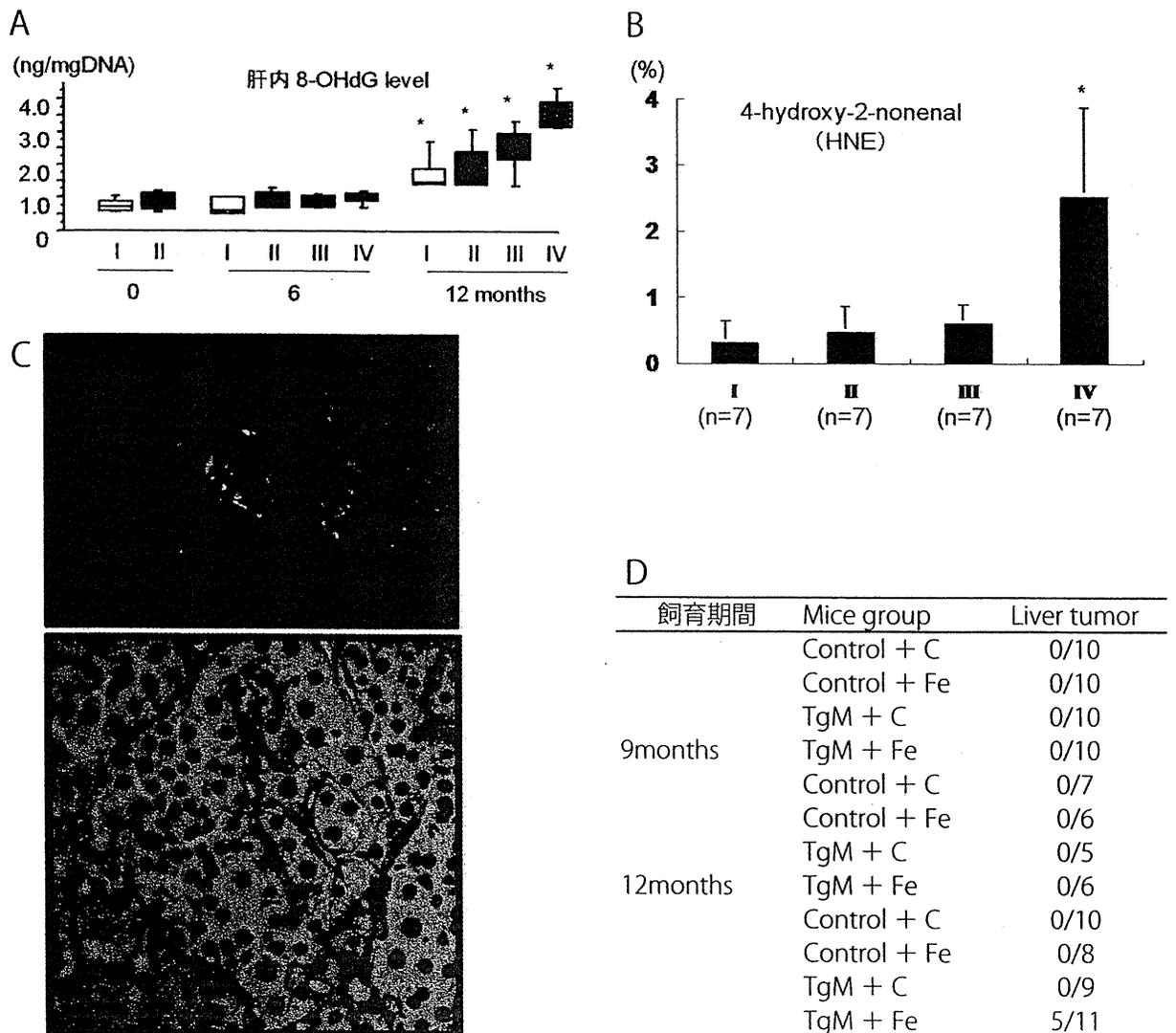


図 2 鉄負荷 HCV TgM の肝内酸化ストレス, 酸化的 DNA 障害ならびに肝腫瘍発生

A: 肝組織内 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 発現量

B: 12 カ月目の肝組織内脂質過酸化物 (4-hydroxy-2-nonenal, HNE) の発現量

C: HCV TgM における肝細胞癌 (肝組織の倍率: $\times 400$)

D: 鉄負荷の有無から見た HCV TgM, コントロールマウスの肝腫瘍発生率

れに匹敵してくるとミトコンドリア障害とともに肝内の脂肪沈着が亢進し、遂には酸化ストレスが亢進するとともに酸化的DNA障害が進行し肝発癌をきたすことが明らかになった。しかしこの動物モデルは肝内に炎症や線維化を引き起こさない点がC型慢性肝炎患者と大きく異なっている。炎症と鉄代謝についてはIL-6によるJAK-STATシグナルを介するhepcidinの転写調節機構が存在し、肝内に炎症が強くなるとhepcidinの転写亢進が予想され、HCV起因性酸化ストレスによるhepcidinの転写抑制と拮抗する可能性も考えられる。したがって実際のC型慢性肝疾患におけるhepcidinの転写調節はより複雑と考えられ、このことはC型慢性肝疾患患者のなかでも肝内の鉄沈着は様々の程度で起きるといふ臨床的事実を反映しているように思われる。

おわりに

C型肝炎においてはHCVタンパクにより産生されるROSがhepcidinの転写を抑制することにより鉄代謝障害が引き起こされると考えられる。さらに鉄蓄積は酸化ストレスの増強因子となり病態進展や肝発癌に深く関与している。

文 献

- 1) Okuda M, et al. : Gastroenterology 122 : 366-75, 2002
- 2) Korenaga M, et al. : J Biol Chem 280 : 37481-8, 2005
- 3) Tsutsumi T, et al. : Hepatology 50 : 378-86, 2009
- 4) Fujita N et al. : Mol Med 13 : 97-104, 2007
- 5) Nishina S, et al. : Gastroenterology 134 : 226-38, 2008
- 6) Miura K, et al. : Hepatology 48 : 1420-9, 2008
- 7) Kato J, et al. : Cancer Res 61 : 8697-702, 2001
- 8) Furutani T, et al. : Gastroenterology 130 : 2087-98, 2006

病気の分子形態学

定価 9,500 円 (税別)
2011 年 9 月 7 日 発行

編 集 日本臨床分子形態学会

発行者 大塚 忠義

発行所 学際企画株式会社

〒171-0031 東京都豊島区目白 2-5-24 第2平ビル

TEL 03 (3981) 7281 又は 050 (5530) 1160 (IP 電話)

e-mail : info@gakusai.co.jp

URL <https://www.gakusai.co.jp>

©無断転用禁ず

(落丁・乱丁本はお取り替えいたします)

ISBN978-4-906514-80-9 C3047 ¥9500E

13. 肝細胞癌の治療

虎の門病院肝臓内科部長 池田健次

key words hepatocellular carcinoma, sorafenib, radiofrequency ablation, DC Bead, surgery, transcatheter arterial chemoembolization

動 向

本稿は肝細胞癌の外科的・内科的治療の最新の進歩をレビューするものであるが、ページ数に限りがあるため、外科治療、ラジオ波焼灼治療(RFA)、肝動脈塞栓療法のうち新規の塞栓物質、肝動脈動注療法、分子標的薬について述べることとし、通常の肝動脈化学塞栓療法・マイクロ波凝固療法・エタノール局注療法などについては割愛することとした。

A. 肝癌の外科治療

外科治療の最近の研究に関しては、肝移植を除いては新規の切除手技など斬新なものは少なく、他治療特にラジオ波焼灼療法との比較試験・他治療の併用意義、肝切除後の予後因子などに関する研究が主であった。

1. 肝切除の手技に関する検討

従来から議論のあった、系統的亜区域切除の臨床的意義に関して、最近でも、有用性を認めない見解と認める見解の両者が示されている。すなわち、Tanakaら¹⁾の系統的切除の有用性を認めないとする報告であり、他は肝癌研究会集計²⁾や

Kobayashiら³⁾の有用性を認めるという報告である。Tanakaらは125例のretrospectiveなデータであり、前者は、系統的亜区域切除を行った群では再発率・生存率のいずれをとっても非解剖学的局所切除を行った群と差がないため、肝機能温存を主眼とした手術を行うことが重要としている。一方、Eguchiら²⁾の多施設のretrospectiveな5,781例のデータは大規模な集積比較研究、Kobayashiら³⁾は233例の単一施設での研究であるが、いずれも、相対的に再発率の低い軽度の肝障害症例に系統的切除が選ばれているという、retrospectiveな研究としてのバイアスを払拭するには至っていない。Nanashimaら⁴⁾は、系統的肝切除は目指すべきものではあるが、肝機能不良例では、腫瘍を露出しない部分的肝切除が行えれば再発率・生存率の両者とも良好な成績が得られたとして、「中間的な」報告を行った。

わが国では長い間、肝切除の際の切除断端についてはこれを十分にとらなくても再発に対する影響は少ないとされてきたが、Shimadaら⁵⁾は、局所治療対象となる人の肝切除例での検討を行い、再発リスクの低い人、若年・非C型、腫瘍径25mm以上の人では切除断端10mmを確保した方がよいと論じている。また、中国のLiuら⁶⁾は、

尾状葉切除114例を集計し、尾状葉に発生した肝癌だけは切除断端の因子が生存に関与したと報告している。

肝切除術の際に行う工夫として、Gotohら⁷⁾はインドシアニン・グリーン (ICG) 蛍光により腫瘍を可視化するナビゲーションシステムの有用性を報告した。彼らは肝切除数日前にICGを静注し、術中に肝表面を赤外線に近い周波数の蛍光で観察する方法で、単発と考えられた10例中4例で新規の肝癌結節を発見し、これを十分に取り除くことができたとしている。

2. 肝切除に対する併用療法

Zhouら⁸⁾は、108例の肝細胞癌の無作為化比較試験で、術前に肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を行っても予後が改善しないことを示した。わが国でも1990年前後に厚生省研究班の多施設共同研究として同様の無作為化試験が行われTACE施行・無施行でほとんど差がなかったと報告されている。しかしZhouらの研究では、有意差こそないものの、再発率 ($p = 0.087$)、無再発生存率、全生存率でTACE施行群の方が良好な傾向を示していることに関心がもたれる。わが国のデータとは異なり、98%がB型肝炎陽性、5cm以上の肝癌のみを対象としたなどの背景の違いも留意しなければならないであろう。

手術中に行う併用療法として、Itohら⁹⁾は41例の多発性肝癌に対する外科治療のなかで、術中局所ablationを併用することの有用性を示し、香港のCheungら¹⁰⁾も、肝切除術施行19例でラジオ波焼灼療法 (RFA) を併用して治療適応拡大の意義を示した。

Lauら¹¹⁾は、肝切除後のアジュバント治療として¹³¹I-リピオドール動注を施行する無作為化比較試験の成績をLancet(1999)に報告し再発抑制・無再発生存期間延長の効果を発表しているが、彼らはこれら43例の長期成績をintention-to-treat

の立場で示した。中央値66カ月の観察期間中に投与群21例中10例 (47.6%) が再発し、無投与群22例では14例 (63.6%) が再発した ($p = 0.29$)。投与群・無投与群での無再発生存率の比較を行うと、5年ではそれぞれ66.7%, 36.4% ($p = 0.0433$)、7年で66.7%, 31.8% ($p = 0.0243$)、10年で47.6%, 27.3% ($p = 0.0892$)であった。また10年の全体生存率の比較でも、投与群52.4%, 無投与群27.3%と¹³¹I-リピオドール単回動注の有用性が認められたとしている。本研究は、比較的進行例の多いB型肝炎関連肝癌が多い背景であり、また、C型より異所性多発再発の率の低い集団でもあるため、わが国の肝癌症例の実情とは異なるものの、初回治療法が10年という長期の予後に影響することを示した数少ない論文となっている。同年にオーストラリアのNgら¹²⁾も、肝切除・局所治療後の34例に¹³¹I-リピオドール動注を行いその有用性を報告している。中国のXiaら¹³⁾は、肝切除後の60例に対して無作為化比較試験を行い、カペシタビン投与群では再発時期が遅く、再発率も低下し、生存期間が改善することを示した。これら中国から報告されることの多い「残存している腫瘍組織に対するアジュバント治療」は、多中心性再発の多い本邦の肝癌の治療とは大きく異なることが想像される。

Vp2以上の門脈浸潤をきたしている進行肝癌25例の肝切除後に行う併用療法として、Imuraら¹⁴⁾はインターフェロン α +5-FU+シスプラチンの投与を行った10例と行わなかった15例をretrospectiveに比較した。無再発生存率には差がなかったが、薬物治療を行った群では再発6例中3例が単発再発であったのに対し、行わなかった群では再発11例中10例が多発再発もしくは肝外再発を示し、再発形式の違いをもたらす可能性を示した。Huiら¹⁵⁾は肝切除後に活性化キラー細胞を使用するアジュバント治療を無作為化比較試験で行っている。この切除後免疫療法は無治療

群よりも無再発生存率が高いことを示したが、全生存率には影響しないとした。

2009年から2010年にかけて、肝切除など肝癌根治治療後にインターフェロンを投与すると再発や生存に有利かどうか、という点についてのメタアナリシスが3編報告されている。Zhangら¹⁶⁾は α インターフェロンを投与した無作為化比較試験6件、600例の集積で、根治治療後の再発率を低下させ、1年全生存率を向上させているとした。Breitensteinら¹⁷⁾も7つの研究、620例でインターフェロンの意義を検討し、2年死亡率のリスクが0.65に低下 ($p < 0.001$) するとしたが、再発抑制効果のリスクは0.86 ($p = 0.013$) とインパクトが少ないことを示した。2010年になってSingalら¹⁸⁾は、10件の無作為化比較試験・645例のC型肝炎肝細胞癌メタアナリシスで、インターフェロンが再発抑制 (オッズ比0.26, $p < 0.00001$)、5年生存率ではオッズ比0.31でインターフェロン治療が有利であるとした。また、治療でSVR (ウイルス排除) となった症例ではそうでない症例に比し、再発率で0.19, 生存率で0.31のオッズ比になるとして、インターフェロン治療の有用性が明らかであるとした。

3. 肝切除症例での再発因子・予後因子

肝切除時の臨床因子の再発に及ぼす要因の論文は、わが国では最近はあまりみられなくなっているが、欧米や中国では、これら臨床因子解析の報告が散見される。イタリアからは、単独施設464例の症例集積研究¹⁹⁾で、単発大型肝癌の治療予後は良好で、2～3個の多発でも局所治療より生存率がよかったとしている。3個以上の多発であれば局所治療と同等の予後であったとし、肝切除の適応を拡大していく方向と、外科の立場での内容である。予後規定因子は肉眼的脈管侵襲であったとし、C型を中心とするわが国に似た状況を追認している。アメリカから²⁰⁾は、5cm以上

の大型肝癌切除後予後因子の分析がなされ、肝線維化は無再発生存率・全生存率に影響しなかったと結論している。78例という少数例の検討であり、アメリカでの肝切除手技の問題、NASHなど背景の違いが問題になると考えられるが、わが国では多数例であればやはり肝線維化因子は出てくるものと想像される。オーストラリアから²¹⁾は、大型肝癌10cm以上でも肝切除は十分でき、予後不良因子は肝硬変合併・低分化型組織であると、平凡な結論がされている。わが国からは、非B非C型あるいはNASH (非アルコール性脂肪性肝炎) の症例増加を受けて、非C型肝炎肝細胞癌の予後因子として、切除断端5mm, 多発性があげられるという報告²²⁾もされている。

術中・術後の要因として、血液製剤を使用した症例の予後が不良であること²³⁾や術直後の白血球増多が予後不良因子²⁴⁾という報告が、いずれも日本の同一施設からなされている。

わが国で実際に使用されている腫瘍マーカーのうち、AFPを分析した論文²⁵⁾があり、腫瘍径に比して高値を示す (それほど大きくないのにAFPが非常に高い) 場合には予後が悪いとするものであった。AFP/腫瘍体積という簡単な指標で、臨床感覚に一致する報告²⁵⁾である。そのほかの血清あるいは尿中物質による再発・予後を左右する因子として、血中レチノール結合蛋白4 (RBP4)²⁶⁾、尿中トリプシンインヒビター²⁷⁾の報告がある。

切除肝組織の分析でも再発・生存率との関連を述べた報告が数編ある。Ryuら²⁸⁾は、506例の肝切除後中央値43カ月観察した研究で、MTA1 (Metastatic tumor antigen 1) の免疫組織学的検討を行ったところ、MTA1は81例 (17%) に陽性であったが、非癌周囲組織には全例陰性であった。MTA1陽性肝癌では、大きな腫瘍径 ($p = 0.04$)、腫瘍外増殖 ($p = 0.03$)、微小血管侵襲 ($p = 0.008$) などと有意に相関し、これに組織学的

分化度 ($p = 0.056$) が関連した。MTA1は年齢・性別・Child-Pugh分類、被膜浸潤などとは関連しなかったが、HBV関連肝癌で陽性率が高いことに関心が持たれた。MTA-1陽性肝癌では、再発率が有意に高く、生存率が有意に低いことがわかり、これがHBV関連肝癌で特に目立つ傾向であった。切除肝組織内浸潤マクロファージの検討を行った研究が中国から2つあり、それぞれは別の結果を報告している。Dingら²⁹⁾は、肝細胞癌組織内および辺縁部に浸潤したマクロファージが多ければ再発率・生存率に不良な要因となるといい、肝癌周囲のマクロファージは予後に影響しないとしている。一方、Liら³⁰⁾は、肝細胞癌浸潤マクロファージは予後良好のマーカーだと、逆の説明をしている。免疫組織学的手法で、前者がCD68モノクローナル抗体を用いているのに対し、後者はCD45ROという違った指標を用いているという以上に、マクロファージ機能に関しては未解決である。同様に、中国からオステオポンチンに関して、切除後予後を検討した論文が3編出されている。Huangら³¹⁾は、肝癌組織でオステオポンチンが高発現およびcaspase-3の低発現とは肝細胞癌肝切除後の予後不良因子になると発表し、Chenら³²⁾もオステオポンチン発現は生存率悪化要因であると同時にStage Iでは再発率を高める要因であるとした。Yangら³³⁾も切除肝組織について、マイクロアレイを用いてオステオポンチン・CD44発現を同時に検討し、これらが同時に陽性であるときの再発率・生存率が不良であることを示しており、いずれの研究でもオステオポンチンの意義は同様であった。

切除肝組織中のCOX-2 (cyclooxygenase-2)の意義について、ドイツと中国とから報告がある。Schmitzら³⁴⁾は、COX-2高発現は初期高分化型肝癌の特徴で、おとなしい腫瘍性格とともに予後良好のマーカーであるとしている。中国のHeら³⁵⁾はB型肝癌切除例の非腫瘍部の検討を行い、

肝癌再発は「非癌部」COX-2で左右され、その高発現はALT高値・脈管侵襲と相関すると述べている。無再発生存率はCOX-2高値例で有意に不良であり、腫瘍部の検討と非腫瘍部の検討での大きな「喰い違い」はさらに検討の余地がある。

その他、肝癌の生物学的特性としての脈管浸潤・遠隔転移、そして最終的な生存に寄与する要因がさまざまな手法で基礎的に研究されている。Shiら³⁶⁾は、肝癌の転移を制御するバイオマーカーとしてX-linked アポトーシス阻害タンパク(XIAP)を研究し、肝癌の転移・再発を抑制するためにXIAPが標的分子となりうることを示唆した。Tanakaら³⁷⁾は、107例のretrospectiveな肝癌切除症例についてマイクロアレイを用いたゲノム発現状態について検討し、Aurora kinase Bの過発現が進行再発 (aggressive recurrence) に最も寄与する要因で、生存率とも関連があるとした。Budhuら³⁸⁾は、最近注目されている癌関連バイオマーカーであるmicroRNAsが肝癌の転移に関連しているかどうかを検討した。根治的肝切除を行った241例について、癌部・非癌部あわせて482の標本でmicroRNAs発現プロファイルを検討し、20のmicroRNAsプロファイルが転移・再発に関連していることを示した。Laiら³⁹⁾は、肝切除組織のHCPR-1 (hepatocellular carcinoma-related protein 1) のmRNA発現を検討して予後の独立要因であることを報告している。その他、VEGF・PD-ECGFが切除後の独立した予後因子であること⁴⁰⁾、Wnt-1はウイルス性肝細胞癌の再発に関連するバイオマーカーであること⁴¹⁾、腫瘍周囲のマクロファージCSF-1レセプター高発現が予後不良因子であること⁴²⁾などの報告もある。

Wangら⁴³⁾は、233例のprospectiveな肝切除でAAH (aspartyl- (asparaginyl) -beta-hydroxylase) をマイクロアレイで発現の検討を行った。多変量解析では、AAHの過剰発現は肝切除後の肝癌再

発リスクを3.16倍 ($p < 0.001$) にし、生存率を2.71倍悪くするとし、これまでのバイオマーカーに比して優れているとしている。また最近話題の幹細胞の関連では、Yangら⁴⁴⁾は、腫瘍血管新生に関連する肝幹細胞/progenitor細胞のバイオマーカーとして、CD19, CD133, Nestin+CD44, VEGFなど14種類のマーカーを測定し、多変量解析でCD133, CD44, Nestin, MVD (microvessel density) が再発・生存に独立に影響している臨床データを発表している。

4. 肝切除と経皮的局所治療との比較

2006年に中国のChenら⁴⁵⁾は、直径5cm以下単発の肝細胞癌180例を経皮的局所治療群と肝切除群に分け、無作為化比較試験として初めて報告した。2008年以後も、無作為化・非無作為化比較試験を通して、肝切除と経皮的局所治療とを比較した研究が多数報告された。

まず、無作為化比較試験ではないがイタリアのGuglielmiら⁴⁶⁾は、200例の肝硬変合併肝細胞癌患者について、RFA治療109例と肝切除91例の予後を比較した。著者らの1施設での経験で肝癌は6cm以下の症例である。生存期間の中央値は肝切除群57カ月に対してRFA群28カ月と有意に肝切除群で長かった ($p = 0.01$) が、Child分類B症例・多発肝癌症例では両群に差はなかった。3cm以下の肝癌では、無再発生存率・全生存率での差は認められなかったが、3cmを超える症例では肝切除が多変量解析でも有意により予後であったとして、わが国の一般的な考え方と同様な成績を示している。Hiraokaら⁴⁷⁾も日本の単一施設としてのデータをまとめ、3cm以下であれば肝切除とRFAとは同様の成績で、3年・5年までの肝癌再発率・全生存率は変わらなかったと報告した。

経皮的治療後にしばしば見られる局所再発・追加治療についての検討も出始めた。韓国のCho

ら⁴⁸⁾は、早期の肝癌に対して肝切除とRFAを行った症例を観察し、マルコフモデルを使って分析した。その結果、初回RFAを行って局所再発しこれに肝切除を行った例と、はじめから肝切除を行った例で全生存率に差はなかったとまとめた。イタリアのPortolaniら⁴⁹⁾は、初回治療は肝切除・RFAのどちらにしてもさほどは変わらないが、初回治療が経皮的治療であった場合の局所再発に関しては、大きな追加切除を要するという見解を示している。

一方、外科切除が優れているという立場も多い。Abu-Hilalら⁵⁰⁾は、68例の年齢・性別・腫瘍径・Child-Pugh分類でマッチさせた5cm以下単発肝癌について検討したところ、再発率は有意に肝切除で低く、この再発率が全生存率に影響する独立要因であったことを示し、肝切除術の優位性を示した。同様にHasegawaら⁵¹⁾は、日本肝癌研究会の全国集計の17,149例の結果をretrospectiveデータとしてまとめた。肝癌治療2年後の再発率の比較では、肝切除35.5%、ラジオ波焼灼療法(RFA) 55.4%、エタノール局注療法(PEI) 73.3%であり、多変量解析でも肝切除が再発率を低める有意な独立要因であった。カナダのMolinarira⁵²⁾は、マルコフモデルで肝移植適応にならない肝癌症例について、肝切除とRFAの治療成績を比較した。再発率やQOL調整生存率でみると、肝切除術施行が有意に良好な成績であったとしている。ただし、彼らも75歳以上の高齢ではRFAが最良の選択肢であり、再発例に対する肝切除とRFAは同等の成績であるといっている。また、生存のベネフィットは両者で変わらないとしている。韓国のKimら⁵³⁾も肝切除治療が無再発生存率・再発回数で優れているが、全生存率・再発形式・治療法選択などでは両群でほぼ同じであったと述べている。

単なる肝切除と経皮的治療の治療選択にとどまらず、両者の治療選択の基準作りや再発肝癌の治

療方針決定などを目的とした研究も現れている。Uenoら⁵⁴⁾は、ミラノ基準内にある比較的早期の肝癌に対する比較を行い、単発で肝機能良好例には肝切除を選択するのがよく、肝機能にこだわらず切除不能の単発肝癌や多発肝癌にはRFAを行うことがよいのではないかと述べている。外科的な開腹下RFA治療は経皮的治療よりも優れているとも加えている。再発肝癌の治療を比較して、Liangら⁵⁵⁾はRFAのほうが侵襲が少なく、再発例に対しては細切除よりもRFA治療の方が優れているとしている。全体で110例と症例数が少なく、若年で肝機能のよいB型慢性肝疾患が多いなど、わが国とは異なっている事情にも注意を払うべきであろう。

最後に、肝切除と経皮的治療の比較として初めてのメタアナリシス⁵⁶⁾が出版された。分析は1個の無作為化比較試験・9個の非無作為化比較試験の再解析で、「肝切除ができる症例では」肝切除施行のほうが成績良好とし、特に3cmを超えるものの優位性がみられたとしている。しかし著者らは、この初めてのメタアナリシスでは内容のエビデンスレベルが低く、評価は慎重にすべきであるとまとめている。

B. 肝癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)

1. RFAの新しいデバイス, 工夫

新しいタイプのRFA機器として、電極冷却型バイポーラ電極を使用した大型肝癌治療の初期成績が報告された⁵⁷⁾。肝癌は5cmから9cmの26例で、1症例1～2回の治療が行われた。27結節中22個(81%)で完全壊死が得られ、平均14カ月の観察期間で14%の局所再発、24%の異所再発がみられたとしている。肝機能良好で脈管侵襲のない大型肝癌では、肝切除以外に治療オプションとして今後広く行われる可能性があると思われる。マルチチャンネルタイプのラジオ波凝固装置

InLine Multichannel Radiofrequency Devise (ILMRD)は、開腹術下に使用可能で、肝切除術の際の出血量減少・肝門部クランプの時間を短縮できるとして登場している⁵⁸⁾。さらに、大型肝癌に対して治療可能な展開針型のバイポーラ電極が初めて報告されている^{59,60)}。短時間で大型の焼灼が可能な特徴が示されているが、適応や他の機種との得失はまだ不明である。

特に新しい手法ではないが、CTガイド下穿刺によるRFAがいくつか報告されている。ギリシアのLasparら⁶¹⁾は、放射線科でCT下RFA 232例のまとめを行っている。直接腫瘍を確認して行っている割には、治療成功率87%、局所再発率22%とやや不良で、CT下穿刺の有用性が不明である。一方、韓国のParkら⁶²⁾は、USでの視認が不可能な肝癌66例97結節に行ったCT下RFAの成績を発表している。3～39mmの腫瘍径に対して行った腫瘍制御率は6カ月84%、12カ月74%とやや不良で、重大な合併症は6例(気胸5例、穿刺ルート播種1例)がみられている。同様に経肺的CT下RFAを22例に施行したKatoら⁶³⁾は、平均8カ月の経過観察で局所制御率92%、9回の治療(38%)に気胸を起こしている。

2. RFAの適応と適応拡大

Livraghiら⁶⁴⁾は多施設共同研究で、2cm以下単発の218例の肝細胞癌治療について、RFAと肝切除を比較した。ここでは局所の持続制御率と治療関連合併症について検討しているが、局所の持続制御率は中央値31カ月で216例(97.2%)に得られ、治療侵襲も少ないことより、RFAが小型肝癌の基本的治療であるとしている。N'Kontchouら⁶⁵⁾は欧米での235例のRFA治療の経験から、腫瘍径が大きければ局所再発の原因になるが、全生存率には影響しないとして、5cmまでの腫瘍径までは根治療法としてRFAが第一選択になりうることを論じている。Cheungら¹⁰⁾

は、肝切除術にRFAを併用することにより、外科治療の適応拡大、裏を返せば肝切除を行うことによりRFA治療の適応範囲を広げることを推奨している。高齢化するわが国では、75歳以上の高齢者63例にRFA治療を行い、Performance statusが良好な小型肝癌には若年者と同様に治療が可能であることも報告されている⁶⁶⁾。

制御不能の腹水が認められる患者に対してはRFA治療は相対的禁忌とされているが、韓国のChaら⁶⁷⁾は、腹水のある19例に対してRFAを施行した。2例で出血合併症を伴ったが、死亡例はなく、安全であると報告している。肝外転移巣に対する積極的なRFA治療も試みられており、門脈主幹部浸潤骨転移40例の報告⁶⁸⁾、副腎転移6例の報告⁶⁹⁾などで、それぞれRFAの有用性が述べられている。

3. RFAの副作用とその防止

わが国ではRFA治療が導入されすでに10年が経過し、治療に伴う副作用は出揃い、個々の事象に対してもリスク要因や対策がとられている現状である。現在でも積極的に考えていかなければならない問題として、(i) 肝機能悪化の問題、(ii) 悪性細胞撒布の問題、(iii) 胆管合併症などが挙げられる。

Kurodaら⁷⁰⁾は、Child分類B・Cの肝機能不良例でRFA施行後の肝機能悪化が多いと述べた。アルブミン値の低下が目立ち、特にChild-Pughスコア9点以上の肝障害例では肝機能悪化に注意すべきであると指摘している。

RFA施行時に腫瘍内圧が上昇することは知られており、これに対して実験的・臨床的に肝癌細胞撒布の危険があるかどうかについて検討が進められている。Hirakawaら⁷¹⁾は、全身麻酔下の生体ブタの実験で、あらかじめリピオドールや色素を貯留させた部位に対してRFA焼灼を加えると、内圧上昇に伴ってこれらが肝内他部位に「飛び散

る」ことを示した。台湾のFernandesら⁷²⁾は、RFA焼灼中にしばしば遭遇する「ポン」という破裂音がその後の腫瘍細胞の撒布に関係するかをprospectiveに検討した。クールチップ電極を用いた76例・100結節の治療では、58結節(58%)にpopping音が聞かれたが、聞かれなかった群に比して早期再発や生存率には差を認めなかったと述べている。イタリアのLatteriら⁷³⁾は、RFAの際の肝癌細胞撒布についてprospectiveな観察を行った。93例145回のRFA治療のうち71例は経皮的、22例は開腹下に行われたが、経皮的治療の1例(1.4%)に起こったが、開腹下症例では認めなかった。彼らは、展開針を使用して治療後に収納する手技が発症を抑えられる可能性がある考察している。Imamuraら⁷⁴⁾は、1031例・1845結節に対して行った多数回のRFA治療を集計し、33例の腫瘍撒布があったと報告した。肝内散布しやすい腫瘍は低分化型肝癌であり、これを知るための代替りのマーカーとしては大きな腫瘍径・腫瘍マーカー高値があげられるとした。

4. RFA治療の効果判定と画像

RFA施行後の新規肝癌の増殖速度は無治療の自然経過の病変より早いことがParkら⁷⁵⁾により報告されている。彼らはこのmultiphasic CTを繰り返し行って算出した増殖速度から、RFA後の画像経過観察は2.5カ月ごとに行うことが望ましいとしている。

Remppら⁷⁶⁾は腫瘍の壊死効果を推定するためにMRサーモグラフィーを行った。MRガイド下RFA治療の際に、温度分布マップと壊死域、無造影域などの検討を行い、47例中45例で温度マップが作成可能であった。撮像法により温度と壊死域の相関(係数0.81～0.82)が得られた。新しい試みであるが、治療効果「判定を行う」にはやや弱い数字である。局所療法後の再発に関与する要因として、腫瘍マーカーや低分化型組織があ

げられるが、Imaiら⁷⁷⁾は、MRIでのT2強調画像でのCNR (contrast-to-noise ratio) 所見は低分化型肝癌を非侵襲的に見つけることのできる所見であると述べている。

5. RFA治療への併用療法

Lencioniら⁷⁸⁾は、3.3～7cm (平均5.0cm)のやや大型の肝癌に対して、ドキシソルビシン溶出ビーズ (DEB) +ドキシソルビシン50～125mg肝動注併用RFA治療のパイロット試験を20例に行った。RFA治療後の壊死域は48cm³であったが、DEB動注後には75.5cm³に増大した。重大な合併症はなく、肝機能の増悪も見られず、目標病変が12例 (60%) で完全壊死に陥ったとしている。

Yamakadoら⁷⁹⁾は、RFA + TACE併用治療を行い、これを肝切除の成績と比較している。これは104例の早期の肝癌についてretrospective studyを行ったもので、内科的なRFA + TACE治療で無再発生存率・全体生存率ともに外科とほぼ同じ成績が得られたとしている。Kagawaら⁸⁰⁾も同様のretrospectiveな検討を行い、RFAにTACEを併用した62例の検討で肝切除とほぼ同様の成績を得ている。Takakiら⁸¹⁾は、5cm～10cmの大型肝癌20例・32結節の治療でRFAにTACEを併用して治療を行った。大型でありながら、局所再発は30カ月の観察期間に5例 (25%)のみであり、5年無再発生存率14%、5年全生存率41%と良好だったとしている。

RFAにTACEを併用することの意義に関して、2008年以後、1つの症例対照研究、3つの無作為化比較試験が報告されている。中国のPengら⁸²⁾は、7cm以下単発もしくは3cm以下3個以内の肝癌症例120例RFA + TACEを行い、これにマッチした120例のRFA単独施行例を比較した。全生存率は併用療法群でわずかに良かったのみで有意差がなかった ($p=0.45$) が、5cm以上群のみ ($p=0.031$)、多発群 ($p=0.032$) では併

用療法群での生存率が有意に良好であった。2008年Chengら⁸³⁾は、3cmを超えるやや大型の肝癌に対して、RFA + TACE (肝動脈化学塞栓療法)、TACE単独、RFA単独の無作為化比較試験を行った。併用治療96例、TACE単独95例、RFA単独100例に割り付けられ、生存率・直接治療効果が検討された。生存期間の中央値は、それぞれ37カ月 (治療4.4コース)、24カ月 (3.4コース)、22カ月 (3.6コース) で、併用治療を行った群の生存率が最も良好であったとしている。2009年Shibataら⁸⁴⁾は、3cm以下の小型肝癌89症例に対してRFA + TACE併用とRFA単独治療について無作為化比較試験を行った。4年局所再発率は、併用療法群で17.6%、RFA単独群で14.4%で差がなく ($p=0.797$)、4年生存率もそれぞれ72.7%、74.0%と差がなかった ($p=0.515$)。彼らは直径3cm以下の小型肝癌であれば併用治療の必要性はないと結論づけている。2010年Morimotoら⁸⁵⁾は、3.1～5cmの中等大の肝癌37症例を対象として、RFA単独施行群とRFA + TACE併用群として比較した。焼灼域の短径はRFA群、RFA + TACE併用治療群で41mm、50mmで併用群が大きく、局所再発率もそれぞれ39%、6%と併用群で低かった ($p=0.012$)。治療に要したセッション数も1.4回対1.1回であり、RFAにTACEを併用する意義が認められたと記している。

RFA治療にエタノール局注療法 (PEI) を併用する意義について、2008年以後2つの報告がみられる。Kurokohchiら⁸⁶⁾は、2007年の報告に続いて、全身麻酔下にRFA + PEIを行った治療成績を報告した。Wongら⁸⁷⁾はretrospectiveな検討で、高危険部にある肝細胞癌に対してRFA + PEI併用療法を行うと若干再発率が低下すると記載している。

6. RFAと他治療の比較

RFA治療と外科切除との比較に関しては、外科治療の項目に記したので、ここでは、RFAとそれ以外の治療の比較を行った論文のレビューを行う。

Shiinaらは2005年にラジオ波凝固療法(RFA)とエタノール局注療法(PEI)治療に関して無作為化比較試験を行ってRFAの有用性を示しているが、Brunelloら⁸⁸⁾も同様に、小型肝癌に対してRFAとPEIの無作為化比較試験を行っている。RFA群70例・PEI群69例の比較で、1年の完全壊死率はRFAが65.7%、PEIが36.2%と有意にRFAが高かった($p=0.0005$)が、肝硬変患者での生存に関する差はみられなかったとしている。肝癌高危険群に行われるこれら比較試験では、再発後2回目以後の治療の選択方法など倫理的に施行困難なことが示唆されている。

2010年には15mm以下の微小肝癌に対するRFAとPEIとの比較論文⁸⁹⁾が発表されている。23例で10個の結節は10mmのクールチップRFA、15個の結節はPEIで治療したretrospective研究であるが、RFAでの再発率(20%)はPEI(13.3%)より高く、また再発までの期間が短かったことより、微小な肝癌ではPEIの方が優れていると記している。少数例であり、またクールチップが10mm針を使用しているなど、バイアスが強いかもしれない。米国からは、ミラノ基準内の比較的早期の肝癌症例に対して、局所治療と支持療法のみとの比較試験の結果が報告されている。162例中110例が局所治療、52例が支持療法(無治療)に割り付けられた。ミラノ基準内生存期間は局所治療群644日、支持療法群162日であった($p<0.001$)として、小型肝癌に対する局所療法施行の意義を「正式に」認めた論文になっている。

C. 肝細胞癌に対する塞栓療法・動注療法

1. 新しい塞栓物質

欧米ではすでに開発が進められていた抗癌剤徐放性ビーズ(Drug-eluting beads, DEBまたはDC BeadTM)、新規の塞栓物質(EmbosphereTM, HepasphereTM)などの報告が多数ではじめた。

Lencioniら⁹¹⁾は、ドキソルビシンを用いたDrug-eluting beadsを20例の肝細胞癌患者に対して使用したのパイロット研究を報告している。合併症や肝機能悪化はなく、治療後造影検査で、完全壊死(CR)12例(60%)、90%以上壊死6例(30%)が得られ、他の2例は腫瘍増大をきたしたという結果であった。Lammerら⁹²⁾はPRECISION Vスタディでドキソルビシン使用DC BeadTMの無作為化比較試験を施行した。212例をDC Bead群と通常TACE群の2群に分け6カ月後の画像診断による抗腫瘍効果を調べるものであるが、DC Bead群ではEASL基準のCR率が27%で通常TACE群の22%よりやや高く、objective response率52%(vs 44%)、病変制御率63%(vs 52%)などもやや高かったが、有意差には至らなかった。Child AよりもB症例、ECOG 0よりも1症例、両葉症例、再発症例での客観的効果は有意に良好で、「進行例での有効性」が高かったとしている。Sadickら⁹³⁾は、24例の肝細胞癌にドキソルビシン使用DC Beadを総計69回使用した成績を発表した。平均腫瘍径は30カ月で3.8cmが3.0cmに縮小($p<0.0001$)し、安全で早く効果が出るとコメントしている。Dhanasekaranら⁹⁴⁾は、切除不能肝癌71例をDC Bead群45例と通常TACE群26例に分け、効果を比較した。全症例での診断からの生存期間中央値は610日、284日で、DC Bead群が有意に長く($p=0.03$)、病期別のサブ解析でも生存期間は有意に長かった、と生存に関するadvantageを強調した論文である。

Nicoliniら⁹⁵⁾は、同様のエピルビシン使用DEBを肝移植前の肝細胞癌患者8例に投与し、抗癌剤非使用塞栓 (EmbosphereTM) 例8例と比較した。治療は栄養血管が残存する限り2カ月1回行い、CTは3カ月毎に評価した。DEB群ではCRが77%の病変に得られたが、単純塞栓群では27.2%のみであった。組織学的壊死率も有意 ($p=0.043$) にDC Bead群で高く、重大な有害事象もなかったと、DC Beadを評価している。

Poggiら⁹⁶⁾は、白金製剤Oxaliplatin使用のDrug-eluting microsphere (HepaSphereTM) を用いて、薬物動態のpreliminaryな結果を報告している。Oxaliplatinはmicrosphereに完全に結合し、腫瘍部位には周囲肝の約20倍の組織濃度になることが判明したとしている。Grossoら⁹⁷⁾は、ドキシソルビシンまたはエピルビシンとHepaSphereを平均径42mmの肝細胞癌治療に用いた50例のpreliminaryなデータを示している。1カ月後の奏効率はCRが48%、PRが36%、SDが16%であったが、6カ月後でもCRが51.6%、PRが25.8%であると、反復治療の効果が報告されている。

2. 動注化学療法の進歩

門脈浸潤を伴ったりTACE不応・TACE不能となったりした進行肝細胞癌に対する治療は、最新の治療ガイドラインではソラフェニブが推奨されている。わが国では現在でも、これら進行肝癌症例に5-FU+インターフェロン、5-FU+シスプラチンなどの持続動注化学療法が選択されることが多い。

これまではほとんどわが国のデータしか報告されておらず、持続動注化学療法は世界のコンセンサスにはなっていないが、2009年以後韓国から2報の研究が出された。Wooら⁹⁸⁾は、多施設無作為化比較試験で、5-FU+シスプラチン持続動注療法の際の薬剤を低用量群 (それぞれ170mg/

m²を1~5日目、7mg/m²を1~5日目) と高用量群 (それぞれ500mg/m²を1~3日目、60mg/m²を2日目に) に分けて効果を比較した。何れのレジメンも効果的だったが、高用量群では奏効率16.7%、生存期間中央値193日で、やや治療効果が良好であった。Eunら⁹⁹⁾は、52例に5-FU+シスプラチン持続動注療法 (FP療法) を行ったが、このうち31例にはインターフェロン α を加え、3者治療 (FPI) とした。FP療法、FPI療法での奏効率は57.1%、19.4%で、有意差はなかったがFP療法の方が高率であり、インターフェロンを加える3者療法は奏効率・生存率にベネフィットはなかった。

Nagamatsuら¹⁰⁰⁾は、低用量FP療法で、リピオドールをエマルジョン化して用いることの意義を論じた。通常の5-FU+シスプラチン持続動注療法で、シスプラチンをリピオドールとエマルジョンにして投与した51例では、CRが10例、PRが34例に得られ、奏効率が86.3%に達した。リピオドールを使用した低用量FP療法は、切除不能・門脈浸潤合併肝癌の有力な治療法であるとしている。

Hirookaら¹⁰¹⁾は、門脈浸潤を伴う進行肝癌に対して、動注化学療法 (HAI) を行う前に減量治療としてラジオ波焼灼療法を行うことの意味をhistorical controlを用いたretrospective研究で行った。RFA後にHAIを行った20例では30%にCR、55%にPRが得られたが、通常のHAIのみの群ではCRは0%、PRが33.3%と低かった。2年生存率はそれぞれ78.8%、16.9%で ($p<0.0001$)、HAI前RFA治療の意義が大きかったとしている。

D. 肝癌に対する分子標的治療薬

1. ソラフェニブ (Sorafenib: ネクサバールTM)

Llovetら¹⁰²⁾は、多国籍多施設の無作為化比較試験 (SHARP study) で、進行肝癌に対する分

子標的薬ソラフェニブの有効性を報告した。肝切除・局所治療・TACE非適応の602例の二重盲検試験で、ソラフェニブ400mgを1日2回投与群と無投与群に割り付けて生存期間をみたところ、無治療群の50%生存期間は7.9カ月に対してソラフェニブ群では10.7カ月であり、リスク比0.69 ($p<0.001$) で有意に生存期間延長がみられた。画像診断的な腫瘍進展までの期間(中央値)は、無治療群2.8カ月に対してソラフェニブ群5.5カ月と有意に ($p<0.001$) 腫瘍増殖抑制効果がみられたとしている。副作用は下痢・手足皮膚反応・低リン血症などがみられたが、耐えられる範囲であり、総合的にはこれら進行肝癌症例での第一選択治療とした。

SHARP Studyは、主として欧米人に対して行われた臨床試験で、C型肝炎感染例が多く、やや高齢者が多い背景であった。これに対し、同様な基準で進行肝癌を対象として、アジア人症例に対してソラフェニブの第III相無作為化比較試験が行われた¹⁰³⁾。B型肝炎・若年者が多く、またSHARP studyよりもさらに進行した症例が多い背景であったが、ソラフェニブは全生存期間を4.2月から6.5カ月に延長し、死亡ハザードを0.68に低下させた。また腫瘍進展までの期間を1.4月から2.8カ月に延長し、そのハザード比0.57も含め、治療効果のインパクトはSHARP studyとほぼ同じものとなった。2010年にはこれら無作為化比較試験を含めたメタアナリシス¹⁰⁴⁾が行われ、ソラフェニブ治療は、ソラフェニブを使用しない化学療法や無治療対象群より生存期間を有意に延ばすと報告されている。

早々とソラフェニブ治療の適応拡大に関する論文が出始めている。ソラフェニブの治療は、肝機能の良い肝癌進行例が対象であるが、Wörnsら¹⁰⁵⁾はChild Bの15例、Child Cの4例に使用した経験を示し、Grade3/4の肝障害が頻発(23%)するが注意深い観察を行えば使用可能であると報

告している。韓国のKimら¹⁰⁶⁾は、5-FU+シスプラチンによる化学療法無効の肝癌24例にソラフェニブを使用した。抗腫瘍効果では、奏効例はみられなかったがSDが14例(58.3%)にみられたとして、「ある程度の効果」を示した。ヨーロッパからはドキソルビシン併用ソラフェニブ療法の第I相試験¹⁰⁷⁾が16例で行われ、病変制御率69%と、ドキソルビシン単独療法よりも勝っていたと報告している。さらに、TACEにソラフェニブを併用する第III相多施設無作為化比較試験が予定されているという論文¹⁰⁸⁾も公開された。ソラフェニブの治療効果を向上させる目的で、テガフルMetronomic治療を併用することの意義¹⁰⁹⁾も第II相臨床試験の結果として報告された。

高価で副作用が少ない薬剤であり、治療効果予測や効果判定法に関する見解もでている。Vincenziら¹¹⁰⁾は、早期に皮膚副作用が出現するとソラフェニブの治療効果予測ができると報告した。日本人よりも皮膚副作用の出にくい欧米人での検討ではあるが、Grade I以上の皮膚障害のあった29例では腫瘍制御率は48.3%であったのに対し、副作用のなかった例では19.4%と有意に低かった。また、Time-to-progressionも8.1カ月 vs 4.0カ月と有意差が認められた。Yauら¹¹¹⁾はアジア人51例での第II相試験での検討を行い、B型肝炎が背景の肝癌でも同様な効果を示すが、肺転移症例では効果不良であるとした。治療効果判定の問題では、Maksimovicら¹¹²⁾は、ソラフェニブにより肝癌の血流が低下し壊死になる一方、出血も頻繁に起こるため、画像診断・機能診断には注意を要すると述べている。これら出血所見はたいいてい壊死所見よりも早く起こるとい

2. その他の分子標的治療薬

肝細胞癌に対する新規の分子標的薬は、開発段階で第I相試験以後のものがすでに30種類以上あり、続々と市場に現れる可能性がある。

治療効果と副作用の問題から、肝細胞癌に対してのスニチニブ（スーテントTM）は開発が中止となったが、スイスのKoeberleら¹¹³⁾は、進行肝癌症例における多施設第II相試験の結果を報告している。45例エントリーし、エンドポイントである12週間後の無進行生存率は33%と、「ある程度の効果」は得られたとまとめた。ラパチニブ（タイケルブTM）の第II相試験が進行肝癌26例で行われた¹¹⁴⁾。EGFRとHER2/NEUの阻害剤であるラパチニブでは、奏効例はなく、3カ月以上のSDが23%にみられたのみで、病変非進行期間は1.9カ月と、やや劣る結果であった。

米国のThomasら¹¹⁵⁾は、進行肝癌に対してペバシズマブ（アバスチンTM）とエルロチニブ（タルセバTM）の併用投与を行う第II相試験の結果を報告した。16週時点での生存と病変非進行生存をエンドポイントとして、40症例の治療が行われた。奏効率（PR例）が25%、16週での病変非進行生存は62.5%、生存期間中央値は68週と極めて良好であったが、Grade 3以上の副作用は多く、強い倦怠感20%、高血圧15%、下痢10%、トランスアミナーゼ上昇10%、消化管出血12.5%、創感染5%、血小板減少2.5%のほか、蛋白尿・高ビリルビン血症・背部痛・高カリウム血症・食欲低下が各1例にみられた。肝癌に対する分子標的薬としてははかつてない効果を示しているが、副作用が忍容範囲かどうかの問題と考えられる。台湾のHsuら¹¹⁶⁾は、ペバシズマブ（アバスチンTM）とカペシタビン併用を第一選択とする進行肝癌治療の成績を発表した。45症例に治療が行われ、9%に奏効が得られ、52%に病変制御が可能であった。病変非進行生存の中央値2.9カ月、全生存期間の中央値が5.9カ月と「ほどほどの」結果であった。

Pinterら¹¹⁷⁾は、進行肝癌にサリドマイドを投与する第I相・第II相試験の結果を報告した。28例が登録され、2例がSDとなったが、他の26例

はPDであった。また、全生存期間の中央値は5.1カ月と、治療効果は不良であった。

文献

- 1) Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2008; 143: 607-15.
- 2) Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008; 143: 469-75.
- 3) Kobayashi A, Miyagawa S, Miwa S, et al. Prognostic impact of anatomical resection on early and late intrahepatic recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15: 515-21.
- 4) Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al. Comparison of survival between anatomic and non-anatomic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma: significance of surgical margin in non-anatomic resection. *Acta Chir Belg*. 2008; 108: 532-7.
- 5) Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, et al. Role of the width of the surgical margin in a hepatectomy for small hepatocellular carcinomas eligible for percutaneous local ablative therapy. *Am J Surg*. 2008; 195: 775-81.
- 6) Liu P, Yang JM, Niu WY, et al. Prognostic factors in the surgical treatment of caudate lobe hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1123-8.
- 7) Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, et al. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 75-9.
- 8) Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009; 249: 195-202.
- 9) Itoh S, Morita K, Ueda S, et al. Long-term results of hepatic resection combined with intraopera-

- tive local ablation therapy for patients with multinodular hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 3299-307.
- 10) Cheung TT, Ng KK, Chok KS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: prognosis and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 3056-62.
 - 11) Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg.* 2008; 247: 43-8.
 - 12) Ng KM, Niu R, Yan TD, et al. Adjuvant lipiodol I-131 after curative resection/ablation of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2008; 10: 388-95.
 - 13) Xia Y, Qiu Y, Li J, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: A randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul 3 [Epub ahead of print].
 - 14) Imura S, Ikemoto T, Morine Y, et al. Effect of a new adjuvant systemic interferon alpha, 5-fluorouracil and cisplatin on advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic portal invasion. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55: 615-20.
 - 15) Hui D, Qiang L, Jian W, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 36-41.
 - 16) Zhang CH, Xu GL, Jia WD, et al. Effects of interferon alpha treatment on recurrence and survival after complete resection or ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2009; 124: 2982-8.
 - 17) Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, et al. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg.* 2009; 96: 975-81.
 - 18) Singal AK, Freeman Jr DH, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul 26 [Epub ahead of print].
 - 19) Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 1313-20.
 - 20) Schiffman SC, Woodall CE, Kooby DA, et al. Factors associated with recurrence and survival following hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis. *J Surg Oncol.* 2010; 101: 105-10.
 - 21) Ng KM, Yan TD, Black D, et al. Prognostic determinants for survival after resection/ablation of a large hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2009; 11: 311-20.
 - 22) Shinkawa H, Uenishi T, Takemura S, et al. Risk factors for postoperative recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17: 291-5.
 - 23) Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, et al. Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 1636-42.
 - 24) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, et al. Perioperative change in white blood cell count predicts outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 May 7 [Epub ahead of print].
 - 25) Furihata T, Sawada T, Kita J, et al. Serum alpha-fetoprotein level per tumor volume reflects prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55: 1705-9.
 - 26) Wang DD, Zhao YM, Wang L, et al. Preoperative serum retinol-binding protein 4 is associated with the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010 Jun 15 [Epub ahead of print].
 - 27) Kikuchi I, Uchinami H, Nanjo H, et al. Clinical and prognostic significance of urinary trypsin inhibitor in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2805-17.
 - 28) Ryu SH, Chung YH, Lee H, et al. Metastatic tumor antigen 1 is closely associated with frequent postoperative recurrence and poor survival in

- patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47: 929-36.
- 29) Ding T, Xu J, Wang F, et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection. *Hum Pathol*. 2009; 40: 381-9.
 - 30) Li YW, Qiu SJ, Fan J, et al. Tumor-infiltrating macrophages can predict favorable prognosis in hepatocellular carcinoma after resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135: 439-49.
 - 31) Huang H, Zhang XF, Zhou HJ, et al. Expression and prognostic significance of osteopontin and caspase-3 in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Cancer Sci*. 2010; 101: 1314-9.
 - 32) Chen RX, Xia YH, Cui JF, et al. Osteopontin, a single marker for predicting the prognosis of patients with tumor-node-metastasis stage I hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 1435-42.
 - 33) Yang GH, Fan J, Xu Y, et al. Osteopontin combined with CD44, a novel prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Oncologist*. 2008; 13: 1155-65.
 - 34) Schmitz KJ, Wohlschlaeger J, Lang H, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a feature of early and well-differentiated hepatocellular carcinoma with a favourable prognosis. *J Clin Pathol*. 2009; 62: 690-3.
 - 35) He YF, Jin J, Wei W, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in noncancerous liver tissue increases the postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24: 435-40.
 - 36) Shi YH, Ding WX, Zhou J, et al. Expression of X-linked inhibitor-of-apoptosis protein in hepatocellular carcinoma promotes metastasis and tumor recurrence. *Hepatology*. 2008; 48: 497-507.
 - 37) Tanaka S, Arii S, Yasen M, et al. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg*. 2008; 95: 611-9.
 - 38) Budhu A, Jia HL, Forgues M, et al. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47: 897-907.
 - 39) Lai MW, Huang SF, Lin SM, et al. Expression of the HCRP1 mRNA in HCC as an independent predictor of disease-free survival after surgical resection. *Hepatol Res*. 2009; 39: 164-76.
 - 40) Hu J, Xu Y, Shen ZZ, et al. High expressions of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor predict poor prognosis in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135: 1359-67.
 - 41) Lee HH, Uen YH, Tian YF, et al. Wnt-1 protein as a prognostic biomarker for hepatitis B-related and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after surgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 1562-9.
 - 42) Jia JB, Wang WQ, Sun HC, et al. High expression of macrophage colony-stimulating factor-1 receptor in peritumoral liver tissue is associated with poor outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Oncologist*. 2010; 15: 732-43.
 - 43) Wang K, Liu J, Yan ZL, et al. Overexpression of aspartyl-(asparaginyl)-beta-hydroxylase in hepatocellular carcinoma is associated with worse surgical outcome. *Hepatology*. 2010; 52: 164-73.
 - 44) Yang XR, Xu Y, Yu B, et al. High expression levels of putative hepatic stem/progenitor cell biomarkers related to tumour angiogenesis and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2010; 59: 953-62.
 - 45) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006; 243: 321-8.
 - 46) Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 192-8.
 - 47) Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y. Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepato-gastroenterology*. 2008; 55: 2171-4.
 - 48) Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resec-

- tion versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010; 51: 1284-90.
- 49) Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, et al. Sequential multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma: the role of surgery as rescue therapy for failure of percutaneous ablation therapies. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 580-4.
- 50) Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 1521-6.
- 51) Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2008; 49: 589-94.
- 52) Molinari M, Helton S. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic individuals not candidates for liver transplantation: a Markov model decision analysis. *Am J Surg*. 2009; 198: 396-406.
- 53) Kim H, Rhim H, Choi D, et al. Recurrence and treatment pattern in long-term survivors with hepatocellular carcinoma: a comparison between radiofrequency ablation and surgery as a first-line treatment. *World J Surg*. 2010; 34: 1881-6.
- 54) Ueno S, Sakoda M, Kubo F, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas within the Milan criteria. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16: 359-66.
- 55) Liang HH, Chen MS, Peng ZW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 3484-93.
- 56) Zhou Y, Zhao Y, Li B, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 78.
- 57) Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, et al. Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes—initial experience in 26 patients. *Radiology*. 2008; 248: 288-96.
- 58) Kargozaran H, Wildendorf S, Khatri VP. Radiofrequency-assisted hepatectomy using bipolar inline multichannel radiofrequency device (ILMRD): report of initial clinical experience. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56: 1496-500.
- 59) Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, et al. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: Initial clinical experience. *Eur J Radiol*. 2009 Jul 17 [Epub ahead of print].
- 60) Eisele RM, Neuhaus P, Schumacher G. Radiofrequency ablation of liver tumors using a novel bipolar device. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008; 18: 857-63.
- 61) Laspas F, Sotiropoulou E, Mylona S, et al. Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009; 18: 323-8.
- 62) Park BJ, Byun JH, Jin YH, et al. CT-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas that were undetectable at US: therapeutic effectiveness and safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 490-9.
- 63) Kato T, Yamagami T, Hirota T, et al. Transpulmonary radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma under real-time computed tomography-fluoroscopic guidance. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55: 1450-3.
- 64) Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008; 47: 82-9.
- 65) N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50: 1475-83.
- 66) Hiraoka A, Michitaka K, Horiike N, et al. Radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 403-7.
- 67) Cha J, Rhim H, Lee JY, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: assessment of safety in patients with ascites. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193: W424-9.

- 68) Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194: 536-41.
- 69) Yamakado K, Anai H, Takaki H, et al. Adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with adrenal arterial chemoembolization in six patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192: W300-5.
- 70) Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K, et al. Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010; 40: 550-4.
- 71) Hirakawa M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. Lipiodol and dye at the site of ablation decreases during RFA. *Intervirol.* 2008; 51: 362-8.
- 72) Fernandes ML, Lin CC, Lin CJ, et al. Prospective study of a 'popping' sound during percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 237-44.
- 73) Latteri F, Sandonato L, Di Marco V, et al. Seeding after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2008; 40: 684-9.
- 74) Imamura J, Tateishi R, Shiina S, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 3057-62.
- 75) Park Y, Choi D, Lim HK, et al. Growth rate of new hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with multiphase CT. *Am J Roentgenol.* 2008; 191: 215-20.
- 76) Rempp H, Clasen S, Boss A, et al. Prediction of cell necrosis with sequential temperature mapping after radiofrequency ablation. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30: 631-9.
- 77) Imai K, Beppu T, Nakayama Y, et al. Preoperative prediction of poorly differentiated components in small-sized hepatocellular carcinoma for safe local ablation therapy. *J Surg Oncol.* 2009; 100: 121-6.
- 78) Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: A pilot clinical study. *J Hepatol.* 2008; 49: 217-22.
- 79) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology.* 2008; 247: 260-6.
- 80) Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. *Cancer.* 2010; 116: 3638-44.
- 81) Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20: 217-24.
- 82) Peng ZW, Chen MS, Liang HH, et al. A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 257-63.
- 83) Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 1669-77.
- 84) Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology.* 2009; 252: 905-13.
- 85) Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Mid-term outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer.* 2010 Jul 29 [Epub ahead of print].
- 86) Kurokohchi K, Watanabe S, Yoneyama H, et al. A combination therapy of ethanol injection and radiofrequency ablation under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 2037-43.
- 87) Wong SN, Lin CJ, Lin CC, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190: W187-95.

- 88) Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43: 727-35.
- 89) Wakui N, Iida K, Ikehara T, et al. Recurrence incidence of small HCC in cirrhosis patients by ablation versus injection. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 195-201.
- 90) Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, et al. The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 1197-204.
- 91) Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol.* 2008; 49: 217-22.
- 92) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33: 41-52.
- 93) Sadick M, Haas S, Loehr M, et al. Application of DC beads in hepatocellular carcinoma: clinical and radiological results of a drug delivery device for transcatheter superselective arterial embolization. *Onkologie.* 2010; 33: 31-7.
- 94) Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol.* 2010; 101: 476-80.
- 95) Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, et al. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 327-32.
- 96) Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res.* 2008; 28: 3835-42.
- 97) Grosso M, Vignali C, Quaretti P, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31: 1141-9.
- 98) Woo HY, Bae SH, Park JY, et al. A randomized comparative study of high-dose and low-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65: 373-82.
- 99) Eun JR, Lee HJ, Moon HJ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using high-dose 5-fluorouracil and cisplatin with or without interferon-alpha for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 1477-86.
- 100) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, et al. Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 543-50.
- 101) Hirooka M, Koizumi Y, Kisaka Y, et al. Mass reduction by radiofrequency ablation before hepatic arterial infusion chemotherapy improved prognosis for patients with huge hepatocellular carcinoma and portal vein thrombus. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194: W221-6.
- 102) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. ; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378-90.
- 103) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 25-34.
- 104) Zhang T, Ding X, Wei D, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2010; 21: 326-32.
- 105) Wörms MA, Weinmann A, Pflingst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43: 489-95.
- 106) Kim JW, Lee JO, Han SW, et al. Clinical outcomes of sorafenib treatment in patients with metastatic hepatocellular carcinoma who had been previ-