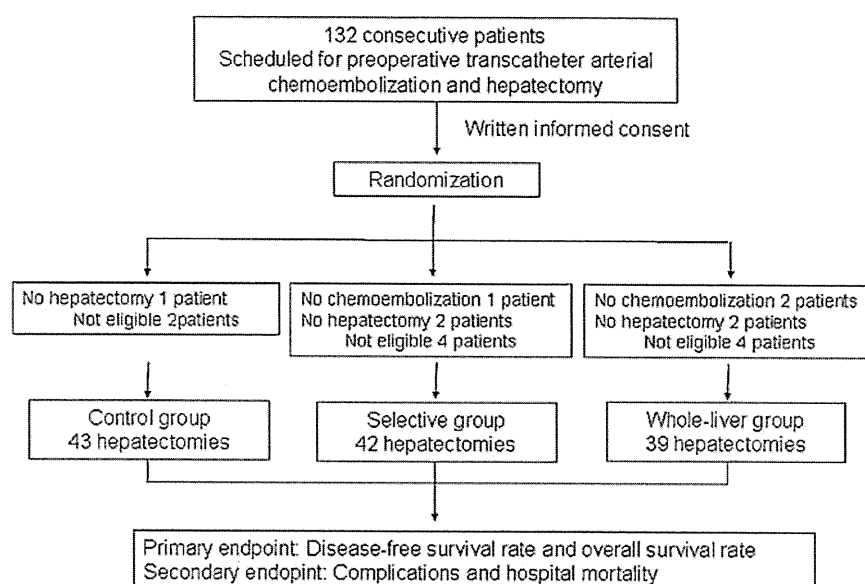


Fig. 1 Study design. We randomly divided patients into three groups: chemolipiodolization with gelatin sponge (equal to transcatheter arterial chemoembolization [TACE]) targeting the tumor (selective group, $n = 42$), chemolipiodolization with gelatin sponge (equal to TACE) targeting the tumor plus chemolipiodolization without gelatin sponge for the non-cancerous liver (whole-liver group, $n = 39$), or no preoperative TACE (control group, $n = 43$)



Clinicopathologic Variables and Surgery

Before randomization, each patient underwent conventional liver function tests, measurement of the indocyanine green retention rate at 15 min (ICGR15), and technetium-99m-diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl human serum albumin ($^{99m}\text{Tc-GSA}$) liver scintigraphy [21]. Hepatitis screening was undertaken by testing for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis C antibody (HCVAb). The levels of α -fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) were also measured. Surgical procedures were classified according to the Brisbane terminology proposed by Strasberg et al. [22]. In brief, anatomic resection was defined as resection of the tumor together with the related portal vein branches and the corresponding hepatic territory, and was classified as hemihepatectomy (resection of half of the liver), extended hemihepatectomy (hemih hepatectomy plus removal of additional contiguous segments), sectionectomy (resection of two Couinaud subsegments [23]), or segmentectomy (resection of one Couinaud subsegment). All of the other procedures were non-anatomic and were classified as limited resection. Peripheral tumors and those with extrahepatic growth were managed by limited resection because this achieved adequate surgical margins. Central tumors located near the hepatic hilum or major vessels were treated by enucleation because it was too difficult or dangerous to remove enough of the liver to obtain an adequate margin. One senior pathologist reviewed all the specimens for histologic confirmation of the diagnosis. The width of the surgical margin was measured from the tumor border to the resection line. We evaluated the extent of necrosis on the largest tumor at its greatest

diameter, even in cases with multiple tumors. The tumor stage was defined according to the TNM classification [24].

Follow-Up

Patients who survived were followed up after discharge, with physical examination, liver function tests, and ultrasound, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging being performed at least every 3 months to detect intrahepatic recurrence. Chest radiographs were also obtained to detect pulmonary metastases and chest CT was performed if the plain radiograph showed any abnormalities. Bone metastases were diagnosed by bone scintigraphy.

If the recurrence of HCC was detected by changes in the levels of tumor markers or by imaging, recurrence limited to the remnant liver was treated by TACE, lipiodolization, re-resection, or percutaneous local ablation therapy, such as RFA. If extrahepatic metastases were detected, active treatment was undertaken in patients with good hepatic functional reserve (Child–Pugh class A or B) and good performance status (0 or 1) who had a solitary extrahepatic metastasis and no evidence of intrahepatic recurrence, while other patients were treated only with radiation therapy to control symptoms caused by bone metastases.

Statistical Analysis

The results were expressed as the mean \pm SD. Continuous variables were evaluated with the Mann–Whitney U -test or the Kruskal–Wallis test, as appropriate. Categorical data were compared with the Chi-square test or Fisher's exact test. The Kaplan–Meier method was used to calculate the

disease-free survival rate and the overall survival rate as of June 2010, and the significance of differences in survival rates was assessed with the generalized log-rank test. In all analyses, $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

There were no serious side effects of selective TACE or whole-liver chemolipiodolization. The interval between selective TACE, whole-liver chemolipiodolization, or angiography and hepatic resection was 21.2 ± 10.8 , 23.0 ± 13.2 , and 20.0 ± 13.2 days, respectively. Table 1 shows the preoperative characteristics of the patients in the three groups. There were no significant differences among the groups with respect to gender, age, Child–Pugh class, etiology of hepatitis or cirrhosis, alcohol abuse, preoperative liver function, or serum AFP and PIVKA-II levels. The operative results and pathologic findings in each group are listed in Table 2. The operating time, blood loss, requirement for transfusion, and operative procedures did not differ significantly among the three groups, nor did the rates of postoperative complications and hospital deaths. There were no significant differences in tumor size or the number of tumors detected on imaging before randomization among the groups. Although the tumor sizes measured in the surgical specimens were smaller in the selective

group and the whole-liver group compared with the control group, the differences were not significant. In the selective, whole-liver, and control groups, complete tumor necrosis was confirmed in 9/42 patients (21%), 8/39 patients (21%), and 0/43 patients (0%), respectively. The other pathological characteristics of the tumors were comparable among the three groups.

Recurrence and Survival

The pattern of recurrence and time to recurrence in the three groups are shown in Table 3. A total of 27 patients in the selective group, 28 patients in the whole-liver group, and 26 patients in the control group developed recurrence of HCC. Extrahepatic recurrence was significantly less common in the selective and whole-liver groups compared with the control group. However, the percentage of intrahepatic recurrences due to multinodular/diffuse tumors and the incidence of recurrence within 6 months or 1 year following curative resection were not significantly different among the three groups.

The disease-free survival rates of the entire TACE group (selective and whole-liver groups) and the control group were 65 and 53% at 1 year, and 27 and 32% at 3 years, respectively (Fig. 2a). The overall survival rates of the entire TACE group and the control group were 88 and 83% at 1 year, 75 and 60% at 3 years, and 47 and 56% at 5 years, respectively (Fig. 2b). There were no significant

Table 1 Preoperative clinical characteristics of the three groups

	Control group ($n = 43$)	Selective group ($n = 42$)	Whole-liver group ($n = 39$)	<i>P</i> -value
Sex (male/female)	32/11	35/7	30/9	0.5921
Age (years)	66.1 ± 10.6	68.1 ± 5.7	66.8 ± 5.4	0.5122
Child–Pugh class (A/B)	39/4	37/5	34/5	0.8708
Etiology (HBV/HCV/NBC)	11/23/9	4/30/8	6/29/4	0.1663
Alcohol abuse (+/–)	17/26	19/23	19/20	0.6981
Platelet count ($10^4/\mu\text{l}$)	18.9 ± 10.6	15.2 ± 7.5	15.1 ± 6.9	0.2448
Total bilirubin (mg/dl)	0.89 ± 0.87	0.86 ± 0.32	0.89 ± 0.41	0.3861
Albumin (g/dl)	3.64 ± 0.57	3.67 ± 0.39	3.50 ± 0.47	0.2804
AST (IU/l)	47 ± 34	46 ± 23	47 ± 21	0.5452
ALT (IU/l)	44 ± 37	40 ± 25	45 ± 23	0.3158
Prothrombin time (%)	89 ± 14	86 ± 13	84 ± 14	0.3568
ALP (U/l)	353 ± 162	346 ± 165	365 ± 144	0.6605
γ -GTP (U/l)	99 ± 69	87 ± 95	101 ± 96	0.1859
ICGR15 (%)	15.5 ± 8.3	19.0 ± 9.5	19.2 ± 9.5	0.1384
GSA Rmax (mg/min)	0.554 ± 0.211	0.505 ± 0.194	0.584 ± 0.277	0.3985
Hyaluronic acid (ng/ml)	175 ± 165	199 ± 226	289 ± 385	0.3140
AFP (ng/ml)	$858 \pm 5,269$	$2,432 \pm 11,638$	$1,791 \pm 9,898$	0.2750
PIVKA-II (mAU/ml)	$2,385 \pm 9,481$	$4,845 \pm 17,126$	$1,124 \pm 3,970$	0.8634

The data represent the mean \pm standard deviation (SD) or the number of patients
 HBV hepatitis B virus,
 HCV hepatitis C virus, NBC, non-hepatitis B or C virus,
 AST aspartate aminotransferase,
 ALT alanine aminotransferase,
 ALP alkaline phosphatase,
 γ -GTP γ -glutamyltransferase,
 ICGR15 indocyanine green retention rate at 15 min, GSA Rmax maximum removal rate of technetium-99m-diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl human serum albumin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA), AFP α -fetoprotein, PIVKA-II protein induced by vitamin K absence or antagonist-II

Table 2 Intraoperative and postoperative characteristics of the three groups

	Control group (<i>n</i> = 43)	Selective group (<i>n</i> = 42)	Whole-liver group (<i>n</i> = 39)	<i>P</i> -value
Operating time (min)	321 ± 124	300 ± 100	318 ± 135	0.8368
Operative blood loss (ml)	1,875 ± 1,841	1,418 ± 1,324	1,309 ± 1,218	0.3953
Blood transfusion (+/-)	20/23	15/27	13/26	0.4195
Operative procedure (limited/anatomic resection)	33/10	30/12	29/10	0.8545
No. of patients with complications	8 (19%)	3 (7%)	5 (13%)	0.2888
Hospital death	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0.6272
Postoperative hospital stay (days)	20 ± 18	16 ± 5	18 ± 12	0.1685
Tumor size on imaging before TACE (cm)	4.86 ± 4.12	4.30 ± 2.13	4.02 ± 3.88	0.7668
Tumor size in specimen (cm)	4.94 ± 3.52	3.66 ± 1.95	3.45 ± 2.15	0.1610
No. of tumors on imaging before TACE (single/multiple)	34/9	33/9	32/7	0.9156
No. of tumors in specimen (single/multiple)	32/11	32/10	31/8	0.8609
Histology (well/moderately/poorly/ complete necrosis)	3/34/6/0	3/30/0/9	1/29/1/8	0.0052
Microscopic capsule (+/-)	38/5	38/4	38/1	0.2940
Microvascular invasion (+/-)	28/15	31/11	24/15	0.4785
Microscopic surgical margin (+/-)	5/38	4/38	2/37	0.5763
Associated liver disease (normal/hepatitis/cirrhosis)	4/28/11	1/27/14	2/24/13	0.6581
Tumor stage (I + II/III + IV)	31/12	31/11	30/9	0.8807

The data represent the mean ± standard deviation (SD) or the number of patients

Table 3 Patterns and timing of recurrence

	Control group (<i>n</i> = 26)	Selective group (<i>n</i> = 27)	Whole-liver group (<i>n</i> = 28)	<i>P</i> -value
Extrahepatic recurrence	7/26 (27%)	3/27 (11%)	1/28 (4%)	0.0393
Intrahepatic recurrence				0.8829
Nodular recurrence	6/19 (32%)	6/24 (25%)	8/27 (30%)	
Multinodular/diffuse recurrence	13/19 (68%)	18/24 (75%)	19/27 (70%)	
Timing of recurrence				
≤6 months	7/26 (27%)	6/27 (22%)	4/28 (14%)	0.5128
≤12 months	18/26 (69%)	13/27 (48%)	14/28 (50%)	0.2323

The data represent the number (percentage) of patients

differences in disease-free survival ($P = 0.6603$) or overall survival ($P = 0.4115$) between the two groups. Comparing the three groups, the disease-free survival rates of the selective group, whole-liver group, and control group were 67, 63, and 53% at 1 year, and 29, 27, and 32% at 3 years, respectively (Fig. 3a). The overall survival rates of the selective, whole-liver, and control groups were 91, 84, and 83% at 1 year, and 80, 70, and 60% at 3 years, respectively (Fig. 3b). There were no significant differences in disease-

free survival ($P = 0.8303$) or overall survival ($P = 0.7126$) among the three groups.

When only patients with a solitary tumor measuring ≥ 5 cm in the greatest diameter were analyzed, the disease-free survival rates of the selective, whole-liver, and control groups were 50, 34, and 44% at 1 year, and 10, 11, and 9% at 3 years, respectively ($P = 0.8650$) (Fig. 4a). Among these patients, there were also no differences in the overall survival rate between the selective, whole-liver, and control groups, with survival rates of 82, 79, and 67% at 1 year, and 53, 68, and 47% at 3 years, respectively ($P = 0.7264$) (Fig. 4b).

Discussion

In our previous retrospective study, we found that preoperative chemolipiodolization of the whole liver achieved significant prolongation of both disease-free survival and overall survival for HCC patients [19]. The precise mechanism remains unclear, but some possible explanations are: (1) subclinical micrometastases due to portal vein dissemination or multicentric primary tumors are eliminated by whole-liver therapy and (2) reducing the tumor burden before surgery may lessen the chance of developing resistance to chemotherapy. TACE is a well-recognized treatment for HCC, either as adjuvant therapy or as a

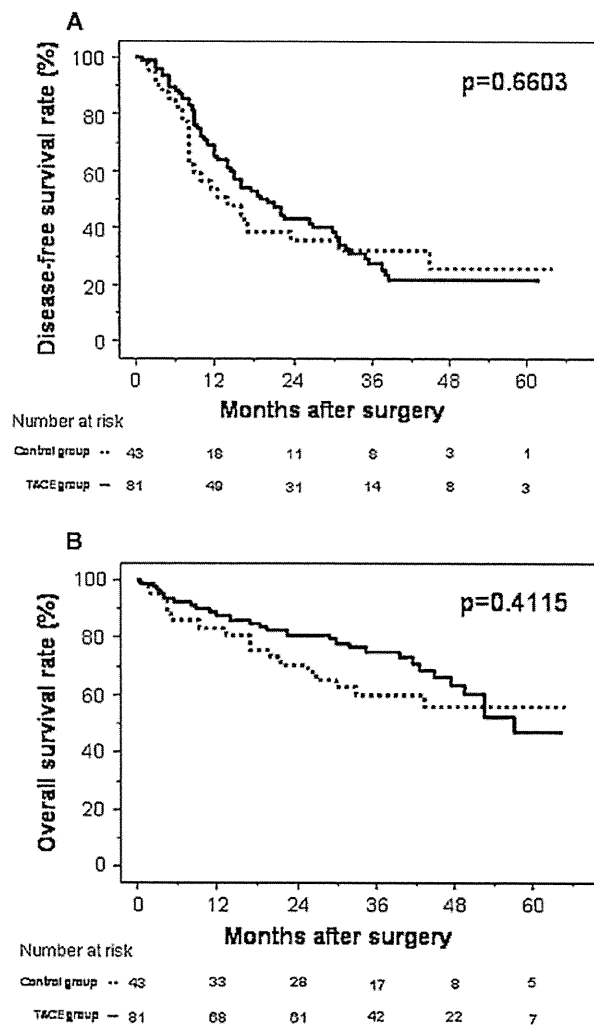


Fig. 2 **a** Comparison of disease-free survival after the resection of hepatocellular carcinoma (HCC) between patients receiving preoperative selective TACE and patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (entire TACE group, $n = 81$, solid line) and patients not receiving preoperative TACE (control group, $n = 43$, dotted line). There were no significant differences in disease-free survival between the two groups ($P = 0.6603$). **b** Comparison of overall survival after the resection of HCC between patients receiving preoperative selective TACE and patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (entire TACE group, $n = 81$, solid line) and patients not receiving preoperative TACE (control group, $n = 43$, dotted line). There were no significant differences in overall survival between the two groups ($P = 0.4115$)

definitive procedure in patients whose tumors are considered to be unresectable [25, 26]. Preoperative TACE is not only intended to prevent recurrence by controlling intrahepatic spread via the portal system, but also to facilitate surgery by reducing tumor bulk. In particular, minimizing resection of the non-tumorous liver is vital in patients with cirrhosis to avoid postoperative hepatic failure. Uchida

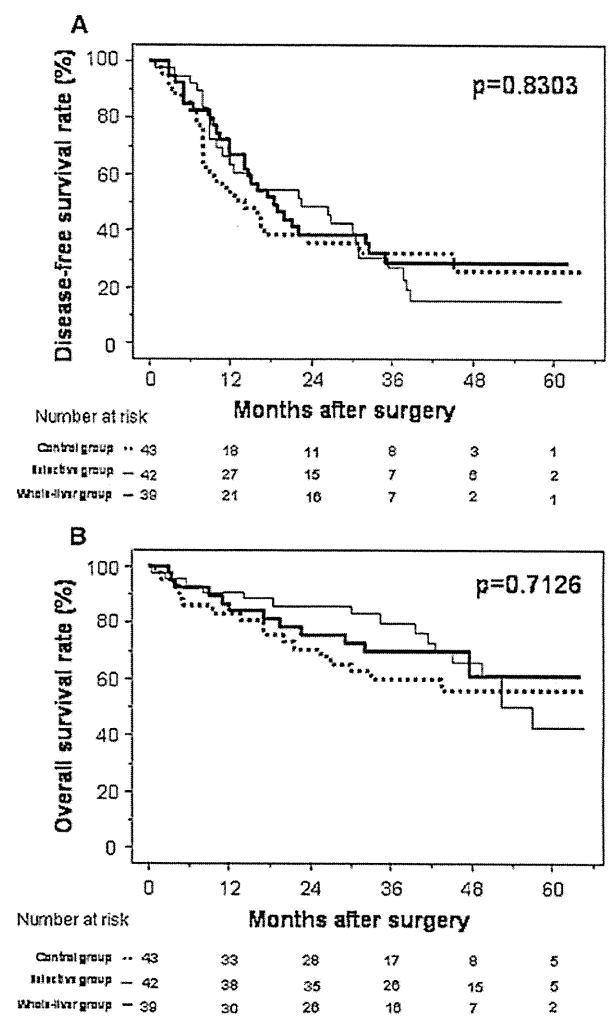


Fig. 3 **a** Comparison of disease-free survival after the resection of HCC among patients receiving preoperative selective TACE (selective group, $n = 42$, thin solid line), patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (whole-liver group, $n = 39$, thick solid line), and patients not receiving preoperative TACE (control group, $n = 43$, dotted line). There were no significant differences in disease-free survival among the three groups ($P = 0.8303$). **b** Comparison of overall survival after the resection of HCC among the selective group ($n = 42$, thin solid line), the whole-liver group ($n = 39$, thick solid line), and the control group ($n = 43$, dotted line). There were no significant differences in overall survival among the three groups ($P = 0.7126$)

et al. [14] reported a lower survival rate among cirrhosis patients who underwent TACE prior to the resection of HCC compared with patients who did not undergo TACE, and they recommended against preoperative TACE for patients with cirrhosis because the procedure could accelerate the deterioration of liver function. Lu et al. [11] performed a retrospective analysis of 120 HCC patients and concluded that preoperative TACE might benefit those with tumors >8 cm in diameter, but not those with tumors

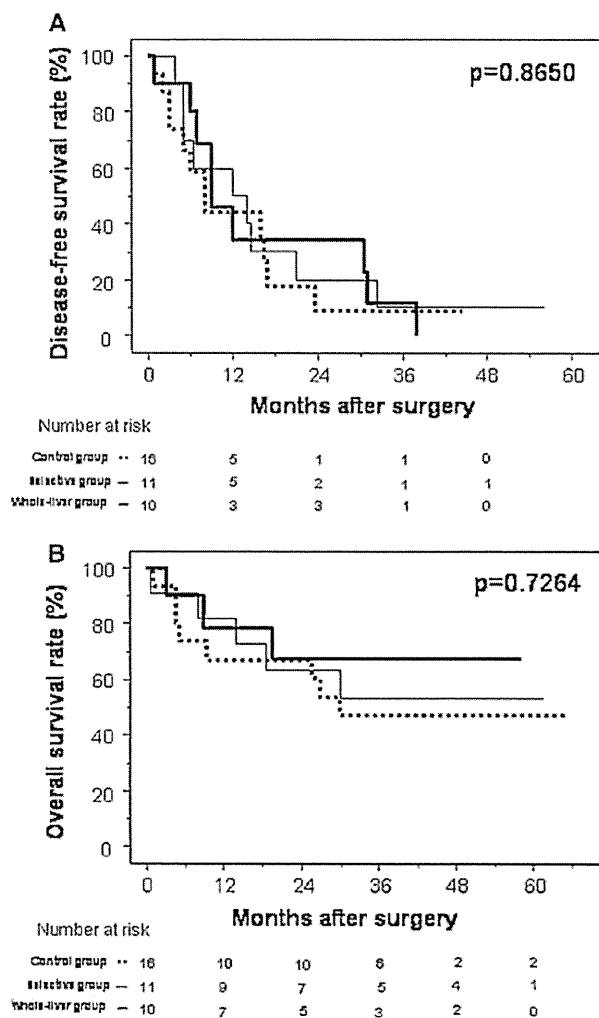


Fig. 4 a Comparison of disease-free survival after resection of a solitary HCC ≥ 5 cm in the greatest diameter among patients receiving preoperative selective TACE (selective group, $n = 11$, thin solid line), patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (whole-liver group, $n = 10$, thick solid line), and patients without preoperative TACE (control group, $n = 16$, dotted line). There were no significant differences in disease-free survival among the three groups ($P = 0.8650$). b Comparison of overall survival after resection of a solitary HCC ≥ 5 cm in the greatest diameter among the selective group ($n = 11$, thin solid line), the whole-liver group ($n = 10$, thick solid line), and the control group ($n = 16$, dotted line). There were no significant differences in overall survival among the three groups ($P = 0.7264$)

2–8 cm in diameter. In contrast, it was reported that downstaging or total necrosis of the tumor was achieved by preoperative TACE in 62% of 103 HCC patients with cirrhosis, leading to an improvement of disease-free survival after liver resection and liver transplantation [13]. Thus, the value of preoperative TACE is still controversial.

A meta-analysis including seven randomized clinical trials was undertaken in the late 1990s to investigate the

usefulness of TACE for treating unresectable HCC, which demonstrated an improvement in 2-year survival (odds ratio 0.53, $P = 0.017$) compared with control patients who were treated conservatively or received suboptimal management [27]. This established the role of TACE as the standard care for unresectable HCC, whether as palliative therapy or to improve resectability [27]. Subsequent investigations were directed towards the preoperative use of TACE as neoadjuvant therapy to prevent recurrence. To assess the clinical efficacy of preoperative TACE for resectable HCC, two randomized trials were conducted in 1995 and 1996 [15, 17] (Table 4). Both of these trials found no improvement in disease-free survival following neoadjuvant TACE, and Wu et al. [17] reported worse overall survival in the TACE group. In 2009, a randomized trial of neoadjuvant TACE for large resectable HCC was reported [18]. The results were similar, with no difference in disease-free survival or overall survival between the groups with or without TACE (Table 4). The present study is the fourth randomized trial to compare the long-term prognosis after the resection of HCC in patients with or without preoperative TACE. However, it is difficult to simply compare these trials. Zhou et al. [18] and Wu et al. [17] enrolled patients with large HCCs, whereas Yamasaki et al. [15] and the current trial enrolled patients with smaller HCCs. In the trial reported by Wu et al. [17], patients who received TACE underwent surgery a mean of 17.9 weeks after the detection of HCC, which was significantly longer than those not receiving TACE, who underwent resection 2.3 weeks after the detection of HCC ($P = 0.009$). In this study, patients in all groups underwent surgery in 20–23 days. Differences in the conclusions of the different trials could be attributed to the differences in the study designs or background characteristics.

We found no significant differences in disease-free survival or overall survival between the entire TACE group (selective and whole-liver groups) and the control group, or among the whole-liver, selective, and control groups, even among patients with tumor size >5 cm (Figs. 2, 3, and 4). The extrahepatic recurrence rate was significantly lower in the selective and whole-liver groups compared with the control group. However, even though preoperative TACE induced complete tumor necrosis, there were no significant differences in the pattern of intrahepatic recurrence or the time until recurrence among the three groups.

In conclusion, preoperative selective TACE or TACE plus whole-liver chemolipiodolization neither reduced the incidence of postoperative recurrence nor prolonged survival in patients with resectable HCC. Thus, despite its safety and feasibility, we cannot recommend preoperative TACE as a routine procedure before hepatectomy in patients with resectable HCC.

Table 4 Results of randomized controlled trials on neoadjuvant transarterial chemoembolization and non-transarterial chemoembolization before hepatectomy for resectable hepatocellular carcinoma (HCC)

Study	Year	Total patients (n)	(TACE/non-TACE) patients (n)	Percentage of HBV (TACE/non-TACE)	Percentage of HCV (TACE/non-TACE)	Percentage of Child–Pugh class A (TACE/non-TACE)
This study		124	81/43	12/26	73/53	88/91
Zhou et al. [18]	2009	108	52/56	98/98	0/0	84/89
Yamasaki et al. [15]	1996	97	50/47	NR	NR	NR
Wu et al. [17]	1995	52	24/28	75/68	NR	92/86

Study	Mean preoperative tumor size (cm) (TACE/non-TACE)	Cytotoxic agent	TACE sessions per patient (n)	Complete necrosis (%) (TACE/non-TACE)
This study	4.1/5.0	EPI	1	21/0
Zhou et al. [18]	9.0/9.5	5FU, CDDP	1.5	15/0
Yamasaki et al. [15]	3.1/3.3	DOX	1	16/NR
Wu et al. [17]	14.3/14.5	DOX	3	NR/NR

Study	Morbidity (%) (TACE/non-TACE)	Mortality (%) (TACE/non-TACE)	3-year disease-free survival (%)	3-year overall survival (%) (TACE/non-TACE)
This study	10/19	1/2	28/32	75/60
Zhou et al. [18]	Adhesions and longer operating time in TACE group	0/0	26/21	40/32
Yamasaki et al. [15]	NR	6/9	54/42	91/88
Wu et al. [17]	NR	4/7	40/50	33/60

Significant differences are shown in **bold**. The number of patients receiving TACE in this study was 81 (42 patients in the selective group and 39 patients in the whole-liver group)

TACE transcatheter arterial chemoembolization, NR not reported, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, EPI epirubicin, 5FU 5-fluorouracil, CDDP cisplatin, DOX doxorubicin

Conflict of interest None.

References

- Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis.* 1999;19:271–285.
- Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94. *Lancet.* 1997;350:1142–1143.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340:745–750.
- Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:194–198.
- Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1994;74:817–825.
- 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;243:321–328.
- Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2000;232:10–24.
- Nakamura H, Tanaka T, Hori S, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology.* 1983;147:401–405.
- Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter chemoembolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer.* 1984;54:387–392.
- 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.
- Lu CD, Peng SY, Jiang XC, Chiba Y, Tanigawa N. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg.* 1999;23:293–300.
- Sugo H, Futagawa S, Beppu T, Fukasawa M, Kojima K. Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg.* 2003;27:1295–1299.
- 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.* 1997;226:688–703.
- Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1996;20:326–331.
- 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;87:206–211.
16. Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, Yamanoi A, Ohmori H, El-Assal ON. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with child-turcotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg.* 1999;229:84–90.
 17. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'eng FK. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg.* 1995;82:122–126.
 18. 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.
 19. Kaibori M, Tanigawa N, Matsui Y, Kwon AH, Sawada S, Kamiyama Y. Preoperative chemolipiodolization of the whole liver for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2004;24:1929–1933.
 20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–655.
 21. Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology.* 1997;25:426–429.
 22. Strasberg SM, Belghiti J, Clavn P-A, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resection. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB.* 2000;2:333–339.
 23. Couinaud C, ed. *Le Foie: Études Anatomiques et Chirurgicales.* Paris: Masson; 1957.
 24. Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 5th ed. New York: Wiley; 1997.
 25. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148:397–401.
 26. Sato Y, Fujiwara K, Ogata I, et al. Transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Benefits and limitations for unresectable cases with liver cirrhosis evaluated by comparison with other conservative treatments. *Cancer.* 1985;55:2822–2825.
 27. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429–442.

特集I 消化器癌をめぐる栄養療法

障害肝合併肝細胞癌患者の 肝切除周術期における運動・ 栄養療法の臨床効果*

海堀昌樹¹⁾ 松井康輔¹⁾
石崎守彦¹⁾ 中竹利知¹⁾
田嶋佐和子²⁾ 宮内拓史³⁾
東野幸枝⁵⁾ 斉田 茜⁵⁾
大北沙由利⁵⁾ 中島せいこ⁵⁾
木村 穰⁴⁾ 権 雅憲¹⁾

Key Words : hepatocellular carcinoma, cirrhosis, hepatectomy, exercise therapy, insulin resistance

合わせた包括的リハビリテーションの臨床効果を検討した。

対象および方法

対象は慢性肝炎、肝硬変症を併存している肝癌(肝細胞癌もしくは肝内胆管癌)患者とし、除外基準として医学的な理由により担当医師が術前運動療法が不適切と判断した症例とした。具体的には腹腔内破裂の可能性がある肝外発育型肝癌患者や下半身に麻痺などがあり、十分な運動ができない患者を除外した。運動群(n=25)は術前後運動療法および栄養指導、対照群(n=26)は栄養指導のみの2群に振り分けた。振り分けは患者希望により行った。当臨床研究は大学医学倫理委員会承認のもと行った。運動療法は開始前に心肺運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test; CPX)を行い個人にあった運動プログラムを作成。運動処方循環器医が作成し、運動プログラムは運動指導士が作成、指導を行った。術前は手術約1か月前から開始、術後1週間から再開、自宅でも患者本人により嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold; AT, 有酸素運動の

はじめに

障害肝合併肝細胞癌患者は蛋白質・エネルギー代謝は術前から低下し、肝切除によりさらに低下する¹⁾。周術期の栄養代謝を維持することは、肝癌患者において予後に影響を及ぼす重要な因子である²⁾³⁾。これまで慢性肝炎・肝硬変合併の肝癌患者に対する肝切除周術期管理において栄養療法に関する報告は多数行われているが^{4)~6)}、運動療法を導入した検討は皆無である。肝切除手術周術期における運動療法介入は可能か? 術後ドレーンを挿入したまま運動してもよいか? これまでの術後安静を保たせるという考えは代謝栄養学的に妥当であったのか、むしろ注意深く監視しながら運動を行うことで、持久力やQOLの向上につながるのではないか? などの疑問点が日常診療において考えられた。今回われわれは、障害肝合併肝癌に対する手術前後に行う栄養・運動療法を組み

* Perioperative rehabilitation with diet and exercise in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy.

¹⁾ Masaki KAIBORI, M.D., Kosuke MATSUI, M.D., Morihiko ISHIZAKI, M.D., Richi NAKATAKE, M.D. & A-Hon KWON, M.D.: 関西医科大学附属枚方病院外科(〒573-1191 枚方市新町2-3-1); Department of Surgery, Kansai Medical University, Hirakata 573-1191, JAPAN

²⁾ Sawako TASHIMA, M.D.: 関西医科大学附属枚方病院管理栄養部

³⁾ Takumi MIYAUCHI, M.D.: 関西医科大学附属枚方病院健康科学センター

⁴⁾ Yutaka KIMURA, M.D.: 関西医科大学附属枚方病院健康科学科

⁵⁾ Yukie HIGASHINO, M.D., Akane SAITA, M.D., Sayuri OOKITA, M.D. & Seiko NAKASHIMA, M.D.: 関西医科大学附属枚方病院看護部

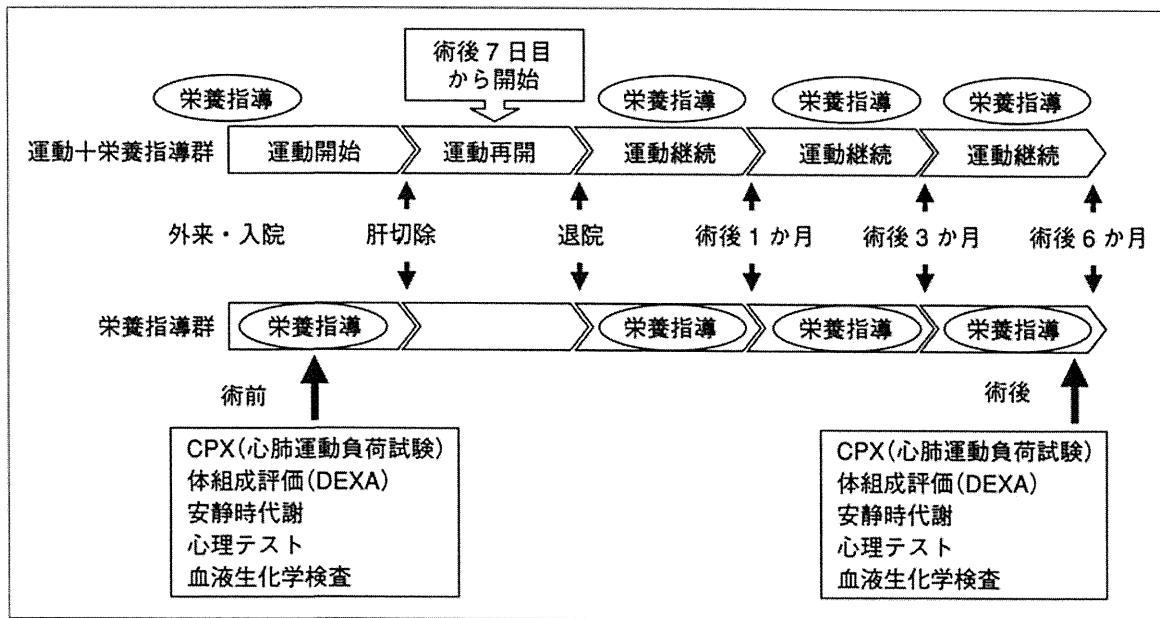


図1 臨床研究プロトコール

上限であり、運動療法における運動強度の指標) 強度での運動療法を術後6か月間施行した。評価項目は術前および術後6か月におけるCPX、体組成評価(dual-energy X-ray absorptiometry ; DEXA)、間接カロリーメトリーを用いた安静時代謝、血液生化学検査とした(図1)。運動療法におけるCPXは、①運動耐容能や運動能力を客観的に評価できること、および②ATポイントの設定のために用いた。図2は心肺運動負荷試験(CPX)による目標心拍数と運動強度の設定であり、ATレベルの運動を指導した。運動群患者には手術前のCPX検査より「運動療法プログラム」を個人に作成し、ウォーキングの指導、また自宅での運動のための「運動プログラム」を作成し、手術前および退院後実行してもらうよう指導した(図3)。自宅での運動以外に、術後は月1回から2回当院の健康科学センターへ来院し運動指導士による運動指導を受けた。

結 果

運動療法群および栄養指導群の2群間の術前患者背景を表1に示す。ウイルス性肝炎は両群ともC型肝炎が多く、それぞれ44%と69%であった。術前肝機能において両群間に差を認めなかった。また、手術前の腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II)においても差は認めず。次に手術時・術後因子およ

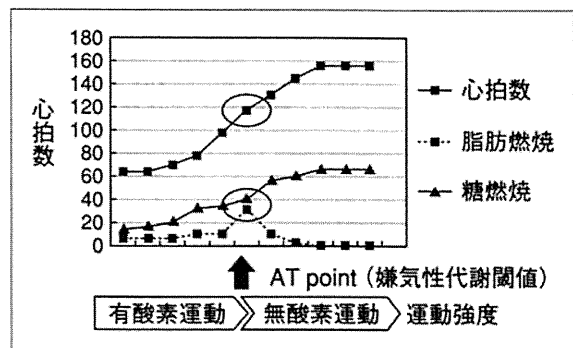


図2 心肺運動負荷試験による目標心拍数と運動強度の設定

び摘出標本からの病理組織学的因子を表2に示す。手術術式、出血量、輸血有無、また、術後合併症率、死亡率において両群間に差を認めなかった。病理組織学的検討においても非腫瘍部肝組織が慢性肝炎であったものが最も多く、それぞれ44%と53%であった。術後入院期間は運動療法群が13.7±4.0日(平均±標準偏差)、栄養指導群が17.5±11.3日であり、有意差はないものの運動群が短期間である傾向にあった。

間接カロリーメトリーを用いた安静時代謝検査では手術前、術後1週間および術後6か月における両群間の比較では、非蛋白呼吸商およびREE(安静時エネルギー消費量)/BMR(基礎代謝量)は有意な差を認めなかった。両群の体組成評価を

自宅用運動療法プログラム

氏名: _____ 性別: _____ 年齢: _____
 身長: _____ cm 体重: _____ kg 体脂肪率: 26.2%

運動療法プログラムの目的

運動療法対象疾患

その他の疾患

運動プログラムのFOR

運動時の注意事項

スタッフからのコメント

ウォーキング

～正しく効果的に、楽しく歩きましょう～

目標は前 やや速くを見る 上から引られる感覚で

あごを引く 背筋を伸ばす
 胸を開く 腕をしっかりと振る
 つま先をあげる 足幅はできるだけ広くとり、力強く
 かかとから着地する

※あなたのウォーキングチェックの結果です。ご参考にしてください！

- 顔の上から引られるような感覚で、重心を上げましょう！
- 背筋を伸ばし、胸を開きましょう！
- 目標は前へ、少し速く見るような感覚で歩きましょう！
- 腕の力は抜いて、自然に軽く振りましょう！
- つま先を上げ、踵を伸ばした状態で、かかとから着地しましょう！
- 歩幅はいつもより広めで歩きましょう！

スタッフからの一言: _____ 指導: _____

肝疾患用運動プログラム

現在のあなたの平均歩数は _____ 歩です。

目標は _____ 歩です。

あなたの目標心拍数は _____ 拍です。

日々の生活活動量を増やしましょう！

～目標～

☆ _____

☆ _____

☆ _____

Copyright © 2008 SMC-UMC, All Rights Reserved. 東京医科大学センター

図 3 肝疾患運動療法プログラム

表 1 術前患者背景

	運動療法群 (n=25)	栄養指導群 (n=26)	P 値
年齢(歳)	68.0±9.1	71.3±8.8	0.1952
性別(男性/女性)	17/8	19/7	0.6908
B型肝炎/C型肝炎/非B非C型肝炎	6/11/8	4/18/4	0.1823
Child-Pugh分類(A/B)	24/1	25/1	0.9774
糖尿病(+/-)	3/22	3/23	0.9592
ICG15分停滞率(%)	15.3±8.0	16.8±7.5	0.5098
アルブミン(g/dl)	3.93±0.43	3.85±0.32	0.4779
総ビリルビン(mg/dl)	0.80±0.20	0.83±0.23	0.4172
コリンエステラーゼ(U/l)	237±69	230±65	0.4533
プロトロンビン時間(%)	91±10	90±13	0.4080
血小板数(×10 ⁴ /ml)	16.0±6.0	15.4±8.9	0.6196
ALT(U/l)	55±33	46±21	0.2325
GSA-Rmax(mg/min)	0.469±0.154	0.460±0.208	0.2394
AFP(ng/ml)	2804±10176	694±2242	0.3166
PIVKA-II(mAU/ml)	2124±5620	711±1761	0.2461
食道・胃静脈瘤(+/-)	8/17	7/19	0.6908

ALT : alanine aminotransferase, GSA-Rmax : regional maximum removal rate of technetium-99m galactosyl human serum albumin, AFP : α-fetoprotein, PIVKA-II : protein induced by vitamin K absence/antagonism-II

DEXA検査にて行った(表3)。術前から術後6か月の変化率において、運動療法群は全身およびアンドロイド(ウエスト)の総重量が有意に低下、また、アンドロイド(ウエスト)の脂肪量が有意に低下していた。骨格筋量は非脂肪量に含まれており、

これは両群間で差を認めなかった。次に血液生化学検査では術前、術後1週間、1か月、3か月、6か月において白血球数、リンパ球数、AST(aspartate aminotransferase)、ALT、プロトロンビン時間、血小板数、中性脂肪、総コレステロール

表2 手術中・術後および病理組織学的因子の検討

	運動療法群 (n=25)	栄養指導群 (n=26)	P 値
手術術式(部分切除/系統的切除)	14/11	16/20	0.6879
手術時間(分)	338±152	326±115	0.7404
手術時出血量(ml)	1219±1767	986±1129	0.5811
輸血(+/-)	4/21	3/23	0.6435
腫瘍径(cm)	5.53±5.33	4.10±2.29	0.2230
腫瘍数	1.40±0.65	1.42±0.70	0.9034
分化度(well/mod/poor)	5/20/0	6/18/2	0.3367
被膜形成(+/-)	22/3	21/5	0.5466
脈管侵襲(+/-)	12/13	14/12	0.6763
切除断端癌浸潤(+/-)	2/23	2/24	0.9674
非腫瘍部肝組織(normal/hepatitis/cirrhosis)	5/11/9	3/14/9	0.6568
ステージ分類(I or II/III or IV)	19/6	21/5	0.6789
合併症(+/-)	2/23	3/23	0.6710
術死・入院死(+/-)	0/25	0/26	
術後入院期間(日)	13.7±4.0	17.5±11.3	0.1200

表3 Dual-energy X-ray absorptiometryによる体組成評価

	全身	体幹部(胴体)	アンドロイド(West)	ガンノイド(Hip)
総重量変化率(%)				
運動群	95±3	95±5	93±7	96±3
栄養群	99±6	99±7	102±8	99±8
P 値	0.0375	0.119	0.0028	0.0894
脂肪量変化率(%)				
運動群	86±14	84±15	82±22	89±14
栄養群	97±18	96±18	99±18	96±17
P 値	0.0685	0.0595	0.0365	0.2268
非脂肪量変化率(%)				
運動群	101±6	102±9	102±15	101±7
栄養群	100±6	101±7	105±9	101±9
P 値	0.6492	0.7422	0.4822	0.9479
BMC変化率(%)				
運動群	98±3	97±9	100±17	98±5
栄養群	98±3	95±8	103±12	92±26
P 値	0.9923	0.6309	0.6009	0.4119

ル、急性期反応蛋白質を検討したが、両群間に差を認めなかった。しかし、血清インスリン値およびインスリン抵抗性指数は術後3,6か月において運動療法群が有意に低値を示した(図4)。

症例提示

症例は61歳女性。術前2週間運動療法施行。非BC型慢性肝炎よりの肝細胞癌(S2, 径5.5cm単発)に対して肝左葉切除術施行。術後6日目から当院健康科学センターにて運動療法開始。術後8日目に退院。自宅にて運動療法6か月間継続した。術後当院健康科学センターでの運動療法施行回数は

6か月間で総計12回であった。自宅での運動指導内容は有酸素運動レベル(ATレベル)の心拍数99拍/分を目標に30分以上の運動(歩行中心)を週3回以上行うよう指導。結果は術後6か月において体重約6kg減少、歩数は約7,000歩より約13,500歩へ増加、CPX検査においてもすべての項目が増加改善されていた(表4)。

考 察

肝疾患領域の運動は肝血流の低下をきたすため、安静が基本であると考えられてきた。近年、慢性肝疾患患者における過度の安静による筋肉量低下

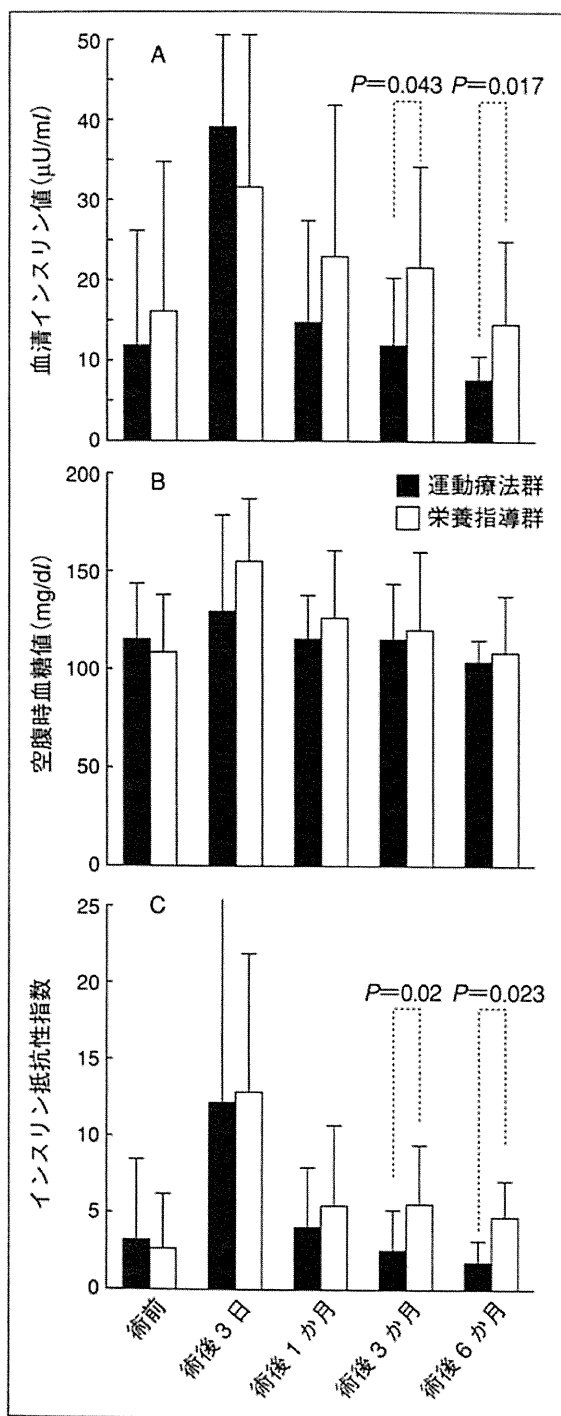


図4 運動療法による障害肝合併肝細胞癌患者のインスリン抵抗への効果
 A: 血清インスリン値, B: 空腹時血糖値, C: インスリン抵抗性指数.

の弊害が注目されるようになった⁷⁾. また, 肝疾患患者に対する運動の影響に関する検討も報告され, 臨床問題になる肝機能の悪化はなく, むしろ軽度の改善を認めたと報告されている^{8)~11)}. し

かし, 長期間にわたるトレーニングによる効果に関する報告は少ない. また, 慢性肝炎や肝硬変が併存する肝細胞癌患者の肝切除周術期における運動療法に関する報告は国内外を通じてなされていない. 本研究では, それぞれの患者へATを運動負荷量の目安として, 肝切除術前平均約2~3週間, また, 術後約1週間から再開し, 入院中は自転車エルゴメーター, 入院外では歩行を中心とした1回30分, 週3回, 6か月間のトレーニングを行った. われわれは肝硬変患者に対してATレベルの運動は内臓脂肪を燃焼させる可能性が高く, また, 骨格筋に刺激を与えることにより, 筋肉量の減少を防ぐと考えた. しかし, DEXA検査では運動療法によりウエスト脂肪量を中心とする全身総重量の有意な低下は認められたが, 非脂肪量に含まれる骨格筋量は, 両群ともほとんど変化を認めなかった(表3). 個々にみると肥満型の患者では脂肪重量が減少し, 痩せ型の患者では筋肉量の軽度増加した症例も存在しており, 運動療法自体が効果を示す症例もあると考えられた. また, 運動は下半身を中心とした運動であり, 上半身は切開部の創部痛を考慮し, 術後2~3か月後から軽度の筋肉トレーニングを指導している. 今後は上半身におけるトレーニングも術後約1か月の早い時期からの開始を検討している. 血液生化学データにおいては血清中性脂肪や総コレステロールなどの脂質, 急性期反応蛋白質とも両群間において有意な変動を示さなかった. また, トランスアミナーゼは運動により上昇を示す症例は経験せず, また, 患者によっては週3回より多くの週5~6回トレーニングを行っている場合もあったが, 臨床問題になるものではなかった. 運動療法により術後3か月および6か月の血清インスリン値およびインスリン抵抗性指数が有意に改善した(図4). 障害肝, 特に肝硬変では二次性のインスリン抵抗性の病態であり, この高インスリン血症が発癌に影響することが最近報告されている^{12)~17)}. 当研究においてはまだ術後観察期間が短く, 肝癌再発や生存率に関する検討は今後の重要な課題であると思われるが, 現段階では両群間に肝癌再発や生存率において差を認めなかった. 以上より, 障害肝合併の肝細胞癌患者に対して術前術後6か月間の運動療法により脂肪量の減少による体重の減少, また, イ

表4 症例提示

	体重 (kg)	体脂肪率 (%)	歩数 (歩)	AT VO2 (ml/min/kg)	AT Watt (W)	Peak VO2 (W)	Peak Watt (W)
手術前	67.8	29.8	7014	10.6	40	15.7	75
術後1か月	64.7	28.7	10193				
術後3か月	63.6	27.3	10325				
術後6か月	61.7	26.2	13480	14.8	54	21.0	106

AT VO2：嫌気性代謝閾値レベルの酸素摂取量，AT Watt：嫌気性代謝閾値レベルの負荷量，Peak VO2：最高酸素摂取量(60歳代基準値：男性25～41，女性26～30ml/kg/m)，Peak Watt：最高負荷量

ンスリン抵抗の改善効果を認めたが，骨格筋量には影響を示さなかった。今後は上半身の運動の強化およびBCAA(branched chain amino acid)製剤などの投与が必要ではないかと考えられた。また運動群において術後種々の理由(肝癌再発，経済的理由，他の病気の悪化など)により運動を継続できない患者も少なからず存在しており，外来での医師，看護師，栄養士，また運動指導士によるきめ細かなフォローアップが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 白木 亮，森脇久隆．栄養管理中に遭遇するリスクとその対策—病態別リスクマネージメント—肝不全(肝硬変)．*栄養—評価と治療* 2010；27：113.
- 2) 加藤章信，鈴木一幸．肝疾患の栄養療法．*日本消化器病学会雑誌* 2007；104：1714.
- 3) 福田浩之，江原正明，岡部真一郎，ほか．肝細胞癌症例における肝代謝能．*消化器科* 2002；35：644.
- 4) 土師誠二．臓器別に学ぶ がんの知識・治療・栄養療法 肝臓がん．*Nutrition Care* 2009；2：385.
- 5) 佐藤好信．肝疾患の栄養管理 肝移植を含めて．*GI Research* 2002；10：611.
- 6) Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008；23：1869.
- 7) 沖田美佐子，渡辺明治，長島秀夫．肝硬変例の筋力と栄養状態．*臨床と研究* 1987；64：1818.
- 8) 川瀬光八郎，吉田 貴，森脇久隆，武藤泰敏．代償性肝硬変患者における運動トレーニングの臨床的効果に関する研究．*肝臓* 1993；34：950.
- 9) Kobayashi M, Suda T, Hashiba M, et al. Regular exercise improves insulin sensitivity, physical activity, and psychosocial status in patients with chronic liver diseases. *Acta Medica et Biologica* 2008；56：1.
- 10) 白木 亮，森脇久隆．運動療法 慢性疾患と運動療法 慢性肝疾患．*日本臨床* 2009；67：406.
- 11) 岩砂淳平，白木 亮，森脇久隆．肝硬変・肝臓癌の栄養代謝・食事療法・運動．*成人病と生活習慣病* 2009；39：439.
- 12) EI-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma ; epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007；132：2557.
- 13) EI-Serag HB, Tran T, Everhart JE, et al. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004；126：460.
- 14) BalKau B, Kahn HS, Courbon D, et al. Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites ; the Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 2001；24：843.
- 15) Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, et al. Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status ; a large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control* 2009；20：741.
- 16) Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma ; two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009；115：5651.
- 17) Imai K, Takai K, Nishigaki Y, et al. Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation in hepatitis C virus-positive patients ; a prospective, case series study. *Hepatol Res* 2010；40：376.

肝細胞癌治療前後の補助療法

Effect of perioperative adjuvant therapy on recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection

海堀 昌樹* 権 雅憲**

Masaki Kaibori

Masanori Kon

●要旨●肝細胞癌に対して外科的根治切除を行っても、術後5年の肝内再発率は80%前後と高率であり、長期予後は依然として不良である。肝細胞癌術後再発に対して現在までに術前後のさまざまな補助療法の研究がなされており、いくつかの有効なレジメンは報告されているが、国際的に標準化された補助療法はいまだ存在していない。進行肝細胞癌術後再発の高危険群症例に対しては、有効な薬剤の組み合わせによる化学療法レジメンの確立、ソラフェニブなどの分子標的治療薬を用いた補助化学療法、術後インターフェロン投与による多中心性発癌抑制などが肝癌再発を抑止するための重要な課題であると考えられる。

● key words : 肝細胞癌, 肝切除, 術後再発, 化学療法, 抗ウイルス療法

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癌診療ガイドライン2009年版」¹⁾(以下、肝癌診療ガイドライン)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、それぞれ肝切除、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。これらの治療法選択のなかで局所制御にもっと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が多い。この再発形式は主腫瘍からの転移と慢性肝炎・肝硬変を発生母地とした二次発癌の2つの機序が考えられている。それぞれがどの程度、再発に関与しているかは不明であるが、治療成績向上のためにはこれらの制御が重要である。

現在まで肝内再発抑制を目的として、肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)や肝動注化学療法、抗ウイルス療法、全身化学療法、免疫療法などの治療が補助療法として試みられてきた²⁾。本稿では、肝細胞癌に対する術前補助療法として肝動脈化学塞栓療法、術後補助療法として

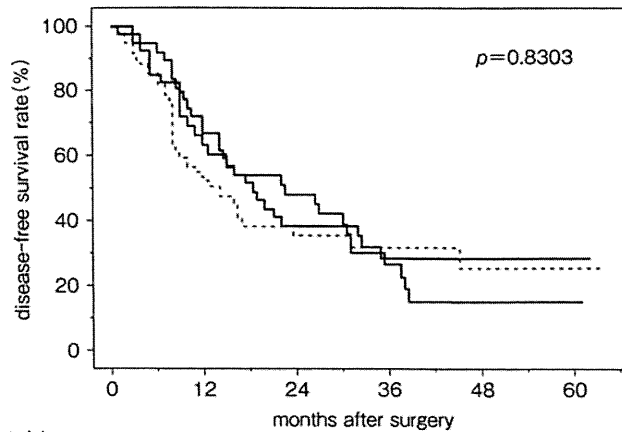
化学療法および抗ウイルス療法について、比較的新しい文献とランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を中心に概説する。

術前肝動脈化学塞栓療法(TACE)

TACEの局所制御効果は、肝切除や経皮的局所治療と比較して劣るものの、反復治療が可能であり、選択的に施行すれば肝機能に及ぼす影響も少なく、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³⁾。初回切除不能例に対するTACEは、RCTやmeta-analysis³⁾⁴⁾により、生存率の延長に寄与することが明らかになった。術前TACEに関するretrospective studyは数多く存在し、術前TACEが肝癌手術後の成績を改善したとする報告や^{5)~10)}、その逆の結果であったとする報告もみられる¹¹⁾¹²⁾。

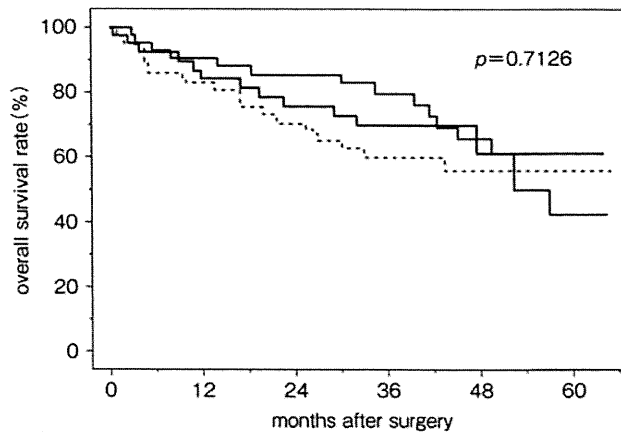
肝細胞癌に対する術前TACEは、肝細胞癌の基礎疾患に肝硬変が併存していることが多いため、TACE自体による肝機能障害を考慮し、担癌区域枝あるいは亜区域枝よりの選択的なTACEが行われている。また担癌葉の非癌部、非担癌葉ではCT during arterial portographyおよびCT during hepatic arteriographyを行うことにより、肝細胞癌の肝内転移を鋭敏に検出することが可能である。

* 関西医科大学外科講師 ** 同教授



number at risk	
コントロール群 ---	43 18 11 8 3 1
局所 TACE 群 —	42 27 15 7 6 2
全肝 TACE 群 -·-	39 21 16 7 2 1

図1 術前の局所および全肝肝動脈化学塞栓療法施行患者に対する肝細胞癌肝切除術後の無再発生存率



number at risk	
コントロール群 ---	43 33 28 17 8 5
局所 TACE 群 —	42 38 35 26 15 5
全肝 TACE 群 -·-	39 30 26 16 7 2

図2 術前の局所および全肝肝動脈化学塞栓療法施行患者に対する肝細胞癌肝切除術後の累積生存率

われわれは、1992～1999年に肝細胞癌治癒切除術を施行された59例を、担癌葉にのみ術前 TACE を施行した選択的 TACE 群 (36例) と術前に担癌葉の TACE と非担癌葉に chemolipiodolization を施行した全肝 TACE 群 (23例) の 2 群に分類した。2003年までのこれら 2 群間の比較では、術後無再発生存率、累積生存率は全肝 TACE 群が有意に良好であった¹³⁾。これは非担癌葉において、術前に検査で探知で

きない主腫瘍からの微小な肝内転移が存在しており、非担癌葉での chemolipiodolization が微小な肝細胞癌に対して抗腫瘍効果を示したためではないかと推察された。しかしこの retrospective study においては腫瘍径が選択的 TACE 4.36±3.13cm, 全肝 TACE 2.95±1.52cm ($p=0.048$) と異なっており、患者背景におけるバイアスの存在を考慮しなければならなかった。そこで、2004～2007年の肝癌術前124例に対

表 1 肝切除術前肝動脈化学塞栓療法に関する randomized controlled trial

	症例数	患者背景 (TACE/ 非 TACE)	腫瘍径 (TACE/ 非 TACE)	TACE 抗癌剤 回数	結果 (TACE/ 非 TACE)	結論
自験例	TACE 群 (n=81)* 非 TACE 群 (n=43)	% of HBV : 12/26 % of HCV : 73/53 % of Child-Pugh class A : 88/91	4.1cm/5.0cm	EPI 1回	摘出標本完全壊死 : 21/0 合併症率 (%) : 10/19 死亡率 (%) : 1/2 3年無再発生存率 : 28%/ 32%, 有意差なし 3年累積生存率 : 75%/ 60%, 有意差なし	術前TACE は再発抑制 効果および 生命予後延 長効果なし
Zhou, W. P., et al (2009) ¹⁶⁾	TACE 群 (n=52) 非 TACE 群 (n=56)	% of HBV : 98/98 % of HCV : 0/0 % of Child-Pugh class A : 84/89	9.0cm/9.5cm	5-FU, CDDP 1.5回	摘出標本完全壊死 : 15/0 合併症率 : TACE 群に開腹時 癒着, 手術時間延長が有意に 多い 死亡率 (%) : 0/0 3年無再発生存率 : 26%/ 21%, 有意差なし 3年累積生存率 : 40%/ 32%, 有意差なし	術前TACE は再発抑制 効果および 生命予後延 長効果なし
Yamasaki, S., et al (1996) ¹⁵⁾	TACE 群 (n=50) 非 TACE 群 (n=47)	% of HBV : NR % of HCV : NR % of Child-Pugh class A : NR	3.1cm/3.3cm	DOX 1回	摘出標本完全壊死 : 16/ NR 合併症率 (%) : NR 死亡率 (%) : 6/9 3年無再発生存率 : 54%/ 42%, 有意差なし 3年累積生存率 : 91%/ 88%, 有意差なし	術前TACE は再発抑制 効果および 生命予後延 長効果なし
Wu, C. C., et al (1995) ¹⁴⁾	TACE 群 (n=24) 非 TACE 群 (n=28)	% of HBV : 75/68 % of HCV : NR % of Child-Pugh class A : 92/86	14.3cm/14.5cm	DOX 3回	摘出標本完全壊死 : NR/NR 合併症率 (%) : NR 死亡率 (%) : 4/7 3年無再発生存率 : 40%/ 50%, 有意差なし 3年累積生存率 : 33%/ 60%, 有意差あり	術前TACE は予後を悪 化させる可 能性あり

TACE : transcatheter arterial chemoembolization, HCV : hepatitis C virus, HBV : hepatitis B virus, EPI : epirubicin, CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, DOX : doxorubicin, NR : not recorded

* : TACE 群は選択的 TACE 42人と全肝 TACE 39人との合計

して、術前治療を腹部血管造影のみのコントロール群 (43例)、選択的 TACE (42例)、全肝 TACE (39例) の3群に分けたランダム化比較試験を行った。結果は、患者背景および手術時因子、病理組織学的因子において3群間に差はなく、無再発生存率および累積生存率も3群間に差は認めなかった ($p=0.8303$, $p=0.7126$) (図1, 2)。

これまで RCT としての術前 TACE の検討は、自験例以外に3論文の報告がみられる^{14)~16)}(表1)。自験例を含め3論文とも生存率に対して術前 TACE の有効性は示されず、逆に Wu ら¹⁴⁾の検討では、術前 TACE により3年累積生存率の有意な低下が示されている。RCT 自体が少ないが、これまでの retro-

spective study を考慮しても肝癌に対する術前 TACE は现阶段では推奨されないものと考えられる。

肝細胞癌切除後補助化学療法

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%以下である¹⁷⁾。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が投与できず、さらに薬剤性肝障害を生じやすいという問題点もある。そ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いまだ確立されていない¹⁸⁾。

肝癌診療ガイドライン¹⁾においても、「肝細胞癌化

表2 肝細胞癌切除後補助化学療法に関する randomized controlled trial

	治療内容・症例数	対象	腫瘍背景 (治療群/ 無治療群)	統計学的 症例数設定	観察期間	結果 (治療群/ 無治療群)	結論
Lai, E. C., et al (1998) ¹⁹⁾	静注EPI (40mg/m ² , 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)	治療的切除	腫瘍径: 8.5cm/10.4cm 単発: 63%/58%	あり	28.3カ月 (4.9~ 77.1)*	3年無再発生存率: 18%/48%, 有意差 あり	予後を悪化 させる可能 性あり
Ono, T., et al (2001) ²⁰⁾	①動注EPI (40mg/m ² , 1回) +経口UFT (300mg/day, 1年n=15) ②動注EPI (40mg/m ² , 1回) +静注EPI (40mg/m ² , 1 回/3カ月×8コース)+経 口HCFU (300mg/day, 2 年n=24) ③静注EPI (40mg/m ² , 1 回/2カ月×6コース, n= 18) ④無治療群 (n=56)	治療的切除 Child A or B	腫瘍径: 4.6±4.0cm/ 4.1±3.1cm	なし	記載なし	5年無再発生存率: 27.6%/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, P. C., et al (2003) ²¹⁾	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)	治療的切除 Child-Pugh A or B	腫瘍径: 8.3 ±4.8cm/5.6 ±3.9cm	なし	818日 (150~ 2,207)*	3年無再発生存率: 40%/44%, 有意差 なし 3年生存率: 40%/ 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) ²²⁾	A群) 動注CDDP (100mg) +EPI+MMC (10mg)+Lip +皮下注 thymosin alpha1 (n =18) B群) 動注のみ (n=23) C群) 無治療群 (n=19)	治療的切除	腫瘍径 (5cm 以上): 39%/30%/25% (A群/B群/C群)	なし	6~ 32カ月	無再発期間: 7カ月/ 5カ月/4カ月, p= 0.040 生存期間: 10カ月/ 7カ月/8カ月, p= 0.002 (A群/B群/C 群)	thymosi- nalphal は 予後延長効 果あり
Tanaka, S., et al (2005) ²³⁾	動注CDDP (10mg)+ 5-FU (250mg, 5日/1週 間×4週間, n=7) 無治療群 (n=8)	治療的切除 Vp4 or IM3 以上	記載なし	なし	記載なし	2年無再発生存率: 19%/12.5%, 有意差 なし 3年生存率: 75%/ 25%, p=0.03	進行肝細胞 癌の予防改 善に有効
Hasegawa, K., et al (2006) ²⁴⁾	経口UFT (300mg/day×1年間, n=79) 無治療群 (n=80)	治療的切除 Child-Pugh A or B	腫瘍径: 33mm (12~120)/ 34mm (7~130)*	あり	4.8年 (0.5~ 0.9)*	5年無再発生存率: 29%/29%, 有意差 なし 5年生存率: 58%/ 73%, 有意差なし	生存率を悪 化させる可 能性あり
Xia, Y., et al (2010) ²⁵⁾	経口 capecitabine (1000mg/m ² /day/1週間 ×3週×4~6サイクル, n=30) 無治療群 (n=30)	治療的切除 Child-Pugh A	腫瘍径: 7.3±4.4cm/ 6.3±3.2cm	あり	47.5カ月 (4~65)*	5年再発率: 53%/ 77%, 有意差あり 5年無再発生存率: 47%/23%, 有意差 あり	生存率を改 善させる可 能性あり

EPI: epirubicin, CDDP: cisplatin, Lip: Lipiodol, HCFU: 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil, MMC: mitomycin, UFT: uracil-tegafur, 5-FU: 5-fluorouracil, Vp: portal vein thrombus, IM: intrahepatic metastasis, *: 中央値 [文献2)より引用・改変]

「学療法はどのような症例に行われるか?」に対して、化学療法の適応について科学的根拠がある推奨はない(グレードC1)としている。また、「全身化学療法と比べて肝動注化学療法は有用か?」に対しては、全身化学療法と比較し肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠はない(グレードC1)とし、さらに、「化学療法で有効な薬剤は何か?」に対しても肝細胞癌化学療法に科学的根拠に基づいて推奨される有効な薬剤

やその組み合わせはなく(グレードC1)、「インターフェロン併用化学療法は有用か?」に対してもインターフェロン併用化学療法は有用と考えられ、行うことも考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない(グレードC1)としている。最後に、「経口化学療法は効果があるのか?」に対しては、経口化学療法はあまり効果がなく、有効であるという科学的根拠がないので勧められない(グレードC2)としている。

表3 B型・C型肝炎関連肝細胞癌切除後インターフェロン療法に関する randomized controlled trial

	症例数	初回治療	対象 ウイルス感染	腫瘍有景 (治療群/ 無治療群)	投与薬剤・方法	観察期間	結果 (治療群/ 無治療群)	結論
Ikeda, K., et al (2000) ²⁹⁾	IFN 投与群 (n=10) 無治療群 (n=10)	外科切除 局所療法	HCV	腫瘍径： 2.2cm/2.0cm 単発： 90%/90%	β600万単位、 2回/週、 36カ月	25カ月 (2.0~ 34.6)*	3年無再発生存率： 75%/0%、 有意差あり	再発抑制効果 あり
Kubo, S., et al (2001, 2002) ³⁰⁾³¹⁾	IFN 投与群 (n=15) 無治療群 (n=15)	外科切除	HCV	腫瘍径： 2.9cm/2.6cm 単発： 100%/100%	α600万単位、 連日2週、 3回/週、14週 2回/週、88週	IFN 投与群 1817日 無治療群 1487日*	3年再発率： 66%/30%、 有意差あり 5年累積生存率： 78%/45%、有意差 あり	再発抑制効果 あり 生命予後延長 効果あり
Chen, L. T., et al (2005) ³²⁾	IFN 投与群 (n=130) 無治療群 (n=135)	外科切除	HBV/HCV	腫瘍径： 3.5cm/3.0cm 単発： 79%/85%	α500万単位、 3回/週、48週	41.8カ月*	6年無再発生存率： 42%/46%、 有意差なし 6年累積生存率： 68%/72%、 有意差なし	再発抑制効果 および生命予 後延長効果なし
Mazzaferro, V., et al (2006) ³³⁾	IFN 投与群 (n=76) 無治療群 (n=74)	外科切除	HCV	腫瘍径： 3.4cm/3.2cm 単発： 78%/74%	α300万単位、 3回/週、48週	45カ月*	5年無再発生存率： 24%/6%、 有意差なし	生命予後延長 効果ないが、 2年以降再発 抑制効果あり
Sun, H. C., et al (2006) ³⁴⁾	IFN 投与群 (n=118) 無治療群 (n=118)	外科切除	HBV	腫瘍径： 4.3cm/4.9cm 単発： 86%/87%	α500万単位、 3回/週、72週	36.5カ月*	5年無再発生存率： 37%/37%、 有意差なし 5年累積生存率： 62%/44%、 有意差あり	生命予後延長 効果あり
Lo, C. M., et al (2007) ³⁵⁾	IFN 投与群 (n=40) 無治療群 (n=40)	外科切除	HBV	腫瘍径： 5.5cm/5.7cm 単発： 83%/73%	α3000万単位、 3回/週、16週 α1000万単位、 3回/週、16週	30カ月**	5年累積生存率： 79%/61%、 有意差なし pTNM stage III/IVA 5年累積生存率： 68%/24%、 有意差あり	進行肝癌術後 の生命予後延 長効果あり

IFN : interferon, HCV : hepatitis C virus, HBV : hepatitis B virus, * : 中央値, ** : 最低観察期間

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。2000年以降のRCT形式をとっている論文は7報存在しているが^{19)~25)}、そのうち5報が動注単独またはそれを組み合わせたものであり、経口が2報であった(表2)。投与薬剤は肝動脈塞栓術によく用いられるエピルピシンが3レジメン、シスプラチンが4レジメン、5-FU系抗癌剤が2レジメンで、投与期間は全例1年以内となっている。化学療法による効果は、3報が補助療法の有効性を報告し²²⁾²³⁾²⁵⁾、無効としたものが1報²¹⁾、むしろ予後を悪化させたものが3報¹⁹⁾²⁰⁾²⁴⁾であった。これら7報中、統計学的症例数設定を行っている3報¹⁹⁾²⁴⁾²⁵⁾では、1報²⁵⁾は補助療法の有効性を示すものであったが、他の2報¹⁹⁾²⁴⁾は補助抗癌治療の逆効果を示唆する結果であった。しかし、逆効果を示した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とも考えられる。以上より、現時点では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思われるが、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。

分子標的薬であるソラフェニブに関しては、現在STORM (Sorafenib as adjuvant Treatment in the prevention Of Recurrence of hepatocellular carcinoma) 試験が、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験として、ヨーロッパ、北米、南米、日本を含むアジアで進行中である。切除もしくは局所療法(ラジオ波、エタノール注入)によって根治の得られた症例を対象にソラフェニブの再発抑制効果を検証する臨床試験であり、両群合わせて1,100例を予定している。

肝細胞癌切除後抗ウイルス療法

わが国の肝細胞癌発症の背景の約70%はHCV抗体陽性で、約15%はHBs抗原陽性である²⁶⁾。肝細胞癌切除後の抗ウイルス療法の目的は、肝内再発の約50%を占める多中心性発症²⁷⁾の抑制やウイルス慢性肝炎、肝硬変からの発癌リスクの低下である。

肝癌診療ガイドライン¹⁾においては、「インターフェロン療法は肝細胞癌の発癌予防に有効か?」に対して、C型慢性肝炎・代償性C型肝炎患者の発癌予防には、インターフェロンを中心としたウイルス駆除療法が推奨される(グレードB)とし、「B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤投与は肝細胞癌の発癌予防に有効か?」に対しては、B型慢性肝炎患者に対する発癌予防として核酸アナログ製剤が推奨される(グレードB)としている。ただしこれらは手術後などの治療後再発に関する検討ではない。

HCV関連肝細胞癌とHBV関連肝細胞癌治療後インターフェロン療法に関するRCTの結果を表3に示す。HBV関連肝細胞癌においては、治療後のインターフェロン補助療法によって生存率が向上したと報告されている³⁴⁾³⁵⁾。HBV関連肝癌術後の核酸アナログ製剤の投与については、Kuboら³⁶⁾が肝癌術後ラミブジン投与により、無再発生存率が有意に改善したと報告しているが、Kuzuyaら³⁷⁾は切除もしくはラジオ波熱凝固療法後のラミブジン投与は肝機能の悪化は防げるが再発抑制には寄与しなかったと報告している。以上より、HBV関連肝癌術後の核酸アナログ製剤治療についてはいまだ報告数が少なく、耐性株の出現率の低いエンテカビル³⁸⁾の効果を含めてさらなる検討が必要である。

HCV関連肝癌切除後インターフェロン療法に關しては5論文^{29)~33)}が報告されており、4論文^{29)~31)33)}が術後肝癌再発に対してインターフェロン療法は有効であったとする報告である。Kuboら³⁰⁾³¹⁾は肝癌切除後のインターフェロン長期投与に関するRCTを行い、術後インターフェロン療法によって肝癌再発が抑制されることを報告した。この際、投与群および対照群の術後早期の再発率には大きな差はないものの、術後長期では対照群と比較してインターフェロン投与群での再発が少なかったことから、インターフェロン長期投与による再発抑制要因としてHCV RNAの除去や肝炎鎮静化による発癌ポテンシャルの制御が多中心性再

発を抑制したと推察している。

おわりに

C型肝炎関連肝細胞癌治療後インターフェロン療法は癌再発抑制に加えて、肝機能悪化の防止あるいは改善により、生存率を向上させる可能性があるが、インターフェロン療法の適応の限界、効果不良例の存在、保険適応の制限など問題点がある。以上より、肝細胞癌肝切除後の予後改善のための確立された術前および術後の補助療法はいまだ存在していないのが現状であり、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肝切除症例においては、予後向上のための術後補助療法確立による再発予防対策が急務である。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版、第2版、金原出版、東京、2009。
- 2) 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：原発性肝癌に対するadjuvant/neoadjuvant chemotherapy. 臨床外科, 63 : 1715~1723, 2008.
- 3) Camma, C., Schepis, F., Orlando, A., Albanese, M., Shahied, L., Trevisani, F., Andreone, R., Craxi, A. and Cottone, M. : Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : Meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology, 224 : 47~54, 2002.
- 4) Llovet, J. M. and Bruix, J. : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. Hepatology, 37 : 429~442, 2003.
- 5) Nakamura, H., Tanaka, T., Hori, S., Yoshioka, H., Kuroda, C., Okamura, J. and Sakurai, M. : Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma : Assessment of efficacy in cases of resection following embolization. Radiology, 147 : 401~405, 1983.
- 6) Sakurai, M., Okamura, J. and Kuroda, C. : Transcatheter chemo-embolization effective for treating hepatocellular carcinoma : A histopathologic study. Cancer, 54 : 387~392, 1984.
- 7) Harada, T., Matsuo, K., Inoue, T., Tamesue, S., Inoue, T. and Nakamura, H. : Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? Ann. Surg., 224 : 4~9, 1996.
- 8) Lu, C. D., Peng, S. Y., Jiang, X. C., Chiba, Y. and Tanigawa, N. : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas : Retrospective analysis of 120 cases. World J. Surg., 23 : 293~300, 1999.
- 9) Sugo, H., Futagawa, S., Beppu, T., Fukasawa, M. and

- Kojima, K. : 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.
- 10) Majno, P., Adam, R., Bismuth, H., Castaing, D., Ariche, A., Krissat, J., Perrin, H. and Azoulay, D. : Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann. Surg.*, 226 : 688~703, 1997.
- 11) Uchida, M., Kohno, H., Kubota, H., Hayashi, T., Yamanoi, A., Kimoto, T., Ono, T. and Nagasue, N. : Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.*, 20 : 326~331, 1996.
- 12) Nagasue, N., Kohno, H., Tachibana, M., Yamanoi, A., Ohmori, H. and El-Assal, O. N. : Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B and C cirrhosis. *Ann. Surg.*, 229 : 84~90, 1999.
- 13) Kaibori, M., Tanigawa, N., Matsui, Y., Kwon, A. H., Sawada, S. and Kamiyama, Y. : Preoperative chemolipiodolization of the whole liver for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.*, 24 : 1929~1934, 2004.
- 14) Wu, C. C., Ho, Y. Z., Ho, W. L., Wu, T. C., Liu, T. J. and Peng, F. K. : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma : A reappraisal. *Br. J. Surg.*, 82 : 122~126, 1995.
- 15) Yamasaki, S., Hasegawa, H., Kinoshita, H., Furukawa, M., Imaoka, S., Takasaki, K., Kakumoto, Y., Saito, H., Yamada, R., Oosaki, Y., Arii, S., Okamoto, E., Monden, M., Ryu, M., Kusano, S., Kanematsu, T., Ikeda, K., Yamamoto, M., Saoshiro, T. and Tsuzuki, T. : A prospective randomized trial of the preventive effect of preoperative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Cancer Res.*, 87 : 206~211, 1996.
- 16) Zhou, W. P., Lai, E. C., Li, A. J., Fu, S. Y., Zhou, J. P., Pan, Z. Y., Lau, W. Y. and Wu, M. C. : A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*, 249 : 195~202, 2009.
- 17) Nowak, A. K., Chow, P. K. H. and Findlay, M. : Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma : A review. *Eur. J. Cancer*, 40 : 1474~1484, 2004.
- 18) 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, 30 : 1895~1900, 2003.
- 19) Lai, E. C., Lo, C. M., Fan, S. T., Liu, C. L. and Wong, J. : Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma : A randomized controlled trial. *Arch. Surg.*, 133 : 183~188, 1998.
- 20) Ono, T., Yamanoi, A., Nazmy El Assal, O., Kohno, H. and Nagasue, N. : 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.
- 21) Kwok, P. C., Lam, T. W., Lam, P. W., Tang, K. W., Chan, S. C., Hwang, J. S., Cheung, M. T., Tang, D. L., Chung, T. K., Chia, N. H., Wong, W. K., Chan, M. K., Lo, H. Y. and Lam, W. M. : Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 18 : 450~455, 2003.
- 22) Shuqun, C., Mengchao, W., Han, C., Feng, S., Jiahe, Y., Wenming, C., Peiun, W. and Yuxiang, Z. : Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha 1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 51 : 1445~1447, 2004.
- 23) Tanaka, S., Shimada, M., Shirabe, K., Maehara, S., Harimoto, N., Tsujita, E., Sugimachi, K. and Maehara, Y. : A novel intrahepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 52 : 862~865, 2005.
- 24) Hasegawa, K., Takayama, T., Ijichi, M., Matsuyama, Y., Imamura, H., Sano, K., Sugawara, Y., Kokudo, N. and Makuuchi, M. : Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma : A randomized trial. *Hepatology*, 44 : 891~895, 2006.
- 25) Xia, Y., Qiu, Y., Li, J., Shi, L., Wang, K., Xi, T., Shen, F., Yan, Z. and Wu, M. : Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection : A randomized controlled trial. *Ann. Surg. Oncol.*, 17 : 3137~3144, 2010.
- 26) Ikai, I., Arii, S., Okazaki, M., Okita, K., Omata, M., Kojiro, M., Takayasu, K., Nakanuma, Y., Makuuchi, M., Matsuyama, Y., Monden, M. and Kudo, M. : Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol. Res.*, 37 : 676~691, 2007.
- 27) Sakon, M., Umeshita, K., Nagano, H., Eguchi, H., Kishimoto, S., Miyamoto, A., Ohshima, S., Dono, K., Nakamori, S., Gotoh, M. and Monden, M. : Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma : Analysis by disease-free survival curves. *Arch. Surg.*, 135 : 1456~1459, 2000.
- 28) Cammà, C., Giunta, M., Andreone, P. and Craxi, A. : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : An evidence-based approach. *J. Hepatol.*, 34 : 593~602, 2001.
- 29) Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S., Kobayashi, M., Suzuki, Y., Suzuki, F., Tsubota, A., Chayama, K., Murashima, N. and Kumada, H. : 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 can-