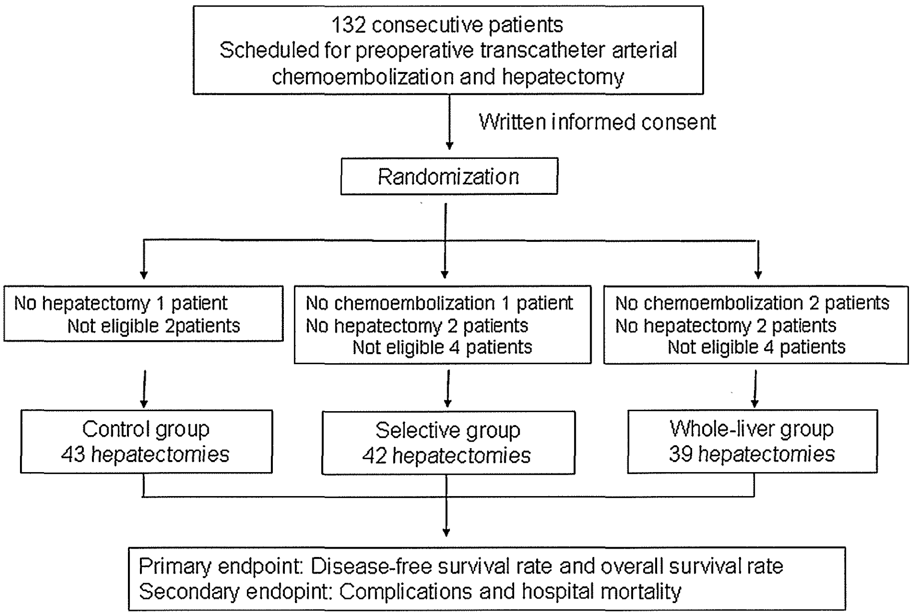


Fig. 1 Study design. We randomly divided patients into three groups: chemolipiodolization with gelatin sponge (equal to transcatheter arterial chemoembolization [TACE]) targeting the tumor (selective group, $n = 42$), chemolipiodolization with gelatin sponge (equal to TACE) targeting the tumor plus chemolipiodolization 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}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 (hemihepatectomy 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 ± 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)	P-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/μl)	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 ± 5,269	2,432 ± 11,638	1,791 ± 9,898	0.2750
PIVKA-II (mAU/ml)	2,385 ± 9,481	4,845 ± 17,126	1,124 ± 3,970	0.8634

The data represent the mean ± 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 (^{99m}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 ($n = 43$)	Selective group ($n = 42$)	Whole-liver group ($n = 39$)	P-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 ($n = 26$)	Selective group ($n = 27$)	Whole-liver group ($n = 28$)	P-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

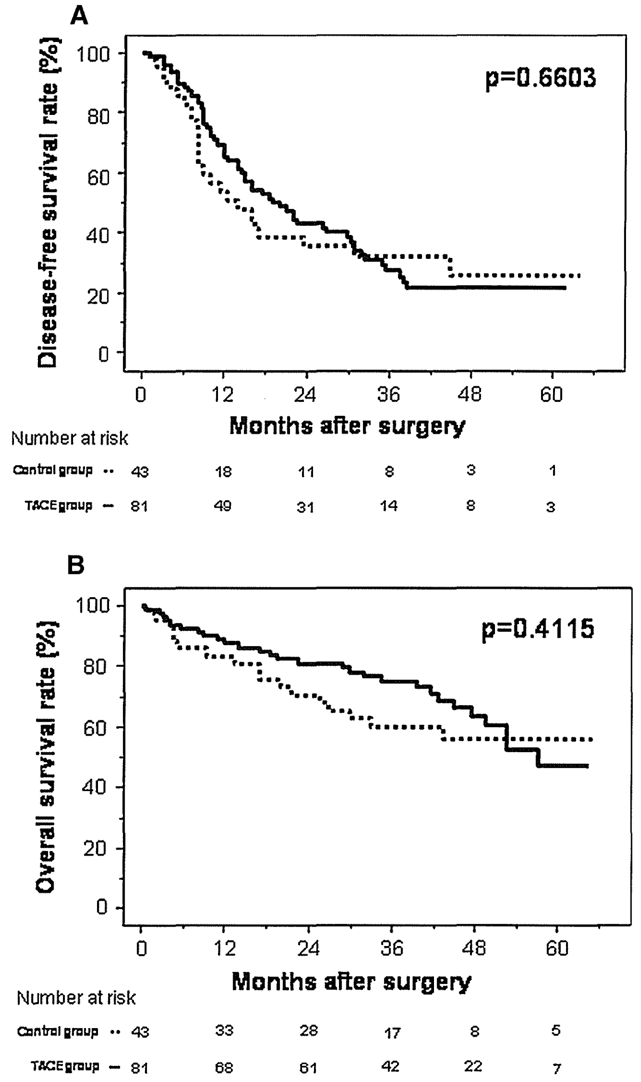


Fig. 2 **a** Comparison of disease-free survival after the resection of hepatocellular carcinoma (HCC) between patients receiving preoperative selective TACE and patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (entire TACE group, $n = 81$, *solid line*) and patients not receiving 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 ($P = 0.4115$)

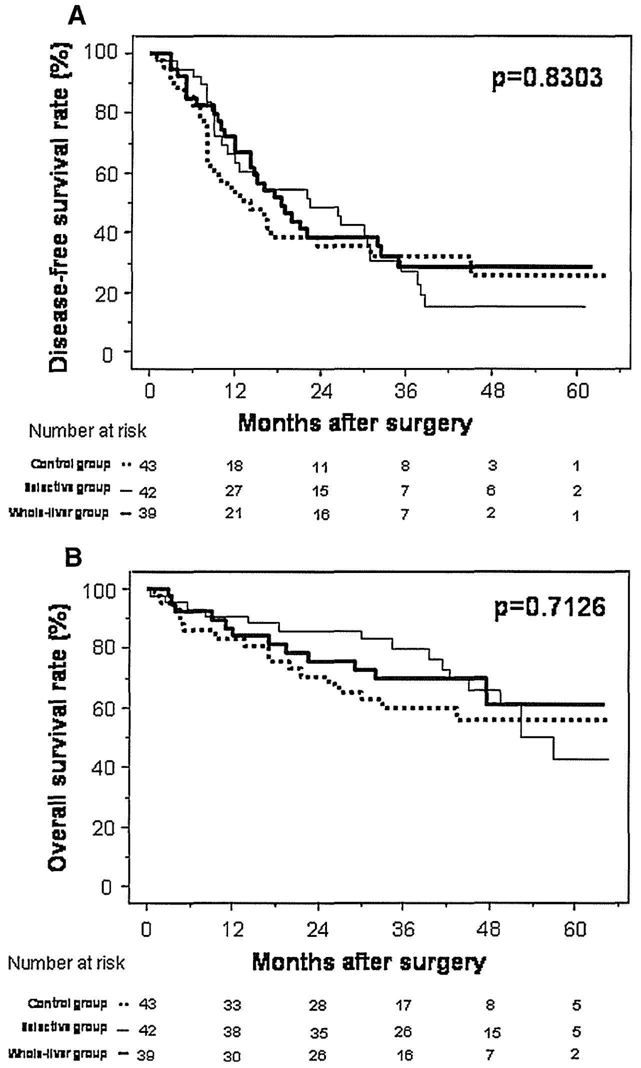


Fig. 3 **a** Comparison of disease-free survival after the resection of HCC among patients receiving preoperative selective TACE (selective group, $n = 42$, *thin solid line*), patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (whole-liver group, $n = 39$, *thick solid line*), 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 ($P = 0.7126$)

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 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

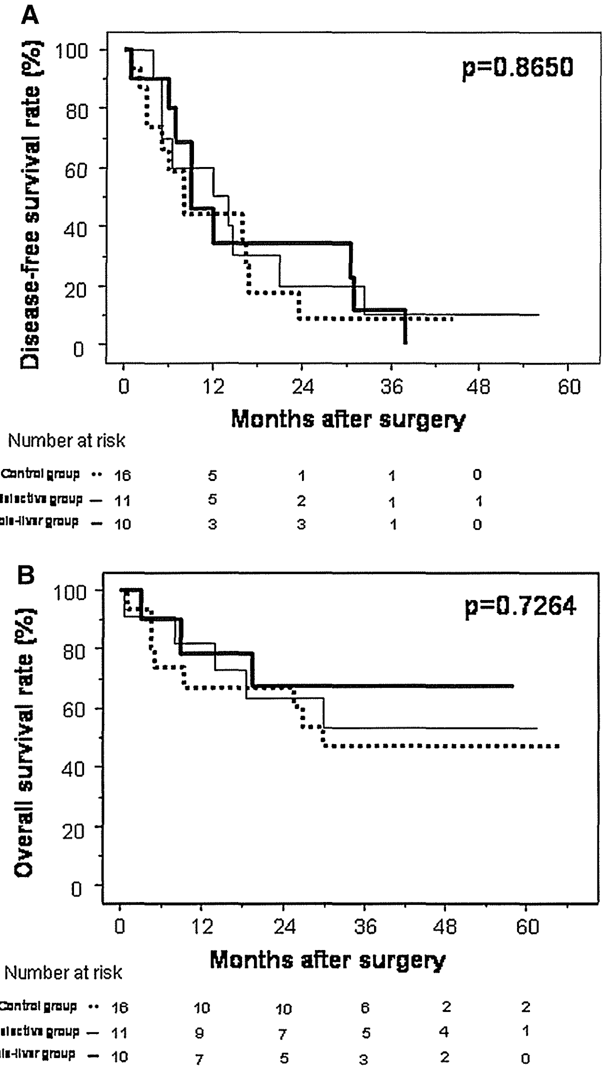


Fig. 4 **a** Comparison of disease-free survival after resection of a solitary HCC $\geq$5 cm in the greatest diameter among patients receiving preoperative selective TACE (selective group, $n = 11$, *thin solid line*), patients receiving preoperative TACE plus whole-liver chemolipiodolization (whole-liver 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 $\geq$5 cm in the greatest diameter among the selective group ($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

1. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19:271–285.
2. 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.
3. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340: 745–750.
4. 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.
5. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1994;74:817–825.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter chemo-embolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer*. 1984;54:387–392.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

日外科系連会誌 37(4)：696-701，2012

大腸癌肝転移に対する肝切除術を考慮した術前化学療法

関西医科大学外科学講座
海堀　昌樹　岩本　慈能　石崎　守彦　松井　康輔
岡崎　　智　神原　達也　井上健太郎　徳原　克治
吉岡　和彦　權　　雅憲

内容要旨

大腸癌肝転移に対する術前化学療法（NAC）は，1）切除可能肝転移に対する術前化学療法，2）初回切除不能肝転移に対して化学療法が奏効し切除可能となった場合に大別される．切除可能肝転移に対するNACの安全性は現在のところ確立されておらず，抗癌剤による肝障害などの副作用発現に関する検討，抗腫瘍効果の精密な判定，切除のタイミングなどを考慮した治療戦略の確立が重要である．最近の新規抗癌剤ならびに分子標的治療薬の飛躍的な進歩により，初回切除不能肝転移に対して，化学療法により肝転移をdown-gradeし，肝切除にconvertする治療戦略が報告がされている．化学療法により切除可能となった症例の生存率は，診断時に切除可能であった症例とほぼ同等で，有効な治療戦略と考えられる．初回切除不能肝転移に対して化学療法が奏効して切除可能となった場合は，肝切除を第一に考慮すべきである．

索引用語：大腸癌肝転移，術前化学療法，肝切除術

はじめに

大腸癌の初回診断時の肝転移有病率は約10%，治癒切除後再発の40%は肝再発とされ[1]，大腸癌死亡例の剖検で70%に肝転移を認めたとする報告がある[2]．また切除不能肝転移症例の生存期間は5年生存率0～2.5%[3]，生存期間中央値20カ月前後と依然予後不良である[4]．このように大腸癌肝転移は大腸癌患者の予後を規定する因子であるが，肝転移切除により生存期間の延長だけでなく治癒も期待できることが多数報告されている[5)～7)]．近年では，新規抗癌剤や分子標的治療薬の出現により，切除不能進行再発大腸癌の生存期間も延長し，こうした進歩に伴い大腸癌肝転移に対する治療戦略も多様化しているのが現状である[8)～10)]．

第36回日本外科系連合学会学術集会シンポジウム6
連絡先　海堀昌樹
〒573-1191　大阪府枚方市新町2-3-1
関西医科大学付属枚方病院

本稿では，大腸癌肝転移に対する術前化学療法（NAC）について，大腸癌治療ガイドライン2010年版（ガイドライン）[1]を中心に概説し，自験例の成績も併せて紹介する．

肝転移の治療方針

ガイドライン[1]によれば，肝転移の治療方針は下記のごとく記載されている(**Fig. 1**)．①肝転移の治療は肝切除，全身化学療法，肝動注療法および熱凝固療法に大別できる．②根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される．③肝切除術には系統的切除と部分（非系統的）切除がある．また肝切除の適応基準は，①耐術可能．②原発巣が制御されているか，制御可能．③肝転移巣を遺残なく切除可能．④肝外転移がないか，制御可能．⑤十分な残肝機能となっている．しかし，上記の基準の①，③は十分なコンセンサスがなく，施設によって適応が異なるのが現状である．肝転移に対するNACは，**Fig. 1**に示す 1）切除可能症例に対する場合と，2）切除不能症例に対して化学療法

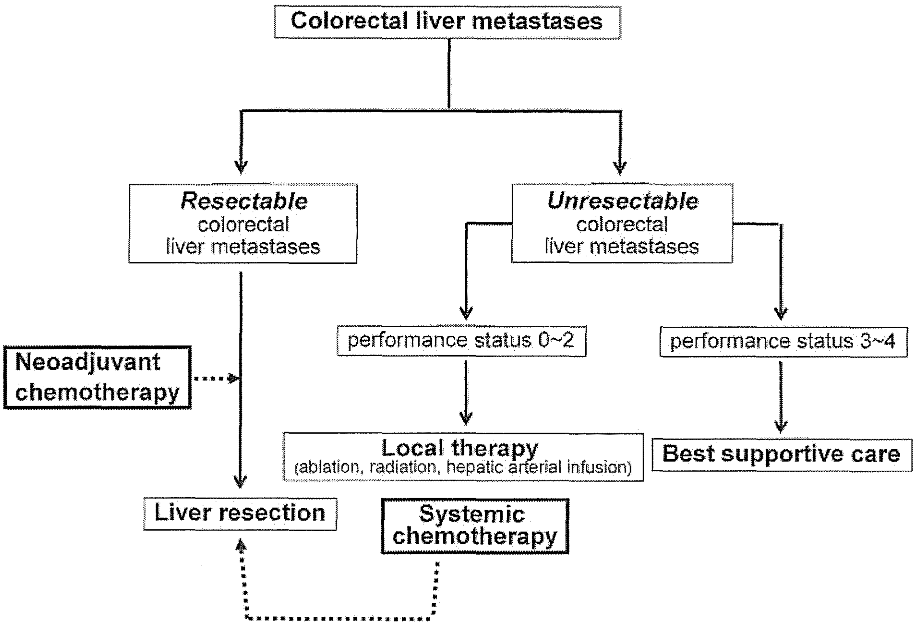


Fig. 1 Treatment strategy for colorectal liver metastases. Quotation and reorganization from Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer.

が奏効し切除可能となった場合の２種類に分類される．

１）切除可能肝転移に対するNAC

ガイドライン[1]では，切除可能肝転移に対するNACの安全性は確立されておらず，適正に計画された臨床試験として実施すべきと記載され，推奨カテゴリーBとなっている．NACの目的は，① down staging，②腫瘍縮小に伴う肝切除量減少による合併症回避，切除率向上，切除断端の確保，③微小転移巣の早期治療，④化学療法の奏効性判定などとされ，問題点として非奏効例が病状進行により切除不能となるリスクや抗癌剤による肝障害や周術期合併症などが挙げられている[1]．NAC奏効例の予後は良好とされているが[11)12]，最近根治切除可能な大腸癌肝転移364例を対象に，無作為化比較試験（RCT）として術前・術後のFOLFOX4療法+手術と手術単独を比較するEORTC 40983（EPOC）試験が行われた．FOLFOX群の３年無増悪生存率は有意に良好（36.2％ vs 28.1％）で，化学療法が生存期間の延長に寄与する可能性が示唆された[13]．本試験のFOLFOX4療法の完遂率は71.3％，重篤な有害事象はなく，手術施行率，切除率は両群とも同等であったが，FOLFOX群は手術合併症が高く，安全性に関する課題が残された．

NACの有害事象として注意すべきことは，とくにCPT-11，L-OHPによる肝障害である[14]．CPT-11ベースのFOLFILIではyellow liverといわれる脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis；NASH)が，L-OHPベースのFOLFOXではblue liverとよばれる類洞拡張（sinusoidal obstruction syndrome；SOS）が肝毒性として報告されている．とくに前者では肝切除後90日以内の死亡率が高率となるため[15]，肝切除を考慮した場合はFOLFOXを選択すべきであろう．また，L-OHPベースのレジメンではbevacizumabを併用すると肝障害の発現率，重症度が改善するとの報告[16]があり，切除可能肝転移に対するNACとしては，現時点ではFOLFOX+ bevacizumabが推奨される．

NACの施行にあたっては，前記肝障害など有害事象に関する検討，抗腫瘍効果の精密な判定，切除のタイミングや安全性などを考慮した治療戦略の確立が重要と考えられる．

文 献

1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン．2010年版，金原出版，東京，2010
2) Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG, et al : The natural history of carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg 108 : 826-829, 1964
3) Ruan DT, Warren RS : Liver-directed therapies in colorectal cancer. Semin Oncol 32 : 85-94, 2005
4) Steele G Jr, Ravikumar TS : Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. Ann Surg 210 : 127-138, 1989
5) Adam R, Lucidi V, Bismuth H : Hepatic colorectal metastases : methods of improving respectability. Surg Clin N Am 84 : 659-671, 2004
6) Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al : Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer : a systematic review of published studies. Br J Cancer 94 : 982-999, 2006
7) Pawlik TM, Choti MA : Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. J Gastrointest Surg 11 : 1057-1077, 2007
8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350 : 2335-2342, 2004
9) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase Ⅲ study. J Clin Oncol 26 : 2013-2019, 2008
10) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360 : 1408-1417, 2009
11) Adam R, Pascal G, Gastaing D, et al : Tumor progression while on chemotherapy : a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 240 : 1052-1061, 2004
12) Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al : Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metatases to the liver. Br J Surg 90 : 963-969, 2003
13) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomised controlled trial. Lancet 22 : 1007-1016, 2008
14) Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al : Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer : a cautionary note. J Clin Oncol 23 : 9073-9078, 2005
15) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al : Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 24 : 2065-2072, 2006
16) Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al : Medical reserch council's colorectal cancer study group; European organization for research and treatment of cancer colorectal cancer study group : Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. Lancet 361 : 368-373, 2003
17) de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al : Tumor marker evolution : comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 17 : 1010-1023, 2010
18) Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, et al : erioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases. A prospective study. Arch Surg 143 : 1150-1158, 2008
19) Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 22 : 23-30, 2004
20) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : A Randomized GERCOR Study. J Clin Oncol 22 : 229-237, 2004
21) Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al : Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer : experience from Intergroup N9741. Ann Oncol 16 : 425-429, 2005
22) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．第7版補訂版．金原出版，東京，2009
23) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al : Two-stage hepatectomy : A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 232 : 777-785,

2000

24) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 240: 644-657, 2004

25) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 16: 1311-1319, 2005

26) Meta-Analysis Group in Cancer: Reapprasial of hepatic arterial infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 88: 252-258, 1996

27) Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al: Hepatic artrial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). J Clin Oncol 24: 1395-1403, 2006

28) Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al: Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? J Clin Oncol 25: 5649-5654, 2007

Hepatic Resection After Neoadjuvant Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases

Masaki Kaibori, Yoshinori Iwamoto, Morihiko Ishizaki, Kosuke Matsui, Satoshi Okazaki, Tatsuya Kanbara, Kentaro Inoue, Katsuji Tokuhara, Kazuhiko Yoshioka and A-Hon Kwon

Department of Surgery, Hirakata Hospital, Kansai Medical University

Neoadjyuvant chemotherapy (NAC) for colorectal liver metastases (CRLM) is divided into two patterns; 1) NAC for resectable CRLM, 2) systemic chemotherapy for initially unresectable CRLM. The indications and safety for NAC for resectable CRLM are still undefined. The adverse and anti-tumor effects from NAC, and the timing of liver resection for resectable CRLM after NAC is required to be determined. Recent progress in chemotherapy and molecular target agents has made it possible to surgically treat initially unresectable CRLM. The disease-free and overall survival after resection of CRLM between patients with initially unresectable and resectable liver metastases were not significantly. It is recommended that liver resection is the first-line treatment in which initially unresectable CRLM has changed to resectable due to systemic chemotherapy.

Key words: colorectal liver metastases, neoadjuvant chemotherapy, liver resection

医学と薬学
67巻3号・2012年3月
67(3)：445-447，2012

ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人参養栄湯の併用効果の検討

関西医科大学外科学
海堀昌樹・石崎守彦
松井康輔・權　雅憲

要旨

ソラフェニブ投与中の進行肝細胞癌患者12例に対し，副作用軽減効果を期待し，漢方薬の人参養栄湯を12週間併用投与した。併用後の自他覚所見の推移を開始時，4週，8週，12週後に調査した。その結果，ASTは4週後，ALTは4，8週後で有意に低下し，血小板数は12週後に正常範囲まで有意に回復した。自覚所見については中止を必要とする増悪はみられなかった。これらの結果より，ソラフェニブ投与患者における人参養栄湯の併用は，ソラフェニブの副作用軽減に有用であることが示唆された。

緒言

ソラフェニブは進行肝細胞癌に対して延命効果が証明された世界初の分子標的薬である。しかし肝機能障害，手足症候群，消化器症状および貧血などの副作用のために減量・中止を余儀なくされる場合が多数あり[1]，ソラフェニブ継続の可否が予後に大きな影響を与える。そこで，体力低下や疲労倦怠，食欲不振および貧血に対する効能効果があり，肝疾患に対しても数多くの報告[2)～4)]がなされている漢方薬の人参養栄湯を用いたソラフェニブによる副作用の軽減効果を検討した。

Ⅰ．対象と方法

2011年4月～7月に当科にてソラフェニブ投与中の切除不能進行肝細胞癌患者のうち，クラシエ人参養栄湯エキス細粒1日7.5 gの服用を希望し，12週間まで併用投与できた12例（男性7例 女性5例，平均年齢70.9±5.0歳）を解析対象とし，4，8，12週併用後の自他覚所見の変化について検討した（表1）。自覚所見については，手足症候群の症状や出血の有無，食欲や排便の状態，精神症状について，患者自身が記入するアンケートにより調査した。血液生化学検査については血清AST，ALT，アルカリフォ

Therapeutic effects of combination therapy of traditional Japanese medicine, ninjinyoueito, and sorafenib in recipients with advanced hepoatocellular carcinoma
Masaki Kaibori, Morihiko Ishizaki, Kosuke Matsui, and A-Hon Kwon　*Department of Surgery, Kansai Medical University*
Key words：ソラフェニブ（sorafenib），人参養栄湯（ninjinyoueito），漢方薬（traditional Japanese medicine），分子標的薬（molecular target drug），副作用軽減（side effect reduction）

表1　患者背景（n＝12）

性別		男性7例，女性5例	
年齢		平均±SD/70.9±5.0歳 範囲/61～75歳	
試験開始までのソラフェニブ投与期間		平均±SD/8.6±5.7カ月 範囲/1.5～16.5カ月	
		試験開始時	12週後
ソラフェニブの投与量	100 mg	1例	1例
	200 mg	8例	6例
	300 mg	0例	1例
	400 mg	1例	3例
	600 mg	2例	1例
	平均±SD	275.0±165.8 mg	283.3±140.4 mg

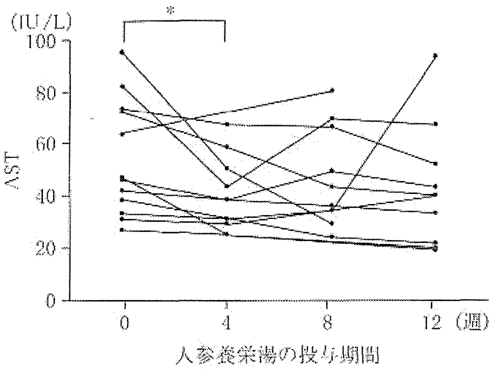
スファターゼ，γ-GTP，総ビリルビン，クレアチニン，アルブミン，アミラーゼ，CRP，腫瘍マーカー（AFP，PIVKA-II），およびHemoglobin，白血球数，血小板数を調査した。統計処理は，Wilcoxon符号順位検定または対応のあるt検定で実施した。

II．結　果

試験開始までのソラフェニブ投与期間は平均8.6±5.7カ月（1.5～16.5カ月），試験開始時のソラフェニブの投与量は平均275.0±165.8 mg（100～600 mg）であった。試験開始後のソラフェニブの投与量は一時的な増減はあるものの概ね維持できていた（表1）。自覚所見については人参養栄湯併用により食欲の改善および排便の正常化などが認められたが，いずれも有意な変化はみられなかった。その他，手足症候群の症状や出血の有無，精神症状については試験開始時の有症状率はあまり高くなく，また程度も軽度であり，試験期間中は改善および悪化の有意な変化なく推移していた。血液生化学検査においては人参養栄湯投与前，投与開始後4，8，12週においてASTはそれぞれ54±22 IU/L，40±14 IU/L，48±20 IU/L，43±23 IU/L，ALTはそれぞれ43±22 IU/L，28±12 IU/L，34±22 IU/L，37±32 IU/Lであり，ASTの4週後，ALTの4，8週後で有意に低下した（図1，2）。また，血小板数は9.3±3.2×10^4/μL，11.1±8.2×10^4/μL，8.4±3.2×10^4/μL，13.3±7.4×10^4/μLと推移し，血小板数減少から12週後には正常範囲まで有意に回復した（図3）。Hemoglobinおよびクレアチニンは一過性に有意な変動がみられたが，いずれも正常範囲内での変化であった。その他の項目においても有意な変化は認められなかった。

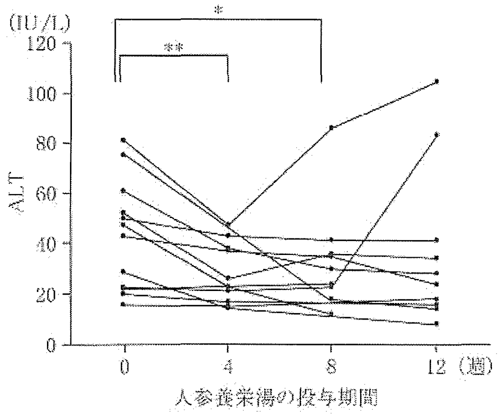
III．考　察

ソラフェニブ投与中の肝細胞癌患者に人参養栄湯を併用することで血清AST，ALTや血小板数の有意な改善が得られた。人参養栄湯は12の生薬からなる気血相補の漢方薬で，今回対象とした肝細胞癌患者のような消耗の著しい慢性疾患に適した方剤である。肝疾患の領域において人参養栄湯は，ウイルス性肝炎患者における全身倦怠感や食欲不振の改善[2]，ウィルス量の減少・消失やAST，ALTの改善[2][3]，肝硬変症に伴う血小板減少[4]の改善などがすでに報告されている。また，薬理作用としても，一酸化窒素など細胞障害因子の産生抑制を介すると推定される自己免疫性炎症の抑制，肝線維化抑制，血小板を含む造血促進が報告されており[5]，今回の結果を裏付けるものと考えられた。倦怠感



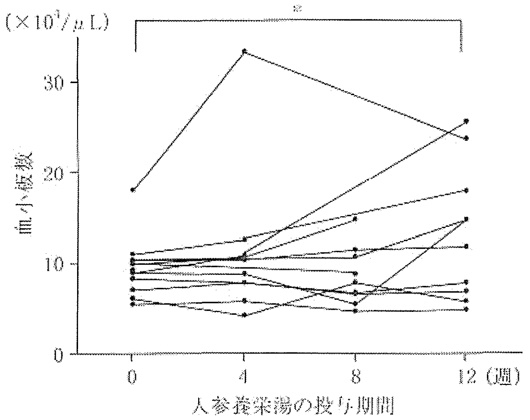
*：p＜0.05 (Paired t－test)

図1 ソラフェニブ投与患者における人参養栄湯投与後のASTの推移



**：p＜0.01 *：p＜0.05 (Paired t－test)

図2 ソラフェニブ投与患者における人参養栄湯投与後のALTの推移



*：p＜0.05 (Paired t－test)

図3 ソラフェニブ投与患者における人参養栄湯投与後の血小板数の推移

や食欲不振などの自覚所見は改善傾向が認められたが，有意な差は示さなかった。これはソラフェニブを継続投与しているため自覚症状の増悪は防げても，有意な改善までに至らなかったものと考えられた。肝細胞癌では障害肝合併による肝予備能低下や血小板減少を起こしやすく，ソラフェニブによる副作用の中でも肝機能悪化や血小板数低下は特に注意が必要であり，人参養栄湯の併用の意義が伺える。またソラフェニブによる副作用は投与初期に起こりやすいとされ，人参養栄湯を早期から併用することで，副作用の発現を抑制し，ソラフェニブの継続投与が可能となり，結果として進行肝細胞癌患者の生存期間の延長への寄与が期待できるものと考えられる。

文　献

1) 金子周一，古瀬純司，工藤正俊 他：肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針2010年度版．肝臓 52(8)：532-551，2011．
2) 古屋　実，丁　宗鐵：C型慢性肝炎の全身倦怠感・食欲不振の改善に対する人参養栄湯の効果．JAMA<日本語版>別冊：48-49，1996．
3) 丁　宗鐵，小泉久仁弥，花輪壽彦：C型慢性肝炎に対する人参養栄湯の効果．和漢医薬学雑誌 11：428-429，1994．
4) 岩田　郁，上村精一郎，司城博志 他：肝硬変症に対する人参養栄湯の投与―特に血小板減少への効果について―．臨床と研究 72(3)：214-218，1995．
5) 川喜多卓也：漢方薬の免疫薬理作用―慢性疾患の改善作用の主要機序として―．日薬理誌 132：276-279，2008．

＊　　　＊　　　＊

●症 例●

Panitumumab 併用 FOLFIRI 療法により治療可能となった切除不能上行結腸癌多発肝転移の1例

吉田 良[*1] 松浦 節[*1] 肱川 健[*1] 柳田 英佐[*1] 北出 浩章[*1] 高田 秀穂[*1] 權 雅憲[*2]

〔*Jpn J Cancer Chemother* 39(10): 1575-1577, *October*, 2012〕

A Case of Unresectable Multiple Hepatic Metastases from Ascending Colon Cancer Successfully Treated with Panitumumab and FOLFIRI (5-FU/LV/Irinotecan) Therapy: Ryo Yoshida[*1], Takashi Matsuura[*1], Ken Hijikawa[*1], Hidesuke Yanagida[*1], Hiroaki Kitade[*1], Hideho Takada[*1] and A-Hon Kwon[*2] ([*1]*Dept. of Surgery, Kansai Medical University, Takii Hospital*, [*2]*Dept. of Surgery, Kansai Medical University, Hirakata Hospital*)

Summary

A 68-year-old man had undergone right hemicolectomy of ascending colon cancer with multiple liver metastases. This casa of k-ras status on the cancer tissue also showed wild type. Chemotherapy with panitumumab and 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) regimen was performed after the resection of the ascending colon cancer. After seven curses of treatment, metastatic liver tumors were reduced considerably (PR). Liver resection (left hepatic lobectomy and partial resection of S4 and S5) and radiofrequency ablation therapy were performed. Recently, chemotherapy has improved overall survival of initially unresectable patients by allowing tumor downstaging and complete resection. Combination chemotherapy using panitumumab, and FOLFIRI plus operation is a candidate as a standard treatment strategy for multiple liver metastases of colon cancer. Key words: Panitumumab, Colon cancer, Multiple hepatic metastases (*Received Dec. 8, 2011/Accepted Mar. 13, 2012*)

要旨 症例は68歳，男性。上行結腸癌の多発肝転移にて，結腸右半切除術を施行した。切除標本のk-ras検査結果は，野生型であった。術後，panitumumabと5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) 療法を7コース施行した。7コース後の腹部CT検査では，転移巣の著明な縮小が認められ，手術切除可能と診断した。左葉切除とS5の部分切除，ラジオ波による焼灼術を行った。切除標本の病理学的診断では，PRと診断された。切除不能大腸癌に対して化学療法により腫瘍縮小を行い，完全切除した場合には予後が改善されるとされている。多発切除不能大腸癌に対して，化学療法によりpanitumumabにFOLFIRI療法と肝切除手術を組み合わせた集学的治療は，大腸癌多発肝転移に対しての有効な治療法であると考えられる。

はじめに

大腸癌肝転移における診断時の根治切除可能症例は，全体の10～20%とされている[1,2]。手術以外の治療方法では長期生存を得ることが難しく，肝切除が可能となった場合には，20～40%の5年生存率を得ることができる[3,4]。今回われわれは，切除不能多発肝転移を有する上行結腸癌に対して，原発巣の切除後に抗上皮細胞増殖因子受容体抗体であるpanitumumabと5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) の併用療法を行い，良好な腫瘍縮小効果が得られ，多発肝転移が切除可能となった症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 68歳，男性。

主訴: 下血。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

初回入院前の経過: 2010年4月ごろから頻回の下血を認め，当科紹介となる。大腸内視鏡検査で上行結腸に腫瘍性病変があり，上行結腸癌と診断された。

初回入院時の経過: 腹部造影CT検査では，肝転移巣

*1 関西医科大学滝井病院・外科
*2 関西医科大学枚方病院・外科

連絡先: 〒570-8507 大阪府守口市文園町10-15 関西医科大学滝井病院・外科
吉田 良

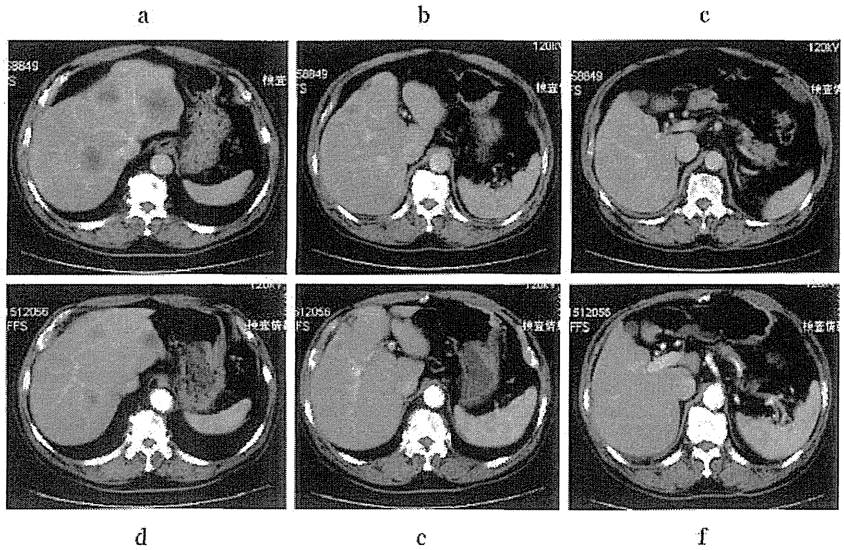


図 1　腹部造影 CT 検査所見
a, b, c: FOLFIRI＋panitumumab 療法治療開始前。肝転移巣は S2, S4, S5, S6, S7 に認めた。
d, e, f: FOLFIRI＋panitumumab 療法 7 コース終了後。転移巣は著明に縮小している。

は，S2×1 個，S4×2 個，S5×1 個，S6×1 個，S7×1 個に認められた。他の臓器に転移は認めなかった（図 1）。転移病巣が大きく，両葉に多発しているために切除不能と判断した。2010 年 6 月 24 日に，原発巣切除のために結腸右半切除術を施行した。摘出標本の病理所見は，tub2，ss，INF c，ly1，v1，n0，P0，H3，Stage Ⅳ。k-ras 検査結果は，野生型であった。

退院後治療経過: 多発肝転移に対して，2010 年 7 月 22 日より化学療法を開始した。身長 170 cm，体重 80 kg。performance status（PS）0。panitumumab＋FOLFIRI 療法［panitumumab 6 mg/kg（day 1），5-FU 400 mg/m^2（day 1），levofolinate 200 mg/m^2（day 1），irinotecan 150 mg/m^2（day 1），5-FU 2,400 mg/m^2（day 1〜2)］を 7 コース施行した。化学療法後の標的肝転移縮小率は，42％と 38％であり，RECIST ガイドラインに準じて partial response（PR）と判断した（図 1）。肝転移巣の縮小が認められ，肝切除可能と判断した。副作用は，CTCAE v3.0 により判定し，治療期間中に Grade 2 の皮膚乾燥と爪周囲炎を認めた。

再入院時の経過: RBC 490×10^4 mg/dL，Hct 32.0％，Hb 8.9 g/dL と小球性低色素性貧血を認めた。電解質異常や肝腎機能障害は認めず，心電図異常や尿蛋白なども認められなかった。肝機能検査では，アシアロシンチ: 分肝 Rmax 右葉 0.633 mg/min，左葉 0.146 mg/min。ICG 停滞率は，10.2％であった。

手術所見: 肝臓以外に転移は認めず。肝組織は，切除断端も含めて正常肝と変わりなく，止血異常なども認めなかった。術中超音波検査を行い，肝左葉切除術と S5 部分切除術を行った。S6 と S7 の転移巣については，縮小傾向が強く同部のラジオ波焼灼術（RFA）とした。

摘出腫瘍病理検査所見: 摘出腫瘍は，S2: 33×30×25 mm，S4: 28×15×15 mm と 16×8×8 mm，S5: 16×13×13 mm であった。病理組織学的診断では，中分化型腺癌，漿膜浸潤 S0，切除断端浸潤 SM（−），門脈侵襲 vp1，肝静脈侵襲 vv0，リンパ管侵襲（−），組織学的効果 Grade 1b であった。上行結腸癌の多発肝転移と診断された（図 2)。

退院後経過: 術後化学療法は，本人が XELOX 療法を希望したため，6 コース施行した。術後 8 か月後の検査では，再発や転移は認めていない。

Ⅱ．考　察

大腸癌の肝転移は，外科的切除の可否により予後が大きく左右される疾患である。そのため，切除不能肝転移巣に対して行う術前化学療法は，根治切除率を上げるための有効な手段となっている[2,5]。最近では，分子標的薬が臨床でも広く使用されるに至り，選択肢の幅が広がってきた。術前化学療法の腫瘍縮小効果が高いほど，肝切除後の予後が良好であると報告されていることから，いかに切除可能な範囲にまで腫瘍を縮小させるかは，予後に対して大きな意味をもつとされている[6,7]。しかしながら長期間の化学療法は肝機能障害が問題となり，術中や術後の合併症を引き起こす原因となる。それゆえに，肝転移巣の切除を行うためには，なるべく早急な病巣の縮小が望まれる。panitumumab の治療効果については，20050181 試験の成績から，FOLFIRI 療法と panitumumab 併用群における有効性が，FOLFIRI 療法単独群よりも高いことが報告されている[8]。また，2010 年の

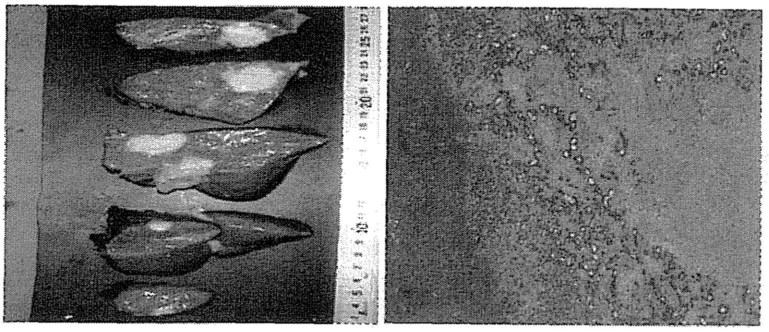


図 2 肝転移巣の切除標本
占拠部位と腫瘍径: S2/33×30×25 mm, S4/28×15×15 mm, S4/16×8×8 mm, S5/16×13×13 mm。
組織診断: 中分化型腺癌, 漿膜浸潤 S0, 切除断端浸潤: SM (−), 門脈侵襲: vp1, 肝静脈侵襲: vv0, リンパ管侵襲 (−), 組織学的効果: Grade 1b。

ASCOで報告された20060314試験の結果からは, FOLFIRI療法にpanitumumabを併用したk-ras野生型の肝切除率が, 28.8%と良好な結果が示されている[9]。このことは, K-ras遺伝子野生型の症例では, panitumumabを既存の抗癌剤と併用することにより, 切除不能肝転移におけるR0切除を念頭に置いた術前化学療法として有用である可能性が示唆されている[10,11]。今回われわれは, 肝転移に対しての初回治療として, panitumumabにFOLFIRI療法を併用した術前治療を7コース行い, 良好な腫瘍縮小効果が得られた。panitumumabは原発巣術後早期からの使用が可能で, 中止後もすぐに肝切除が可能になるなどの利点がある。抗癌剤使用中における肝切除時期についての明確な報告はないが, 長期間の抗癌剤使用は類洞拡張や脂肪肝などの合併症を引き起こし, 手術時の出血量の増加や術後の残肝機能に影響を及ぼすなどの問題がある[12,13]。詳細な術前検討を行った上で, 切除可能と判断した場合には, 速やかに手術を行うことが重要であると考えられる。今回の症例では, panitumumab+FOLFIRI療法をfirst-lineとして使用することで, 良好な腫瘍縮小効果が得られた。化学療法中止後に術前検査を含めて3週間以内に肝転移巣切除とRFAが可能となり, 化学療法中止期間中における腫瘍の再増大は認められなかった。大腸癌肝転移治療における, first-line治療としてのpanitumumab併用化学療法の有効性が示唆された。

文 献

1) Adam R: Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 14(*Suppl* 2): ii13-16, 2003.
2) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, *et al*: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 231(4): 487-499, 2000.
3) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, *et al*: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 77(7): 1254-1262, 1996.
4) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, *et al*: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235(6): 759-766, 2002.
5) 安野正道, 杉原健一: 大腸癌肝転移の治療方針と成績. 消化器外科 29(8): 1149-1158, 2006.
6) Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al*: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240(4): 644-657, 2004.
7) Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, *et al*: Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10(6): 663-669, 1999.
8) Peeters M, Price TJ, Hotko YS, *et al*: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in Patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 7(*Suppl* 10): abstr 14LBA, 2009.
9) Hofheinz R, Mineur L, Greil R, *et al*: Panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Resections and curative surgery in a phase II single arm, multicenter study (20060314). *ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol* 28(15S): abstr 3545, 2010.
10) Amado RG, Wolf M, Peeters M, *et al*: Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(10): 1626-1634, 2008.
11) Freeman DJ, Juan T, Reiner M, *et al*: Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab alone. *Clin Colorectal Cancer* 7(3): 184-190, 2008.
12) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, *et al*: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243(1): 1-7, 2006.
13) Aloia T, Sebagh M, Plasse M, *et al*: Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24(31): 4983-4990, 2006.

動注化学療法後に門脈腫瘍栓が縮小し切除した肝細胞癌の1例

石崎 守彦 海堀 昌樹 松井 康輔 中竹 利知 松島 英之
坂口 達馬 權 雅憲*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1991-1993, *November*, 2012〕

A Case of Curative Resection for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus after Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy: Morihiko Ishizaki, Masaki Kaibori, Kosuke Matsui, Richi Nakatake, Hideyuki Matsushima, Tatsuma Sakaguchi and A-Hon Kwon (*Dept. of Surgery, Kansai Medical University*)

Summary

An 84 year-old woman experienced epigastralgia with increasing serum protein induced by vitamin K absence or antagonists-II (PIVKA-II) levels, and she was referred to our hospital. The serum levels of tumor markers were elevated [alpha-fetoprotein (AFP) 22,640 ng/mL, PIVKA II 35,140 mAU/mL], and a mass lesion of 7 cm in diameter in the right lobe of the liver with portal vein tumor thrombus (PVTT) in the major trunk was detected by abdominal computed tomography (CT) scan. She was diagnosed with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with PVTT, and sorafenib in combination with intermittent cisplatin (CDDP) hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) was performed. After 3 courses of the therapy, the serum levels of tumor markers were decreased (AFP: 16,283 ng/mL, PIVKA II: 2,924 mAU/mL), and the size of the tumor had also decreased to 2 cm in diameter. PVTT decreased from Vp4 to Vp3. We judged that it was resectable, and extended right hepatectomy and portal vein embolectomy was performed. Complete tumor necrosis was seen during pathologic inspection of PVTT. Although she presented with refractory pleural effusion and ascites after operation, she recovered and left our hospital on postoperative day 70. No recurrences have occurred during the 6 months after the operation. Sorafenib in combination with intermittent CDDP HAIC is considered to be an effective therapy for advanced HCC with PVTT in the major trunk. **Key words:** Sorafenib, CDDP, HAIC, HCC, PVTT

要旨 症例は84歳，女性。心窩部痛およびPIVKA-IIの上昇を認めたため，当院へ紹介受診となった。血清AFP 22,640 ng/mL，PIVKA-II 35,140 mAU/mLと上昇，腹部造影CTにて肝右葉に7 cm大の腫瘍および門脈本幹からSMVに腫瘍塞栓を認めた。同意の上，sorafenib＋CDDP分割肝動注併用療法を行った。3コース施行後，血清AFP 16,283 ng/mL，PIVKA-II 2,924 mAU/mLへと低下，腫瘍径は2 cmへと縮小（PR），門脈腫瘍塞栓はVp3へ縮小した。切除可能と判断し，拡大肝右葉切除術を施行した。術中超音波検査にて門脈本幹に腫瘍塞栓が疑われたため可及的に摘出したが，病理組織学的には腫瘍壊死像を呈していた。術後は胸腹水遷延を認めたが，術後70日目に軽快退院され，術後6か月現在，再発兆候を認めていない。Vp4進行肝細胞癌（HCC）に対するsorafenib＋CDDP分割肝動注併用療法は有効的な治療法の一つと考えられた。

はじめに

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma: HCC）の術後再発率は依然として高率であり，肝外転移や門脈内腫瘍栓（portal vein tumor thrombus: PVTT）などの出現により，その予後は未だに不良である[1]。本邦においてPVTTを伴う進行HCCに対する肝動注化学療法（hepatic arterial infusion chemotherapy: HAIC）が積極的に行われているが，sorafenibの出現により新たな治療選択肢が加わった。

以前にわれわれは，Vp3以上の切除不能進行HCCに対するsorafenibとCDDP分割HAICとの併用療法についてのpilot studyを行い，その安全性と有効性を報告した[2]。今回われわれは，本治療によりPVTT（Vp4）が縮小し切除可能となった進行HCC症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：84歳，女性。
主訴：心窩部痛。

* 関西医科大学附属枚方病院・外科

連絡先：〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 関西医科大学附属枚方病院・外科
石崎 守彦

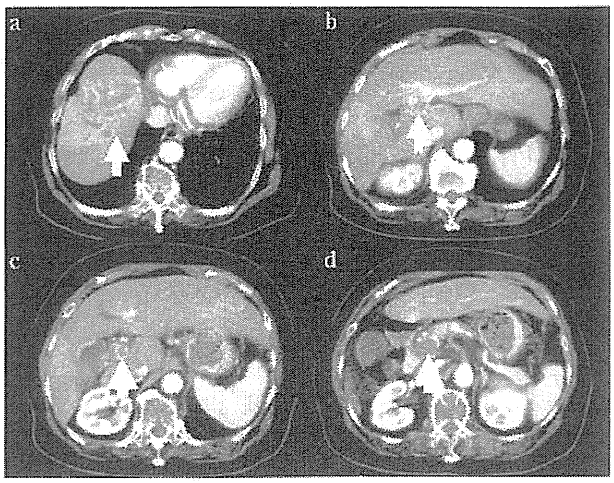


図 1 腹部造影 CT（化学療法前）
a: 肝 S8/4 領域を中心とする約 7 cm 大の HCC を認めた（矢印）。
b～d: 門脈後区域枝から上腸間膜静脈までに至る門脈腫瘍塞栓（Vp4）を認めた（矢印）。

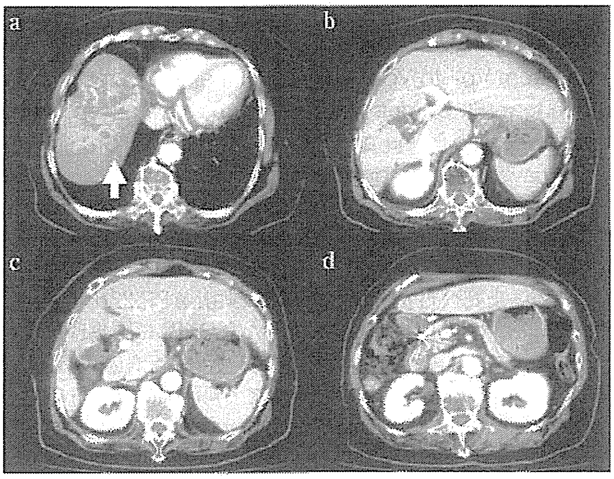


図 2 腹部造影 CT（化学療法後）
a: 主病巣は 2 cm 大にまで縮小（PR）した（矢印）。
b: 門脈腫瘍塞栓は右門脈内のみに認めた（矢印）。
c, d: 門脈本幹と上腸間膜静脈には腫瘍塞栓は認めず（Vp3）。

既往歴: 20 年前，腸閉塞にて開腹手術。糖尿病，高血圧にて内服加療中。

家族歴・飲酒歴・喫煙歴・輸血歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 糖尿病，高血圧症にて近医通院中，2011 年 4 月より心窩部痛が出現し，血清 AFP の上昇および腹部超音波検査で肝腫瘍を指摘され，5 月に当院へ紹介受診された。

入院時現症: 意識清明。身長 140.6 cm，体重 60 kg。体温 36.6℃，血圧 139/75 mmHg，脈拍 68/分・整，黄疸なし，腹部は平坦・軟・圧痛なし，下腿浮腫なし。

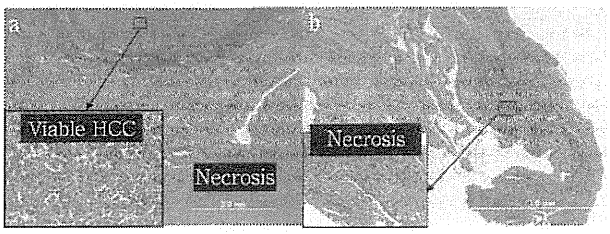


図 3 摘出標本病理検査
a: 主病巣はほぼ壊死を呈しており，一部にのみ viable な HCC を認めた。
b: 門脈腫瘍塞栓は完全壊死を呈していた。

入院時検査所見: 血清 AST 60 IU/L，ALT 36 IU/L と軽度高値，Alb 3.6 g/mL と軽度低値を示し，ICG R_{15} は 17.4% であった。腫瘍マーカーは AFP 22,640 ng/mL，PIVKA-II 35,140 mAU/mL と高値を示し，肝炎ウイルス検査は HBV，HCV 関連マーカーとも陰性であった。

画像所見: 腹部造影 CT にて S8 を中心とした辺縁が早期濃染される約 7 cm 大の腫瘍を認め，門脈後区域枝から上腸間膜静脈に至る腫瘍塞栓と思われる低吸収領域を認めた（図 1a～d）。

術前経過: 以上の結果より，PVTT（Vp4）を伴う HCC と診断，切除不能と判断し sorafenib 併用 CDDP 分割肝動注化学療法を施行した。肝動注ポートを留置後，sorafenib 内服（400 mg/body，day 1～28）および CDDP（微粉末 cisplatin，商品名: 動注用アイエーコール）分割肝動注（25 mg/m²，day 1, 8, 15）を 1 コースとし，計 3 コース施行したところ，最大腫瘍径が 2 cm へと縮小（PR）（図 2a～d），腫瘍マーカーも減少した（AFP 16,283 ng/mL，PIVKA-II 2,924 mAU/mL）。切除可能と判断し，肝拡大右葉切除術および門脈腫瘍塞栓摘出術を施行した。

切除標本: 肝 S4/8 領域に径 23×15 mm の単純結節型の腫瘍を認め，門脈後区域枝から右門脈に至るまで腫瘍塞栓が認められた。

病理組織学的所見: 腫瘍部はほぼ壊死を呈しており，一部 viable な部分を認め，中分化型 HCC，s0，vp3，vv0，b0，im0，sm（－）であった。非腫瘍部は慢性肝（A2，F3）であった。腫瘍近傍の PVTT には viable HCC が認められたが，門脈本幹の腫瘍塞栓は完全壊死を呈しており，viable な部分は認められなかった（図 3）。

術後経過: 術後 10 日目ごろより難治性胸腹水を認めたが，ドレナージや利尿剤などにより徐々に改善し，70 日目に軽快退院された。術後 6 か月の時点で再発兆候を認めていない。

III. 考 察

HCCにおけるPVTTの頻度は比較的高く，手術例で13%，臨床例で40%，剖検例で72%と報告されている[3,4]。PVTTを伴うHCCの予後は極めて不良で，無治療での生存期間中央値は2.7か月と報告されている[5]。日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズムによると，PVTTを伴う遠隔転移のないHCCの治療はVp1, 2では肝切除やTACEが可能だが，Vp3以上であればsorafenibまたはHAICとされている[6]。PVTTに対するHCCの治療に関してHAICの有用性が多数報告されているが，特に近年，高度進行HCCに対する動注用CDDP（アイエーコール）が適応となり，単剤での動注療法で32.6%の奏効率が得られている[7]。

CDDPの抗腫瘍効果は濃度依存性かつ時間依存性であるとされており[8]，有害事象に関してはCmaxの上昇と相関して腎毒性や消化器毒性などが増加するといわれている[9-12]。このような特性を考慮すると，Cmaxを低レベルにできるCDDP少量分割投与法は，有害事象を軽減し長期継続することにより治療効果を発揮できる可能性が考えられる。一方，sorafenibはSHARP trialにおいて生存期間の延長効果が示された血管新生阻害剤であるが[13]，基礎実験においてHCC細胞株に対するsorafenibとCDDPの相乗効果を示す報告もあり[14]，高度進行・再発HCCに対するsorafenib併用CDDP分割肝動注療法の効果が期待できるものと推察される。

以前にわれわれが報告した本治療のpilot studyにおいて，1コース後の奏効率20%，病態制御率は80%と比較的良好な治療効果が得られ，安全性に関してはgrade 4の有害事象は認められず，grade 3の有害事象は2例認められたもののいずれも休薬により回復し，全例1コース施行可能であった[2]。

本症例はsorafenib併用CDDP分割肝動注併用療法によりPRが得られ，切除可能へとconversionし根治肝切除術を施行し得た。近年，進行HCCに対するsorafenibと肝動注療法との併用療法の有効性に関する報告例が散見されており[15]，本症例のようなconversion症例が増加することにより予後改善が期待できるものと考えられた。

結 語

今回われわれは，Vp4のPVTTを伴うHCCに対してsorafenib＋CDDP分割HAICを行い切除可能へとconversionし，根治切除を施行し得た1症例を経験した。本治療は，進行HCCに対する有効な治療法の一つと考えられた。

文 献

1) 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(12): 1895–1900, 2003.
2) 石崎守彦，海堀昌樹，松井康輔・他: 門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対するSorafenib＋Cisplatin分割肝動注療法のpilot study. 癌と化学療法 37(12): 2679–2682, 2010.
3) 神代正道: 腫瘍栓のすべて 肝細胞癌―腫瘍栓の病理．外科 70(2): 129–135, 2008.
4) 日本肝癌研究会2006．肝癌追跡調査委員会: 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告（2002～2003）.
5) Llovet JM, Bustamante J, Castelles A, *et al*: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29(1): 62–67, 1999.
6) 工藤正俊: わが国の肝がん治療のガイドラインを解釈する．肝胆膵 60(2): 271–277, 2010.
7) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, *et al*: Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 38(5): 474–483, 2008.
8) 動注用アイエーコール®インタビューフォーム．2005年6月改訂第1版, 2005, p12.
9) 栗原直人，久保田哲朗，星屋泰則・他: 胃癌に対するシスプラチン少量分割投与に関する基礎的検討．日癌治療会誌 30(10): 1729–1734, 1995.
10) 和田祐爾: 未変化体シスプラチンの臨床薬物動態の検討．聖マリアンナ医大誌 18(4): 464–472, 1990.
11) Cooley ME, Davis L and Abrahm J: Cisplatin: a clinical review. Part II–Nursing assessment and management of side effects of cisplatin. *Cancer Nurs* 17(4): 283–293, 1994.
12) 平田公一: Cisplatin・5-FU, Cisplatin・UFT併用療法．癌と化学療法 22(8): 1009–1017, 1995.
13) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 359(4): 378–390, 2008.
14) Chen FS, Cui YZ, Luo RC, *et al*: Coadministration of sorafenib and cisplatin inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma HepG2 cell *in vitro*. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 28(9): 1684–1687, 2008.
15) 上嶋一臣，有住忠晃，早石宗右・他: 進行肝細胞癌に対するソラフェニブと低用量シスプラチン・フルオロウラシル肝動注療法の併用化学療法の第I/II相臨床試験．*Liver Cancer J* 3(4): 336–337, 2011.

本論文の要旨は第34回日本癌局所療法研究会において発表した。