

総説

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法の現況

Current Status in Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma

関 裕 史

Hiroshi SEKI

要 旨

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は、2000年代初頭に欧米で行われたランダム化比較試験により、標準治療としての地位が確立された。更に、近年、日韓共同で行われた前向き臨床試験で、エピルピシンまたはドキソルビシンとリピオドール、ゼラチンスポンジを用いた肝動脈化学塞栓療法 (Conventional TACE) が標準治療であることが示された。しかし、国際的に汎用されているBCLC分類の治療アルゴリズムでは、肝細胞癌に対するTACEの適応はIntermediate stage (Stage B) に限られ、本邦のTACE適応範囲とのずれが指摘されている。塞栓物質においては、球状塞栓物質 (ビーズ) がいよいよ本邦でも使用可能となり、Conventional TACEとの比較が始まろうとしている。TACEに用いる抗がん剤はアンスラサイクリン系とプラチナ系のどちらが良いのか、TACEの追加間隔はOn demand型とSchedule型のいずれが良いのか、といった点についても結論は出ていない。また、TACEと分子標的薬との併用にも期待が持たれているが、分子標的薬によりTACE治療後の生存期間が延長することはまだ証明されていない。TACEには、これから解決すべき課題が山積している。

はじめに

本邦におけるがん死因の中で、原発性肝癌は、肺癌、胃癌、大腸癌に次ぐ第4位を占める¹⁾。肝細胞癌は原発性肝癌の約94%と大半を占めているが、近年、輸血におけるB型肝炎、C型肝炎のスクリーニング等による新規肝炎ウイルス感染者の減少で、肝癌による死亡者数は減少傾向にある。しかし、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) からの発症経路も新たな問題となっており、肝細胞癌はがん治療の中で、今なお重要な地位を占めている。

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (Transarterial chemoembolization, TACE) は、本邦から報告された肝癌に対する肝動脈塞栓術の治療成績をもって有効な治療法として広く普及し、肝細胞癌治療の中で大きな役割を果たしてきた。一方、画像診断の進歩により小肝癌や早期肝癌が発見される機会が増加したことでラジオ波凝固療法などの経皮的穿刺療法が盛んに臨床導入され、進行肝癌においては分子標的薬

も導入された。TACEにおいても、カテーテルシステムの開発や球状塞栓物質の登場により治療方法は多岐に及んでいる。本稿では、近年の肝細胞癌を取り巻く治療環境の渦中にある、TACEの現況について述べる。

標準治療としてのTACEの位置づけと治療適応

2000年代初頭にTACEと対症療法を比較したランダム化比較試験²⁻⁸⁾ (表1) およびメタ・アナリシス^{9,10)} が報告され、肝切除、肝移植、ラジオ波凝固療法が困難な肝細胞癌症例に対し、TACEが標準治療であることが確立された。

肝細胞癌の治療アルゴリズムとして、国際的にはBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification¹¹⁾ が汎用されている (図1)。この分類では、TACEの適応はIntermediate stage (Stage B) とされている。すなわち、Performance statusが0であり、腫瘍個数が4個以上の肝内多発症例または腫瘍径が3cmを越える症例がTACEの適応とされ、門

新潟県立がんセンター新潟病院 放射線診断科

Key words : 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma), 動脈化学塞栓療法 (transarterial chemoembolization), 肝臓 (liver), 肝動脈 (hepatic artery), 血管造影 (angiography), 塞栓術 (embolization)

表1 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法と対症療法のランダム化比較試験

author	year	treatment	n	1y-survival	2y-survival	p-value
Lin (2)	1988	TAE	21	42%	25%	<0.01
		5FU	21	13%	13%	
GETCH (3)	1995	TACE (CDDP)	50	62%	38%	0.13
		BSC	46	43%	26%	
Pelletier (4)	1998	TACE (CDDP) + TAM	37	51%	24%	0.77
		TAM	36	55%	26%	
Bruix (5)	1998	TAE	40	70%	49%	0.72
		BSC	40	72%	50%	
Lo (6)	2002	TACE (CDDP)	40	57%	31%	0.002
		BSC	40	32%	11%	
Llovet (7)	2002	TACE (DOX)	40	82%	63%	0.009
		BSC	35	63%	27%	
Doffoël (8)	2008	TACE (epiDOX)	62	51%	25%	0.68
		TAM	61	46%	22%	

TAE: 肝動脈塞栓療法, TACE: 肝動脈化学塞栓療法, BSC: best supportive care, DOX: ドキソルビシン, epiDOX: エピルビシン, TAM: タモキシフェン

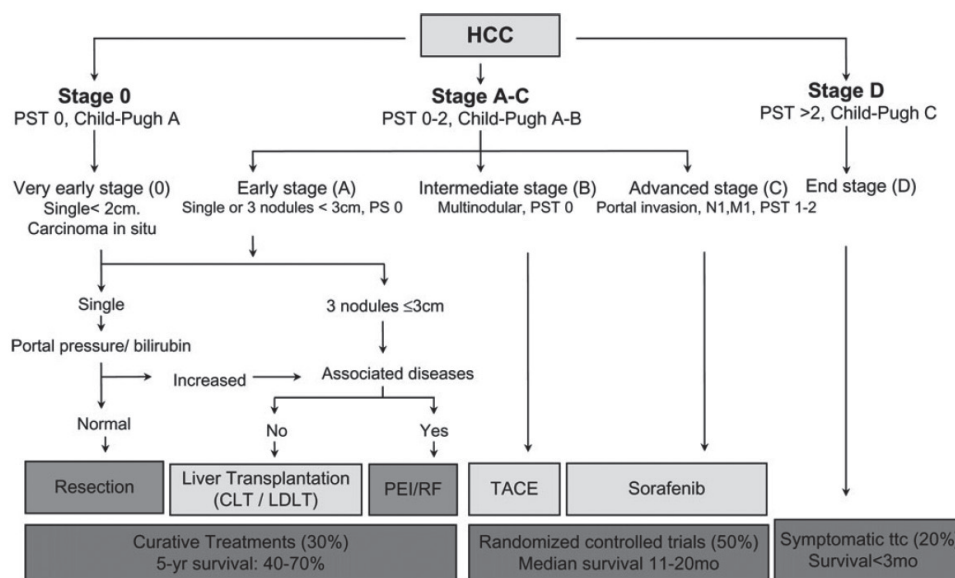


図1 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification and treatment schedule (文献11)

脈腫瘍栓や肝外転移を持つものは除かれる。しかし、腫瘍個数が3個以下の小結節であっても、腸管近傍や横隔膜下に位置する腫瘍であるために経皮的穿刺療法が困難な場合にはTACEが選択されるケースはしばしば経験される。また、Advanced stage (Stage C) であっても、門脈腫瘍栓が門脈の2次分枝以降である症例や病変が肝に局限しているPerformance status 1の症例に対してTACEを実施している施設は多いと思われる。遠隔転移を有していても肝病変が予後規定因子と思われる場合に、肝への局所療法を

行うことで予後が改善する可能性も考えられる。第18回肝癌追跡調査¹²⁾では、初発肝細胞癌の約32%にTACEが施行されていることが報告され、実臨床ではIntermediate stage (Stage B) 以外でもTACEを実施していることが示唆されている。TACEの適応範囲については、今後、更に検討が望まれる。

Conventional TACE

TACEは1978年に本邦で山田ら¹³⁾により開発され、アジア圏では、抗がん剤とリピオドール (ヨード化

ケシ油脂肪酸エチルエステル)の混合液とゼラチンスポンジを用いたTACEが行われてきた。欧米では、球状塞栓物質 (microsphere) を塞栓剤として使用する手技が主流であることと対照的である。本節では、リピオドール、ゼラチンスポンジを用いた肝動脈化学塞栓療法をConventional TACEと呼称する。

1. 塞栓物質と塞栓手技

ゼラチンスポンジあるいは多孔性ゼラチン粒は、サイズが大きく、形状も不均一かつ不整であるため、塞栓深度の予測が難しく、腫瘍血管より近位レベルでの塞栓となりやすい。これに対し、リピオドールは半液状の塞栓物質であるため、腫瘍血管まで塞栓される。更に、リピオドールの一部が腫瘍の導出血管や胆管周囲動脈叢をはじめとする動脈-門脈吻合路に流れ込み、腫瘍周囲の門脈枝や類洞内に停滞することで、動脈塞栓中の門脈血の逆流をブロックした状態で塞栓術を実施することができる。また、動脈-動脈吻合を介して潜在的に存在する栄養血管にも流入し、側副血管を含めた塞栓が可能となる。リピオドールを門脈枝まで注入し、ゼラチンスポンジで塞栓を追加することで、動脈系および門脈系を同時に塞栓することとなり、腫瘍壊死とともに周囲肝実質壊死を引き起こし、強い治療効果を生むのである。

打田ら¹⁴⁾や松井ら¹⁵⁾は、腫瘍を含む担癌区域または亜区域を塞栓する、いわゆるSegmental TACE, Subsegmental TACEと呼ばれる手技を確立し、Conventional TACEの礎を築いた。近年、マイクロカテーテルの改良、開発によりTACEは更なる発達を遂げた。血流に乗せて塞栓剤を注入する従来の手技を更に進化させ、細径カテーテルを用いて肝動脈末梢レベルからリピオドールを能動的に注入するUltraslective TACE¹⁶⁾や、マイクロバルーンカテーテルを用いて血流遮断下に動脈-門脈間の圧較差を減じた状態を作り出しリピオドールを注入するBalloon-occluded TACE¹⁷⁾といった手技が開発された。リピオドール、ゼラチンスポンジを用いたConventional TACEは、本邦が世界をリードする形で進化を遂げてきた。

2. 抗がん剤

抗がん剤としては、ドキソルビシン、エピルビシンといったアンスラサイクリン系抗がん剤が広く用いられている。近年、第1世代プラチナ製剤であるシスプラチンが粉末製剤として供給され、TACEへの使用が普及した¹⁸⁻²⁰⁾。更に、本邦では、第3世代プラチナ製剤で親油性薬物担体の特徴を持つミリプラチンも使用可能となった²¹⁾。このようにプラチナ製剤がTACEの抗がん剤として頻用される時代を迎

えたが、どの薬剤がTACEに有効であるかという点については議論が分かれている。淀野ら¹⁹⁾は、エピルビシン治療106例とシスプラチン治療96例を後方視的に比較し、Epirubicin-Lipiodol emulsion群に比べてCDDP-Lipiodol suspension群が有意にPFSおよびOSを延長することを示した (2年生存割合: 57.9% vs. 71.8%, $p=0.0052$)。Saharaら²⁰⁾は、再発性肝細胞癌28症例を対象にEpirubicin-Lipiodol emulsion群とCDDP-Lipiodol suspension群を比較した前向き試験を行い、3ヶ月後の標的結節治療効果度TE3+TE4 (66.7% vs. 72.6%, $p=0.894$) および6ヶ月後の奏効割合 (37.5% vs. 50.0%, $p=0.615$) において両群に有意差がみられなかったと報告している。特定の薬剤に優位性を示す結論はいまだ得られていない。抗がん剤の選択については、今後の検討が待たれる。

3. TACEを追加する間隔

TACEを追加する間隔についても、本邦と欧米ではかなり異なっている。欧米では2~6ヶ月毎に定期的にTACEを繰り返す、いわゆるScheduled TACEが一般的に用いられているが^{2-8, 22)}、本邦では腫瘍の残存や再発に合わせてTACEを追加する、いわゆるOn demand TACEが一般的である^{14-21, 23)}。不必要にTACEを繰り返すことが肝機能の悪化につながり予後に悪影響を与える、というのがOn demand型が適すると考える理論となっているが、いずれのタイミングでTACEを追加する方法が優れているのかについて両者を比較した臨床試験は行われていない。

4. Conventional TACEの治療成績

Conventional TACEは、肝細胞癌に対する有効な治療法として30年以上にわたって行われてきたが、これまで本邦では前向きな臨床試験は実施されてこなかった。欧米流のTACE手技によるランダム化比較試験²⁻⁸⁾が報告される状況を受け、これらの比較試験のうち治療成績が最も良好であったLlovetら⁷⁾の2年生存割合63%がアジア流のConventional TACEによっても再現できるかを確認することを目的として、日本・韓国の研究グループ共同によるエピルビシンまたはドキソルビシンとリピオドールおよびゼラチンスポンジを用いたTACEによる単アームの前向き臨床試験が実施され、その治療成績が報告された²³⁾。初回治療の切除不能肝細胞癌99例 (日本75例、韓国24例) を対象とし、エピルビシンまたはドキソルビシンとリピオドールのemulsionを注入してゼラチンスポンジによる塞栓を追加する手技でOn demand型にTACEを繰り返し、2年生存割合75%、MST 3.1年、Time to progression中央値7.8ヶ月、初回治療時の奏効割合73%の治療結果が示され (図2)、欧米流の手技で実施されたTACEによるランダム化

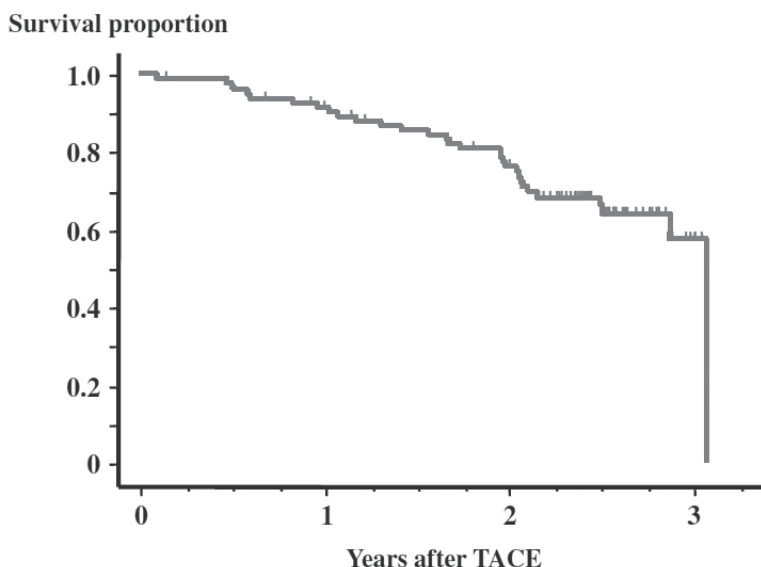


図2 日本・韓国共同研究によるConventional TACEの生存期間（文献23）

比較試験を上回る成績であった。日本や韓国で行われているConventional TACEは肝細胞癌の標準治療であるといえる。

球状塞栓物質を用いた 肝動脈塞栓療法

本邦では、リポドール・抗がん剤混合液とゼラチンスポンジを用いたConventional TACEが主流であるが、欧米では、数百 μm 単位の高吸収性の球状塞栓物質（microsphere, 以下ビーズと称する）を使用したTACEが主流である。更に、抗がん剤を含浸し徐放する薬液溶出ビーズ（drug eluting bead, DEB）も開発されている。本邦でも3種類のビーズが承認され、2014年から供給が始まった。本邦でも、今後、ビーズを用いた肝動脈塞栓療法の実施が増えるものと考えられる。

1. ビーズの特性

ビーズは、表面平滑で粒子径が均一な球形粒子である。このため、粒子同士が互いに絡み合うことはなく、一般に凝集は起こりにくい。また、粒子径の選択により塞栓レベル（塞栓深度）を予測しやすく、病変に限局した標的塞栓が可能となる。しかし、実際には、中枢側の血管分岐部で一時的に粒子が密集した後に粒子が押し流されて血流が再開する再分布現象が起こることがあり、ビーズの物性によっても塞栓深度は左右される。

日本では、エンボスフィア、ディーシービーズ、ヘパスフィアの3種類のビーズが2013年に承認され、2014年から使用可能となった。エンボスフィアは、豚由来のゼラチンを含浸させたアクリル系共

重合体からなる高吸収性のビーズである。これに対し、ディーシービーズとヘパスフィアは、塞栓物質としての効果に加えて、粒子内部に抗がん剤を吸着し腫瘍内でこれを溶出するdrug delivery systemとしての機能を併せ持つ薬液溶出ビーズ（DEB）である。ディーシービーズは、ポリビニルアルコール（PVA）の内部にスルホン酸基を増加させて陰性荷電としたビーズで、イオン交換機序により陽性荷電の薬剤に対する吸着性を持っている。欧米では、ドキソルビシンを吸着させたディーシービーズをDEB-DOXと称し、肝細胞癌に対するTACEの塞栓物質として頻用されている²²⁾。ヘパスフィアはアクリル酸ナトリウムとビニルアルコールの共重合からなる高吸水性ポリマーで、吸水膨張作用によって、様々な抗がん剤溶液を吸着することができる²⁴⁾。分散溶媒液によって膨張率が変化することにも特徴がある。

2. DEB-TACEとConventional TACEの比較

欧米では、DEB-DOXを用いたTACE、いわゆるDEB-DOX-TACEの報告が多い。DEB-DOX-TACEとConventional TACEを比較したランダム化試験（PRECISION-V）がLammerらによって報告されている²²⁾。主要評価項目である6ヶ月後の奏効割合は、DEB-TACE群51.6%、Conventional TACE群43.5%（ $p=0.11$ ）と有意差は得られず、DEB-TACEの優位性は示されなかった。しかし、Child-Pugh B, ECOG PS1, 両薬、再発例では有意差を認めたこと、治療後の肝機能障害やドキソルビシンによる有害事象の頻度はDEB-TACE群が有意に少なかったことから、進行例ではDEB-TACEが有用であると述べてい

る。治療後の肝機能障害や塞栓後症候群の軽減という面においては、Conventional TACEに比べてDEB-TACEが優れているとする報告が多いようである。Saccoら²⁵⁾のランダム化比較試験では、2年生存割合においてDEB-TACE群86.8%、Conventional TACE群83.6%と有意差は認めていない。Songら²⁶⁾の後ろ向き比較では、Time to progression中央値でDEB-TACE群11.7ヶ月、Conventional TACE群7.6ヶ月 ($p=0.018$)と、DEB-TACE群で有意に優れるとしている。

ここで注意すべきは、欧米で「Conventional TACE」と称されている治療は、本邦でConventional TACEと考えている手技とは幾つかの点で異なっている、ということである。欧米では、リピオドール・抗がん剤混合液に塞栓物質を追加した治療法を「Conventional TACE」と称しているが、塞栓物質としてビーズを用いているものが多く、本邦のようにゼラチンスポンジを用いているものばかりではない。中には、リピオドール・抗がん剤混合液と塞栓物質を混ぜた状態で注入している手技もみられる。また、TACEを追加する間隔も、本邦のようなOn demand型でなく、Schedule型であることが多い。本邦でConventional TACEと呼称しているリピオドール・抗がん剤混合液にゼラチンスポンジを用いたOn demand型のTACEと、欧米流のDEB-TACEを比較した前向き試験は行われておらず、治療成績の優劣は定まっていない。

本邦でもいよいよビーズの使用が可能となった。アジア流Conventional TACEと欧米流DEB-TACEとの比較試験がアジア主導で計画されることが期待される。

分子標的薬とTACE

ソラフェニブは、腫瘍増殖に関連したシグナル伝達物質であるRAFとがん周囲の血管新生に関与する血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) や血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) などに対するマルチキナーゼ阻害剤である。

2つのランダム化比較試験において進行肝細胞癌に対するソラフェニブの延命効果が示された。SHARP試験²⁷⁾では、ソラフェニブ群の奏効割合は2.3%と低値であったが、病勢制御割合 (プラセボ群32% vs. ソラフェニブ群43%, $p=0.002$)、無増悪期間 (中央値: プラセボ群2.8ヶ月 vs. ソラフェニブ群5.5ヶ月, $p<0.001$)、生存期間 (中央値: プラセボ群7.9ヶ月 vs. ソラフェニブ群10.7ヶ月, $p<0.001$)において、プラセボ群に比べてソラフェニブ群が有意に良好であることが示された。中国、朝鮮、台湾諸国で行われたAsian-Pacific試験²⁸⁾でも、ソラフェニブの奏効割合は3.0%と腫瘍縮小効果は不良であったが、病勢制御割合 (プラセボ群15.8% vs. ソ

ラフェニブ群35.3%, $p=0.0019$)、無増悪期間 (中央値: プラセボ群1.4ヶ月 vs. ソラフェニブ群2.8ヶ月, $p=0.0005$)、生存期間 (中央値: プラセボ群4.2ヶ月 vs. ソラフェニブ群6.5ヶ月, $p=0.014$)と、プラセボ群に比べてソラフェニブ群で有意に良好な結果が得られた。これらの結果から、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療と位置づけられるに至った。

1. ソラフェニブとTACE

ソラフェニブの更なる治療効果を期待する治療戦略のひとつとして、TACEとソラフェニブとの組み合わせによる治療法が模索されている。

TACE後の補助療法としてのソラフェニブの有用性を検証するため、日本と韓国で、プラセボと比較したランダム化試験 (Post TACE試験) が行われた²⁹⁾。TACE実施後、腫瘍増悪を認めるまでソラフェニブが投与されたが、無増悪期間 (中央値: ソラフェニブ群5.4ヶ月 vs. プラセボ群3.7ヶ月, $p=0.252$) および生存期間 ($p=0.790$) において両群に有意差は得られず、TACE後の補助療法におけるソラフェニブの有用性は示されなかった。

TACEとソラフェニブの併用効果を期待して、プラセボ群と比較したランダム化第II相試験 (SPACE試験) が実施された³⁰⁾。TACEが実施できなくなるまでソラフェニブが投与され、主要評価項目である無増悪期間 (中央値) は、ソラフェニブ群169日、プラセボ群166日、ハザード比0.797, $p=0.072$ ではあったが、プロトコルで有意水準15% ($\alpha=0.15$) に設定されていたため、ソラフェニブ群で有意な結果であると報告された。しかし、副次評価項目のOSには有意差はみられず、更に、TACEができなくなるまでの期間 (Time to untreatable progression) についてみると、中央値でソラフェニブ群95日、プラセボ群244日でソラフェニブ群のほうが短く、当初の期待とは逆の結果となった。本試験からは、TACEとソラフェニブとの併用効果が示されたとは言い難い。

ソラフェニブはTACE後に血管新生を阻害することで腫瘍の再燃を防ぎ、無増悪期間を延長することで、生存期間を改善させる効果があるものと期待されているが、これまでのところ、ソラフェニブとTACEとの組み合わせが有効とする結果は得られていない。現在、欧米においてTACE-2試験、ECOG1208試験といったランダム化第III相試験が進行中であり、これらの結果が待たれる。

2. その他の分子標的薬とTACE

TACE後にスニチニブ³¹⁾、ベバシズマブ³²⁾、オランチニブ (TSU-68)³³⁾などの血管新生阻害剤を併用する第II相試験が実施され、Time to progressionの延

長を示唆する結果が報告されたことを受け、TACE後の補助療法として血管新生阻害剤を投与した群とプラセボを投与した群とを比較したランダム化第III相試験が計画された。

VEGFRとFGFRの二重阻害剤であるブリバニブをTACE後に投与した群とプラセボを用いた群を比較したランダム化第III相試験 (BRISK-TA試験) が実施された。一次治療、二次治療としてのブリバニブのOSに関する効果が認められなかったことを受け、予定より2年早く終了となったこの試験は、第7回International Liver Cancer Associationで、工藤らにより試験結果が発表された。プラセボ群とブリバニブ群との比較で、MST (26.1ヶ月 vs. 26.4ヶ月, $p=0.5289$)、Time to disease progression (中央値: 10.9ヶ月 vs. 12.0ヶ月, $p=0.6209$) と有意差は得られず、奏効割合 (41.9% vs. 48.2%) にも差はなく、ブリバニブ併用によるTACE治療成績の改善は示されなかった。

VEGFレセプター F1K-1/KDRのチロシリン酸化阻害および細胞内シグナル伝達に關与するPDGFやFGFレセプターのチロシリン酸化阻害による血管新生阻害剤であるオランチニブをTACE後の補助療法として用いた群とプラセボを投与した群とを比較したランダム化第III相試験 (ORIENTAL試験) が、日本、韓国、台湾で行われた。症例登録は完了したものの、この試験も、中間解析の結果、試験終了となった。試験結果については未発表である。この他、TACE後にスニチニブを投与した群とプラセボ群を比較した第II/III相試験 (SATURNE試験) が進行中である。

このように、様々な分子標的薬をTACE後の補助療法として用いる臨床試験が行われているが、分子標的薬がTACEの治療成績を向上させることは今のところ示されていない。分子標的薬のTACEへの有用な活用法が確立されることを期待する。

ま と め

肝細胞癌に対してTACEは確固たる標準治療として位置づけられている。日本で長く施行されてきたリピオドールとゼラチンスポンジを用いたConventional TACEも、近年実施された前向き臨床試験により肝細胞癌に対する標準治療であることが示されている。しかし、国際的に汎用されているBCLC分類に基づく治療アルゴリズムでは、本邦で考えられているTACEの治療適応と合わない点が見られ、改善が望まれている。また、TACEに使用する抗がん剤はアンスラサイクリン系が良いのかプラチナ系が良いのか、TACEの追加間隔はOn demand型が良いのかSchedule型が良いのか、塞栓物質はリピオドール・スポンゼルが良いのかビーズが良いのか、

分子標的薬とTACEとの併用には延命効果があるのか、TACEを取り巻く環境には様々な疑問が投げかけられている。TACEの目の前には、これから明らかにしてゆかねばならない課題が山積している。

文 献

- 1) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 39(12):850-858, 2009.
- 2) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, et al.: Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 94(2):453-456, 1988.
- 3) Groupe d'Etude de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire.: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332(19):1256-1261, 1995.
- 4) Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 29(1):129-134, 1998.
- 5) Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27(6):1578-1583, 1998.
- 6) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35(5):1164-1171, 2002.
- 7) Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al: Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 359(9319): 1734-1739, 2002.
- 8) Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, et al: Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *Eur J Cancer* 44(4):528-538, 2008.
- 9) Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224(1):47-54, 2002.
- 10) Llovet JM, Bruix J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37(2):429-442, 2003.
- 11) Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100(10):698-711, 2008.
- 12) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 他: 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). *肝臓* 51:460-484, 2010.
- 13) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148:397-401, 1983.
- 14) Uchida H, Ohishi H, Matsuo N et al: Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and Gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 13:140-145, 1990.
- 15) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J et al: Small hepatocellular

- carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 188:79-83, 1993.
- 16) Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, et al: Ultraselective transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol* 18(3):365-376, 2007.
 - 17) Irie T, Kuramochi M, Takahashi N.: Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization: measurement of balloon-occluded arterial stump pressure. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(3):706-713, 2013.
 - 18) Osuga K, Arai Y, Anai H, et al: Phase I/II multicenter study of transarterial chemoembolization with a cisplatin fine powder and porous gelatin particles for unresectable hepatocellular carcinoma: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group Study 0401. *J Vasc Interv Radiol* 23(10):1278-1285, 2012.
 - 19) Yodono H, Matsuo K, Shinohara A.: A retrospective comparative study of epirubicin-lipiodol emulsion and cisplatin-lipiodol suspension for use with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 22(3):277-282, 2011.
 - 20) Sahara S, Kawai N, Sato M, et al: Prospective comparison of transcatheter arterial chemoembolization with Lipiodol-epirubicin and Lipiodol-cisplatin for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 28(5):362-368, 2010.
 - 21) Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y, et al: Comparison of local control effects of superselective transcatheter arterial chemoembolization using epirubicin plus mitomycin C and miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 30(3):263-270, 2012.
 - 22) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al: Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33(1):41-52, 2010.
 - 23) Ikeda M, Arai Y, Park SJ, et al: Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an Asian cooperative study between Japan and Korea. *J Vasc Interv Radiol* 24(4):490-500, 2013.
 - 24) Seki A, Hori S, Kobayashi K, et al : Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34(3):557-565, 2011.
 - 25) Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al: Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 22(11):1545-1552, 2011.
 - 26) Song MJ, Chun HJ, Song do S, et al: Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 57(6):1244-1250, 2012.
 - 27) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359(4):378-90, 2008.
 - 28) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10(1):25-34, 2009.
 - 29) Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al: Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 47(14):2117-27, 2011.
 - 30) Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al: Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr LBA154) .
 - 31) Lyer RV, Tomaszewski G, Wu YV, et al: Advanced hepatocellular carcinoma treated with sunitinib and transarterial chemoembolization: phase II trial final report. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4: abstr 275) .
 - 32) Buijs M, Reyes DK, Pawlik TM, et al: Phase 2 trial of concurrent bevacizumab and transhepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 119(5):1042-1049, 2013.
 - 33) Inaba Y, Kanai F, Aramaki T, et al: A randomized phase II study of TSU-68 in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization. *Eur J Cancer* 49(13):2832-40, 2013.