

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (2013.06) 58巻1号:12～17.

【肝疾患に対する外科治療】
肝細胞癌治療の最近の話題

宮本 正之, 谷口 雅彦, 内田 浩一郎, 渡邊 賢二, 今井 浩
二, 麻生 和信, 大竹 孝明, 山田 有則, 長谷部 千登美, 齋
藤 義徳, 齋藤 博哉, 古川 博之

肝疾患に対する外科治療 肝細胞癌治療の最近の話題

宮本 正之¹⁾ 谷口 雅彦¹⁾ 内田浩一郎¹⁾ 渡邊 賢二¹⁾
今井 浩二¹⁾ 麻生 和信²⁾ 大竹 孝明³⁾ 山田 有則⁴⁾
長谷部千登美⁵⁾ 斎藤 義徳⁶⁾ 齋藤 博哉⁷⁾ 古川 博之¹⁾

要 約

肝細胞癌に対して、1980年代より手術治療の進歩とともに、ラジオ波凝固療法、経皮的エタノール注入療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）を組み合わせた集学的治療法が発展し、予後の改善に繋がってきた。近年では従来の治療に加えて、腹腔鏡やロボット（da Vinci）による肝切除術、肝移植、分子標的薬、陽子線療法などの新しい治療法が加わり、更に幅広い集学的治療が可能となってきた。しかしながら、個々の治療に関しては未だ試験段階のものも多い。我々は、新たな知見の集積による治療法・治療戦略の開発はもちろん、定期的なフォローと各科横断的な診療体制の構築が、肝細胞癌の予後向上につながるものと考えている。

Key Words：肝細胞癌，肝切除術，集学的治療

はじめに

肝細胞癌に対して、1980年代より手術治療の進歩とともに、ラジオ波凝固療法、経皮的エタノール注入療法、TACEを組み合わせた集学的治療法が発展し、予後の改善に繋がってきた。近年ではこれらの治療法に加え、腹腔鏡やロボット（da Vinci）による肝切除術、肝移植、分子標的薬、陽子線療法などの新しい治療法が加わり、更に幅広い集学的治療が可能となってきた。

旭川医科大学 外科学講座消化器病態外科学分野¹⁾
同 内科学講座病態代謝内科学分野²⁾
同 内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野³⁾
同 放射線医学講座⁴⁾

旭川赤十字病院消化器内科⁵⁾

旭川厚生病院消化器内科⁶⁾

札幌東徳洲会病院放射線科⁷⁾

本稿では肝細胞癌における最近の治療法について概説する。

腹腔鏡下肝切除術

2010年より我が国で腹腔鏡下肝外側区域切除術、腹腔鏡下肝部分切除術が保険収載となり、肝細胞癌に対しても腹腔鏡下肝切除術を導入する施設が増加している。外側区域以外の腹腔鏡下肝切除についても、先進的治療として、種々のアプローチでの導入が報告されている。

非肝硬変患者における腹腔鏡下肝切除（major）の検討では、患者予後と医療コストについては、開腹手術と同様の成績であったが¹⁾、腫瘍の局在によっては、腹腔鏡下肝切除術の方が安全性が高いことが判明した。Slakey, D. Pらは、単施設での腹腔鏡下肝切除45例と開腹肝切除17例の比較において、腹腔鏡下肝切除の方

が合併症 (15.5% vs 52.9%, $p = .007$), 術中出血 ($95.0 \pm 89\text{ml}$ vs $988.0 \pm 1450\text{ml}$, $p = .0001$) が少なく, ICU 在室日数 5 日以上 (腹腔鏡 3 例 vs 開腹 5 例, $p = .05$), 在院日数 10 日以上 (腹腔鏡 3 例 vs 開腹 6 例, $p = .01$) についても腹腔鏡手術群の方が良好と報告している。特に, 後上区域切除の患者で, 開腹に比して, 腹腔鏡下の方が合併症率が低いのが特徴的であった²⁾。腹腔鏡下肝切除と開腹肝切除を比較した meta-analysis では, 腹腔鏡下肝切除は, 手術時間, 胆汁漏, 術後出血, 肺合併症, 腹腔内膿瘍, 死亡率, 断端陽性率, 再発率には差がなかったものの, 術中出血が 129ml 少なく (95% C.I.: $224\text{--}36\text{ml}$, $p = .008$), 輸血の頻度も少なく (オッズ比 0.49, 95% C.I.: $0.26\text{--}0.91$, $p = 0.02$), 在院日数が 3.19 日短く (95% C.I.: $4.09\text{--}2.28$, $p < 0.00001$), 術後腹水の発生頻度も少なかった (オッズ比 0.32, 95% C.I.: $0.16\text{--}0.61$, $p = 0.006$) と結論づけている³⁾。一方, 腹腔鏡を用いた肝切除術(葉切除)の長期予後に関して述べた論文は少なく, 肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝葉切除術後の 5 年生存率は 50–64.9% と報告されており⁴⁾⁵⁾, 開腹肝切除術に比して遜色ない結果と考えられる。

以上より, 背景肝, 合併症などの患者因子と, 解剖学的局在や大きさ, 脈管侵襲などの腫瘍因子を揃えて患者群を比較した場合, 腹腔鏡下肝切除術の周術期合併症の発生率は開腹手術と比して遜色なく, 腹腔鏡下手術では, さらに創が小さいことによる整容性向上や術後疼痛軽減などの利点が得られると思われる。腹腔鏡下肝葉切除術の長期予後に関しては, 今後さらなる症例の蓄積が待たれる。

ロボット (da Vinci) 肝切除術

近年, ロボット手術の導入が積極的に行われるようになり, 肝切除においても施行例が報告されている。単一の術者による 30 例のロボット肝切除の報告では, 右葉切除 6 例, 左葉切除 14 例, その他 10 例を行い, 平均手術時間は右葉切除 724 分, 左葉切除 518 分, 平均出血量は右葉切除 629ml, 左葉切除 328ml であった。開腹手術移行率は全体で 6.7%, 葉切除で 10.0% であった。合併症は 43% (13 例) に認められたが, 肝切除に直接起因する合併症は, 胆汁漏を 2 例に認めたのみであった。11ヶ月 (中央値) の追跡期間で肝癌の再発は認めない。この結果を他の腹腔鏡下肝切除の論文⁷⁾と比較・参照することにより, ロボット手術を施行可能

で安全な手技であると結論づけている。手術時間の長さが問題であるが, 今後, 経験の蓄積に伴って短縮されることが期待される。

また, meta-analysis による 217 例のロボット肝切除術のまとめによると, ロボット肝切除で最も行われている手技は楔状切除と区域切除であった。開腹手術への移行率は 4.6%, 移行の理由は, 腫瘍マージンが不明瞭であったとするものが最も多かった。ロボット肝切除手術は腹腔鏡手技に長けた外科医にとっては, 安全に施行可能であり, 周術期合併症などを含めた短期成績は, 従来の腹腔鏡下肝切除術と遜色なかった⁸⁾。

ロボット手術は費用対効果や長期成績がまだ不明であり, 低侵襲性に関する利点と比較検討した今後の研究が待たれる。

陽子線療法

これまで HCC に対する放射線療法は, 正常肝への影響が大きいことから, その役割は限定的であった。3次元原体照射や定位照射の進歩によって, 腫瘍への放射線照射を集中できることから, 照射線量の増加が可能となったが, 依然として正常肝への影響は無視できない。陽子線は体内の照射経路においてほとんど放射線を放出しない生理的特質を持ち, 目的とする腫瘍領域へより多量の放射線を照射することが可能である⁹⁾。

本邦での肝細胞癌手術非施行患者への陽子線治療の治療成績は, 162 患者の 5 年生存率が 23.5%, 162 患者 192 腫瘍の 5 年局所制御率が 86.9% であった。全死亡例 145 例の 53.1% (77 例) は癌死ではなく背景の肝硬変に起因する死亡であり, 局所療法としては十分な成績をあげたものと考えられる¹⁰⁾。また, 10cm 以上の肝細胞癌患者 22 例に対して陽子線療法を行った報告では, 追跡期間 13.4ヶ月 (中央値) で, 2 年腫瘍制御率は 87%, 2 年全生存率と無増悪生存率は, それぞれ 36%, 24% であった。Grade 3 以上の合併症は認めなかった。このことから著者は, 陽子線療法は効果的で安全な治療法であると結論づけている¹¹⁾。

問題として, 我が国で陽子線治療を受けられる施設は数施設に限られていること, 保険適用外となるため治療費が高額 (約 300 万円) となることがあげられる。

ラジオ波焼灼術 (RFA)

RFA は肝細胞癌に対する局所治療として, 内科的,

外科的に広く行われている。我が国の肝癌診療ガイドラインでは、穿刺局所療法への適応は、Child-Pugh分類 A または B の肝機能、腫瘍径 3 cm 以下かつ腫瘍数 3 個以下の HCC とされる¹²⁾。さらに、経皮的エタノール注入療法 (PEIT) に比して RFA が局所制御能にすぐれ、生存率を向上した¹²⁾¹³⁾。RFA は一般的に、局所の腫瘍制御、再発抑制、症状緩和、肝切除不可能な患者の予後改善に用いられる。現在、RFA は、限局しているが切除不能な HCC、肝転移に対する原発または補助治療として評されている¹⁴⁾。Cucchetti らのレビューでは、2 cm 以下の HCC で解剖学的に穿刺可能なものに対して RFA を行うことが、完全壊死と safety margin の点から推奨されている。2 cm 以上または 3 cm 以上で、焼灼が安全で効果的でない腫瘍に関しては、外科的切除が好ましいようである¹⁵⁾。

Duan らの 2 編の RCT と 10 編の non-RCT を含む論文の Meta-analysis によると、Milan 基準 (HCC が単発 5 cm 以下、多発 3 個以下でおおの 3 cm 以下、遠隔転移、リンパ節転移、Vp2 以上の肉眼的脈管浸潤なし) 内の HCC に対する肝切除と RFA の比較では、1 年全生存率では有意差はなかったが、1 年無増悪生存率、3 年、5 年の全生存率、無増悪生存率に関しては、肝切除の方が RFA よりも有意に良好であった。合併症率、在院期間については RFA の方が有意に良好な結果であった。以上の成績から、肝細胞癌の治療として肝切除が第一選択と考えられた¹⁶⁾。現在我が国において、初発肝癌患者に対する RFA と肝切除の RCT が施行中である (SURF trial)¹⁷⁾。肝細胞癌治療の新たな一歩となるエビデンスが得られることが期待されており、症例の集積が進められている。

全身化学療法/分子標的薬/TACE

進行・切除不能肝細胞癌に対する全身療法としては、2007 年の ASCO で発表された Sorafenib¹⁸⁾ が 2009 年より我が国でも使用可能となり、広く臨床で使用されている。しかし、Sorafenib 以降の治療ラインについては、様々な報告がなされているものの、未だ標準的な治療法はない¹⁹⁾。

肝細胞癌の発癌に関する分子経路としては、Sorafenib の標的である VEGFR, PDGFR, FGF などに代表される血管新生関連経路の他、EGFR などの成長因子、HGF/c-Met, PI3K/Akt/mTOR などの多様な経路が見つかり、それぞれに対する阻害剤が開発され、臨

床試験が行われている²⁰⁾²¹⁾。具体的には、表 1 に示すような分子標的薬に対して、Phase I から III の試験が行われているが²¹⁾、これら以外にエピジェネティックな DNA の修飾に関連した発癌を阻害する薬剤 (Belinostat) も開発されている。切除不能肝細胞癌に対して Belinostat を投与した Phase II 試験では、無増悪生存期間と全生存期間はそれぞれ 2.64 か月と 6.60 か月、Stable disease rate は 45.2% であり²²⁾、許容範囲の毒性で腫瘍の進行を阻止できる薬剤として期待されている。

HCC の発癌経路は非常に多様であり、主となる経路の存在は確認されていない。肝細胞癌の全遺伝子解析において、同一患者の多中心性発生と思われる腫瘍のペアからでも、共通の体細胞変異は同定されなかった²³⁾。Sorafenib 以外の新規薬剤に関して、単剤での有効性が明らかであるものは未だ存在せず、個々の腫瘍において活性化している経路に応じた分子標的薬の複合治療が必要となる可能性がある。TACE により腫瘍内が低酸素環境に置かれることから、VEGF などの血管新生関連因子が増加することが示されており²⁴⁾、TACE と血管新生阻害剤の組み合わせによる治療の可能性が検討されている²¹⁾。また、Doxorubicin 溶解ビーズを用いた TACE と Sorafenib の複合治療も Phase II trial が行われており、その効果が期待されている²⁵⁾。

また、近年様々な固形腫瘍において癌幹細胞 (CSCs) の存在が報告されている。最近の研究では上皮-間葉移行 (EMT) と CSCs が密接に関連していることが考えられている²⁶⁾。HCC においても、CD133, CD90 などの分子が CSC marker として報告されており、新たな biomarker としての臨床応用が期待される。

肝移植

肝硬変を背景とした肝細胞癌に対する最も根治的な治療は、肝移植である。我が国では、海外に比して脳死肝移植が圧倒的に少なく、慢性的なドナー不足の問題がある。今後、生体肝を含むドナープールの効率的な利用と、移植後の再発抑制と免疫抑制を両立させるレジメンの開発が課題とされる²⁷⁾。

肝細胞癌に対する肝移植適応に関しては、長年 Milan 基準が世界標準であった。しかし、Milan 基準外の進行した腫瘍を持つ患者について、肝移植後、4 分の 3 近くが癌を再発していないことから、これらの患者をいかにして肝移植適応患者として拾い上げるか

表1 肝細胞癌に対する新規標的薬剤の早期治療成績 (文献(20)より引用)

Agent	Phase	N	Efficacy
Tivantinib ³⁵	Randomized Phase II Tivantinib vs placebo ITT population	71 vs 36	Median TTP: 6.9 weeks vs 6.0 weeks Median OS: 6.6 months vs 6.2 weeks Median TTP: 11.7 weeks vs 6.1 weeks Median OS: 7.2 months vs 3.8 weeks
	c-Met high	22 vs 15	
Sunitinib	Phase II ⁴⁰	34	Median PFS: 3.9 months Median OS: 9.8 months
	Phase III ⁴¹ Sunitinib vs sorafenib	1073	Median OS: 7.9 vs 10.2 months;
Brivanib	Phase II ⁴²	55	Median PFS: 2.7 months Median OS: 10 months
	Phase III (BRISK-PS) ⁴³ Brivanib vs placebo	395	Median OS: 9.4 months vs 8.3 months TTP: 4.2 months vs 2.7 months RR: 12% vs 2%
Linifanib ⁴⁴	Phase II	44	TTP: 5.4 months Median OS: 10.4 months
Erlotinib	Phase II ⁴⁵	38	Median OS: 13.0 months
	Phase II ⁴⁶	40	Median OS: 10.8 months
	Phase III (SEARCH) ⁴⁷ Sorafenib/erlotinib vs sorafenib/placebo	362	Median OS: 9.5 months vs 8.5 months TTP: 3.2 months vs 4.0 months
Bevacizumab ⁴⁸	Phase II	46	Median PFS: 6.9 months Median OS: 12.4 months
Ramucirumab ⁴⁹	Phase II	42	Median PFS: 3.9 months Median OS: 14.9 months
Everolimus ⁵⁰	Phase I/II	20	Median PFS: 3.8 months Median OS: 8.4 months
Pegylated arginine deiminase ⁵¹	II	80	Mean OS: 15.8 months

Abbreviations: ITT, intent to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

が大きな課題であった。そのため、従来の Milan 基準よりも多くの患者に移植の機会をもたらす、かつ再発率を抑え生存率を担保した基準の策定が模索されている。術前画像診断、術後病理診断において、Milan 基準を超える腫瘍条件でも、術前の AFP が 200ng/ml 以下かつ PIVKA-II が 100mAU/ml 以下であれば、Milan 基準内で AFP と PIVKA-II が高値である症例とほぼ同等の予後が得られることが示されている²⁸⁾。表 2 は現在提唱されている移植基準と、それぞれの 5 年生存率を示した表である (文献 29) より抜粋)。各拡大基準とも、Milan 基準と概ね同等の 75% 前後の 5 年生存率が得られており、適応外症例では Milan 基準よりも低い生存率となっている。すなわち、移植機会の増加に伴い生存率を低下させることなく、Milan 基準では移植適応外となっていた患者の中で、移植により良好な予後が得られる患者群と、予後不良となる患者群の、より鋭敏な選別に成功していると言える。近年では、腫瘍の大きさと数のみでなく、腫瘍の分化度や微小脈管浸潤が肝移植後の予後に影響を与えることが明らかとなり、画像上認識できない微小脈管浸潤の存在を拾い上げる

表 2 肝移植適応基準ごとの成績 (文献(28)より抜粋)

Criteria			5yr PS(%)
Milan;	Single, <5cm	within	77.5
	n<3, s<3cm	beyond	61.6
Up to 7;	n + size(cm) <7	within	76.8
		beyond	56.8
Asan;	n<6, s<5cm	within	75.5
	Vp0 or Vp1	beyond	54.7
Kyoto;	n<10, s<5cm	within	75.2
	PIVKA-II <400	beyond	55.6
Tokyo;	5 x 5 rule	within	75.9
		beyond	55.9
Kyushu;	s <5cm	within	73.7
	PIVKA-II <300	beyond	57.8

biomarker の探索や、これらの因子の移植適応基準への応用が模索されている²⁹⁾。

当科の成績

肝細胞癌治療においては、種々の治療法の特徴を十分理解し、一つの治療法にこだわらずに、背景肝の状態に応じ残肝予備能を考慮した柔軟な対応・治療を行うことが肝要である³⁰⁾。

当科の最近の3年間での肝細胞癌切除症例の手術成績では、単純比較はできないが、3年無病再発率は44.4%と、本邦での他施設の最近の報告(5年無病再発率37%)³¹⁾とほぼ同等である。しかし当科の3年全生存率は87.1%と、第18回全国肝癌追跡調査の報告(3年全生存率69.5%)に比して良好である。手術単独の成績は他施設と変わらないが、累積生存率は他施設を上回る。当科では以前より、旭川市内を中心とした道北地域の病院との連携体制を構築している。慢性肝炎、肝硬変患者の定期フォローは消化器内科にて行い、肝細胞癌と診断された症例は、内科的治療と外科的治療を比較して外科治療が適当と判断された場合に、当科への紹介・コンサルトが行われ、あくまで手術は治療オプションの一つとして捉えている。当科にて手術を行い、退院したのちは1-2回の外来受診を経て、再度紹介元の病院の消化器内科、放射線科の協力による定期的フォローを行って頂くことにしている。このように、重厚な診療体制をしくことによって肝細胞癌患者全てをフォローアップし、集学的治療を行うことが、肝細胞癌治療の予後向上に寄与していると考えている。

終わりに

肝細胞癌治療の最新治療について概説した。個々の治療に関しては未だ試験段階のものが多い。我々は、新たな知見の集積による治療法・治療戦略の開発はもちろん、定期的なフォローと各科横断的な深い診療体制の構築が、肝細胞癌の予後向上につながるものと考えている。

References

- 1) Lin, NC, Nitta H, Wakabayashi G. Laparoscopic major hepatectomy: a systematic literature review and comparison of 3 techniques. *Ann Surg* 2013 ; 257 : 205-213.
- 2) Slakey DP, Simms E, Drew B, et al. Complications of liver resection: laparoscopic versus open procedures. *JSL* 2013 ; 17 : 46-55.
- 3) Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012 ; 18 : 6657-6668.
- 4) Dagher I, Belli G, Fantini C, et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a European experience. *J Am Coll Surg* 2010 ; 211 : 16-23.
- 5) Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, et al. Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 842-848.
- 6) Choi GH, Choi SH, Kim SH, et al. Robotic liver resection: technique and results of 30 consecutive procedures. *Surg Endosc* 2012 ; 26 : 2247-2258.
- 7) Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection -2804 patients. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 831-841.
- 8) Ho CM, Wakabayashi G, Nitta H, et al. Systematic review of robotic liver resection. *Surg Endosc* 2013 ; 27 : 732-739.
- 9) Ling TC, Kang JI, Bush DA, et al. Proton therapy for hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2012 ; 24 : 361-367.
- 10) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 3799-3805.
- 11) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : 460-466.
- 12) 日本肝臓学会. 科学的根拠に基づく肝癌治療ガイドライン2009年版 2009 金原出版.
- 13) Shen A, Zhang H, Tang C, et al. A systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3cm. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 28 : 793-800.
- 14) Shah DR, Green S, Elliot A, et al. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol* 2013 ; 5 : 71-80.
- 15) Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 4106-4118.
- 16) Duan C, Liu M, Zhang Z, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013 ; 11 : 190.
- 17) Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepatol*

- Res 2010 ; 40 : 851-852.
- 18) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 378-390.
 - 19) Villanueva A, Hernandez-Gea V, Llovet JM. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 10 : 34-42.
 - 20) Wei Z, Doria C, Liu Y. Targeted therapies in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Med Insights Oncol* 2013 ; 7 : 87-102.
 - 21) Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 33 Suppl 2013 ; 1 : S11-19.
 - 22) Yeo W, Chung HC, Chan SL, et al. Epigenetic therapy using belinostat for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter phase I/II study with biomarker and pharmacokinetic analysis of tumors from patients in the Mayo Phase II Consortium and the Cancer Therapeutics Research Group. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3361-3367.
 - 23) Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, et al. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 760-764.
 - 24) Li X, Feng GS, Zheng CS, et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol* 2004 ; 10 : 2878-2882.
 - 25) Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3960-3967.
 - 26) Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. *Semin Cancer Biol* 2012 ; 22 : 396-403.
 - 27) Fortune BE, Umman V, Gilliland T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a surgical perspective. *J Clin Gastroenterol* 47 2013 ; Suppl : S37-42.
 - 28) Todo S, Furukawa H, Tada M. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : S48-54.
 - 29) 嶋村 剛, 藤堂 省. 脈管浸潤からみた肝移植成績. *肝胆膵* 2013 ; 66 : 967-979.
 - 30) Cheng JW, Lv Y. New progress of non-surgical treatments for hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013 ; 30 : 381.
 - 31) Yamashita YI, Shirabe K, Tsujita E, et al. Third or more

repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013 (in press)

Summary

Current perspectives for treatment of hepatocellular carcinoma.

Masashi MIYAMOTO¹⁾, Masahiko TANIGUCHI¹⁾
 Koichiro UCHIDA¹⁾, Kenji WATANABE¹⁾ ...
 Koji IMAI¹⁾, Kazunobu ASOU²⁾
 Takaaki OTAKE³⁾, Tomonori YAMADA⁴⁾
 Chitomi HASEBE⁵⁾, Yoshinori SAITOU⁶⁾
 Hiroya SAITOU⁷⁾, Hiroyuki FURUKAWA¹⁾

Division of Gastroenterologic and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University¹⁾

Division of Metabolism and Biosystemic Science, Department of Medicine, Asahikawa Medical University²⁾

Division of Gastroenterology and Hepatology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University³⁾

Department of Radiology, Asahikawa Medical University⁴⁾

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Japanese Red Cross Hospital Asahikawa⁵⁾

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Asahikawa Kosei General Hospital⁶⁾

Department of Radiology, Sapporo Higashi Tokushukai Hospital⁷⁾

Beginning in the 1980s, multidisciplinary therapies for hepatocellular carcinoma, including liver resection, radiofrequency ablation, ethanol injection, and/or transarterial chemoembolization were developed and the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) markedly improved. Recently, in addition to those conventional therapies, new strategies were introduced, including laparoscopic and robotic (Da Vinci) liver resection, liver transplantation, molecular targeted therapy, and proton therapy. In this review, we present perspectives on recent treatments for the hepatocellular carcinoma. We think that regular follow-up of the patients and the construction of a multidisciplinary medical treatment system as well as the development of new treatments and strategies through accumulation of new knowledge will lead to improvement of the prognosis of hepatocellular carcinoma.