

Color Plates

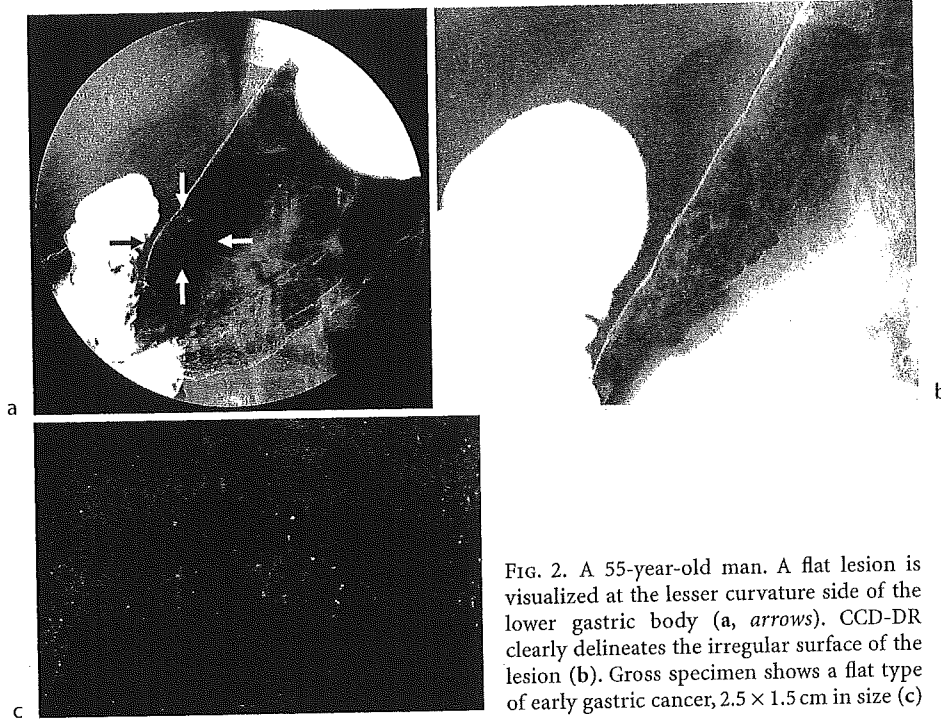


FIG. 2. A 55-year-old man. A flat lesion is visualized at the lesser curvature side of the lower gastric body (a, arrows). CCD-DR clearly delineates the irregular surface of the lesion (b). Gross specimen shows a flat type of early gastric cancer, 2.5 × 1.5 cm in size (c)

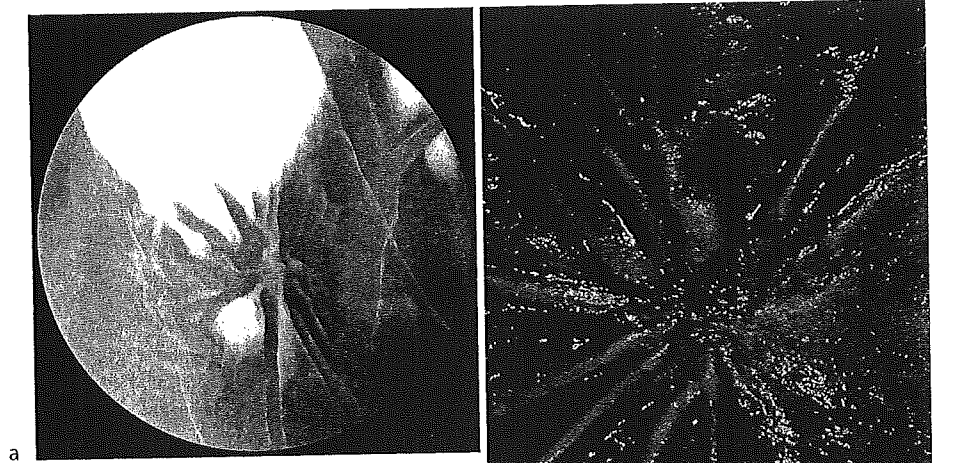


FIG. 3. A 65-year-old woman. A depressed type of advanced cancer with converging folds is clearly demonstrated by CCD-DR at the anterior wall of the middle gastric body (a). Gross specimen shows a relatively deep carcinomatous erosion of 5.5 × 4.5 cm. The converging folds partially make some protuberance at the margin of the lesion (b)

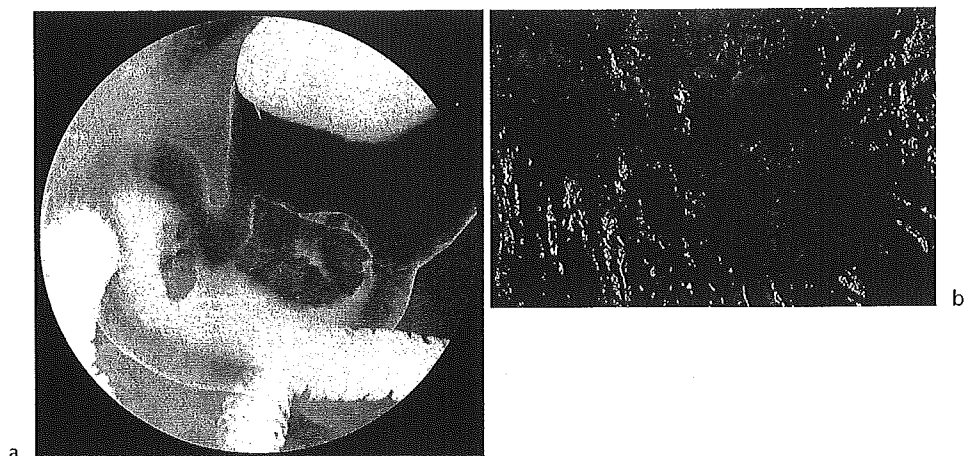


FIG. 4. A 70-year-old man. CCD-DR visualizes two gastric cancers at the posterior of the lower gastric body to the antrum (a). Gross specimen demonstrates a protruded advanced cancer with central ulceration measuring 4.0 cm and a protruded type of early cancer measuring 2.0 cm (b)

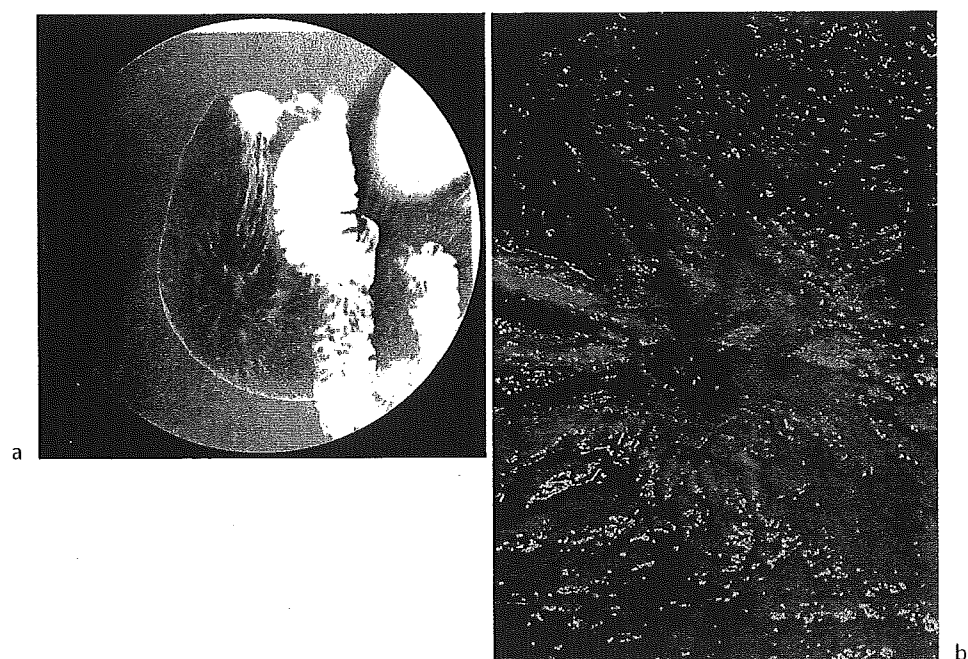


FIG. 5. A 55-year-old man. CCD-DR demonstrates a depressed type of gastric cancer at the posterior wall of the antrum (a). Gross specimen shows a depressed type of advanced cancer 5.0 × 4.5 cm in size (b)

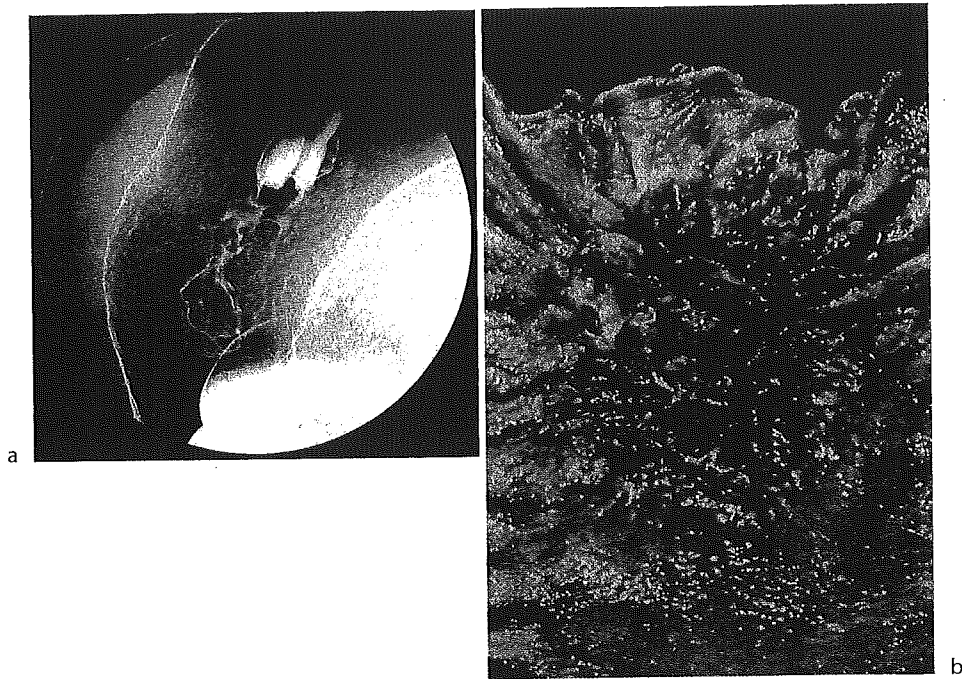


FIG. 6. A 71-year-old man. An advanced cancer is demonstrated by CCD-DR just below the cardia (a). Gross specimen shows an ulcerative type of advanced gastric cancer 6.0 cm in diameter (b)

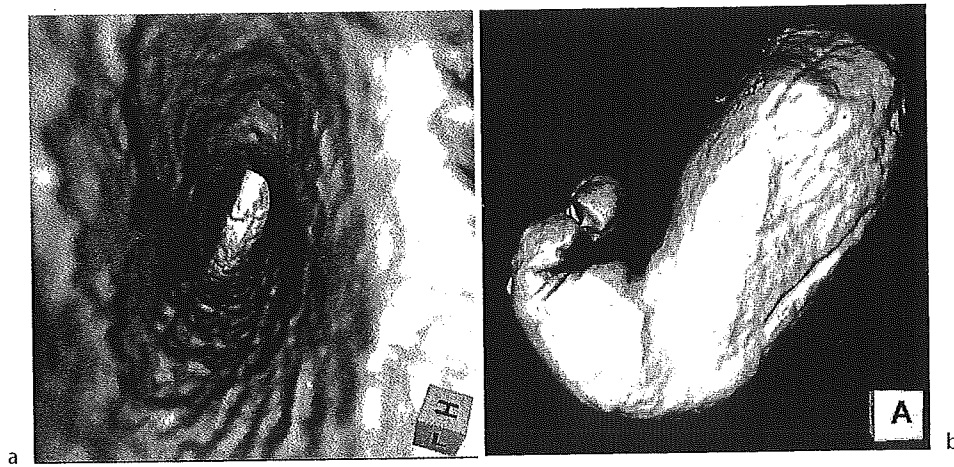


FIG. 8. Two imaging modes of multidetector row computed tomography (MDCT) gastrography. a A representative virtual endoscopic view, resembling gastroscopic images. b A representative 3D gas insufflation view, resembling radiographic images

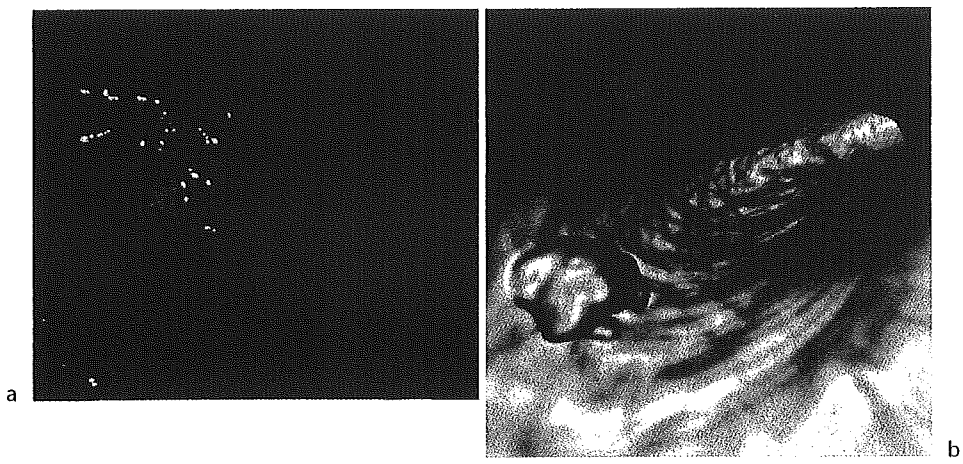


FIG. 9. A 63-year-old man. Conventional endoscopy demonstrates a protruded type of early gastric cancer 2 cm in size at the greater curvature side of the upper gastric body (a). The lesion is clearly visualized by virtual endoscopic view (b)

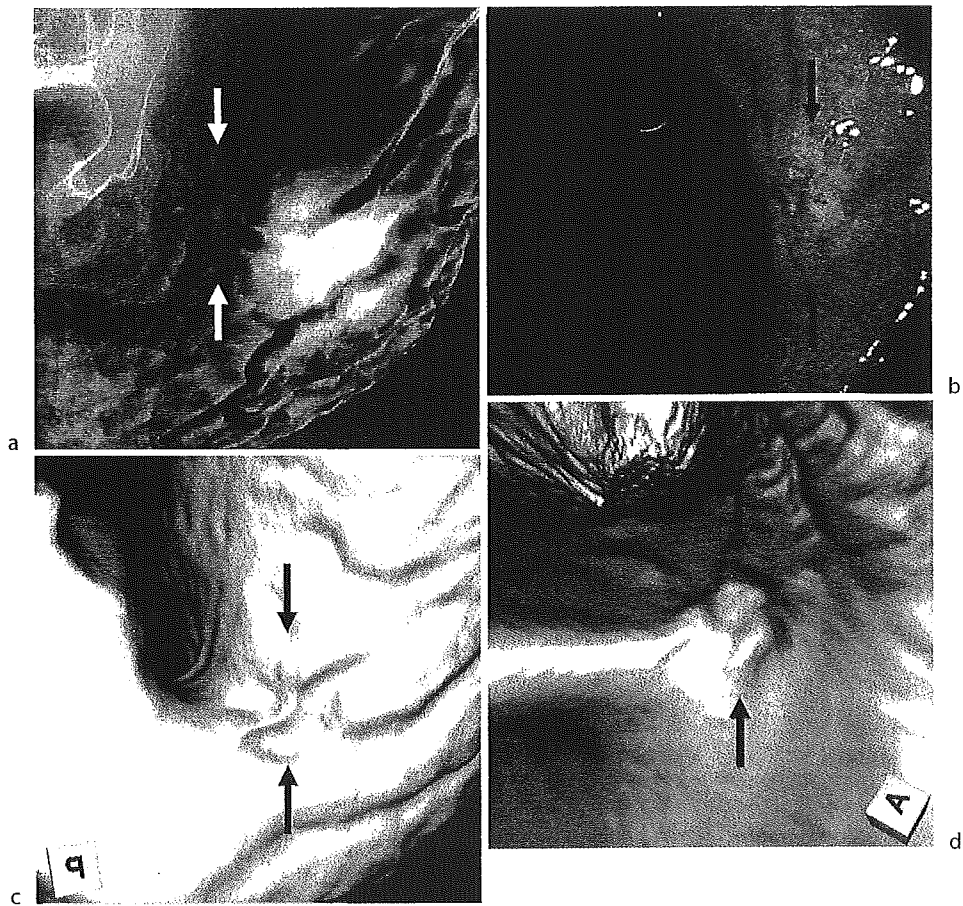


FIG. 10. A 33-year-old man. A small depressed type of early gastric cancer measuring 1.5 cm is identified at the posterior side of the gastric angle by gastric radiography and gastroscopy (arrows in a, b). The lesion can barely be recognized by virtual endoscopic and 3D views of MDCT gastrography (arrows in c, d)

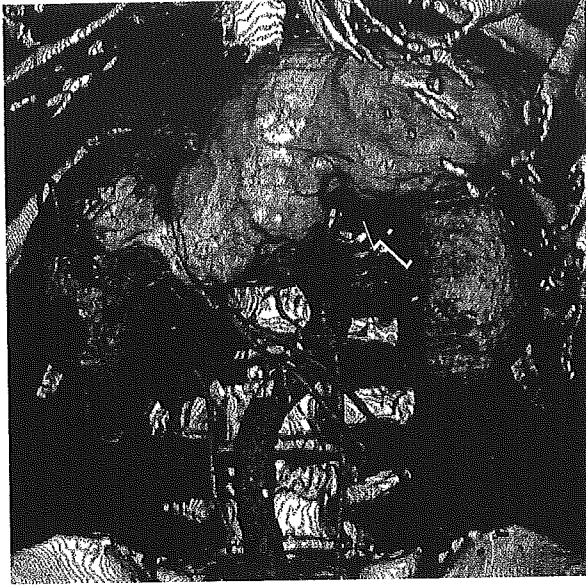


FIG. 11. Three-dimensional imaging of a gastric cancer and lymph node metastases. The 3D view of the primary lesion (*arrow*) and the 3D image data of diagnosed lymph node metastases can be combined digitally to produce effective 3D views of gastric carcinoma in the pre-operative staging

特集 消化器癌の遠隔転移をどうするか

5

消化器癌肝転移に対する動注化学療法

荒井 保明*

Key words : 肝転移, 肝動注化学療法, 大腸癌, 胃癌

要旨

肝動注化学療法は消化器癌に対する全身的薬物療法の効果が不十分な時代には肝転移に対する有望な治療法と考えられていたが、生存期間延長における効果は立証されなかった。よって、全身的薬物療法が急速に進歩し、標準的治療が確立しつつある現在、肝動注化学療法の活用は、全身的薬物療法で対処困難な状況に限られるべきである。ただし、種々の臨床試験結果の解釈には肝動注化学療法の技術についての正しい理解が必要である。今後、全身的薬物療法の限界が示され肝転移が再び重要な問題となった場合には、肝動注化学療法の再評価が改めて必要となるかもしれない。

る。このような治療体系の大きな変貌のなかで、「古い治療法」である肝動注化学療法をどのように捉え、扱うかは、とくにこの治療法を好んで用いてきた本邦の消化器医にとって重要な問題である。この問題を解決する鍵は、肝動注化学療法という治療に対する正しい理解、従来の経験に固執しないエビデンス重視の姿勢、ならびにエビデンスに対する適切な解釈であると考えられる。本稿では、このような観点から、消化器癌肝転移に対する肝動注化学療法の捉え方を述べる。

はじめに

肝動注化学療法は、すでに50年以上の歴史をもつ「古い治療法」である。そして、消化器癌に対する全身化学療法の効果が甚だ不十分であった時代には、「目に見えて肝転移が縮小する」という効果から大きな期待をもたれていた。しかし、この10年間に、消化器癌肝転移の大部分を占める大腸癌、胃癌に対する全身的薬物療法は劇的に進歩し、現在も進歩しつつあ

I. 肝動注化学療法についての理解

この項のポイント

- 技術的要件として、①至適薬剤分布の確保、②反復施行するための技術、③薬剤分布の評価と維持が重要。
- 臨床試験の解釈では、どのような技術で行われたかに留意する。

1. 理論

動注化学療法は、動脈という特殊な投与経路を用いた化学療法である。その薬理学的有利性は局所薬剤濃度の上昇による効果の増強(increased local concentration without first pass effect)と注入された薬剤の全身循環への

*国立がんセンター中央病院放射線診断部
(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)

逸脱低下による副作用の軽減(first pass effect)の二点から説明されており、理論的には確立した治療法である。肝動注化学療法でもっとも頻繁に用いられる5-fluorouracil(5-FU)の場合、静注投与に比べての有利性は約40倍とされている¹⁾。

2. 技 術

上述した動注化学療法の理論的有利性を実際に示すためには、技術的に以下の3点が満たされる必要がある。

第一点は、「至適薬剤分布の確保」、すなわち投与された薬剤が肝のすべての病巣に到達し、肝以外の隣接臓器に流入しない薬剤分布の確保である。

第二点は、「至適薬剤分布による投与を反復するための技術」である。肝動脈への薬剤投与を反復するためにはカテーテルの留置が必須であり、さらに肝動脈閉塞やカテーテル移動といったトラブルなく治療を継続するための技術も必要である。カテーテル留置法については欧米と本邦で大きな相違があり、欧米では開腹下での外科的カテーテル留置が、本邦ではinterventional radiology (IVR)技術を用いた経皮的カテーテル留置^{2),3)}が標準となっている(図1)。

第三点は、「薬剤分布の評価と維持」である。肝転移病巣への血液供給にはしばしば種々の寄生動脈が関与してくる^{4)~6)}。このため、肝動注化学療法の施行中には定期的に薬剤分布の評価が必要であり、さらに必要があればこれを修正する技術も要求される。本邦では留置カテーテルからの造影下CT(CTA)による評価ならびに血管撮影手技による修正の必要性が広く認識されている(図2)。ちなみに、これらの技術の実行性については、Yamagamiらは93例に対し97%で肝動注が開始できたことを⁷⁾、

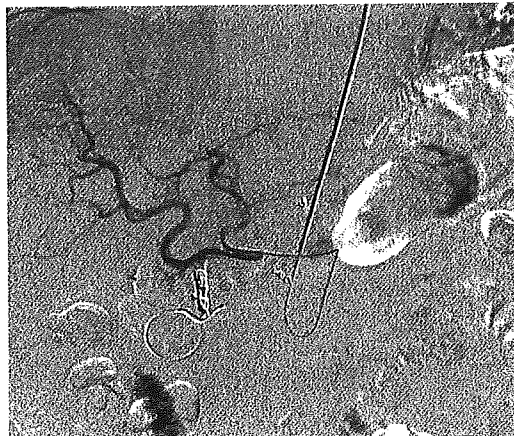


図1 至適薬剤分布を獲得するために種々の血流改変を行い経皮的に留置されたカテーテル

本邦では標準的な手法となっている。これに対し、欧米では開腹術下の留置が一般的であり、肝動注化学療法に関する欧米のエビデンスを本邦に外挿するうえで考慮しなくてはならない大きな違いの一つである。



図2 留置カテーテルからの造影CT(CTA)

肝動注化学療法の理論的有利性を実現するうえで「至適薬剤分布」を確認することはもっとも重要な点であり、本邦ではこの留置カテーテルからの造影CT(CTA)が標準的に行われている。欧米ではこのような薬剤分布の評価はほとんど行われていない。

Tanakaらは426例を対象にカテーテル留置成功率99.8%と肝動脈の1年開存率81.4%、2年開存率58.1%を³⁾、またSekiらは49例を対象に1年開存率78.4%⁸⁾を報告しており、本邦ではすでに標準化された技術と理解してよいと

思われる。

薬理的に示される肝動注化学療法の有利性は、このような技術があつて初めて成立するものであり、この点は強く認識される必要がある。また、これらの技術の良否は治療の結果にも大きく影響するため、臨床試験の結果を解釈する場合にも、「どのような技術で行われたか」に十分留意する必要がある。

II. 本邦における治療成績

この項のポイント

- 大腸癌肝転移で奏効率 50~80%, MST 16~26 カ月. 胃癌肝転移で奏効率 50~70%, MST 10~15 カ月.
- 全身化学療法との比較試験はなく、肝動注化学療法の扱いを示すエビデンスはない.

1. 大腸癌肝転移

本邦では欧米で一般に用いられていた flurodeoxy uridine (FUDR) が承認されず、また埋め込み型の持続注入ポンプの入手が困難であったため、5-FU を用いた種々の投与方法が検討された。当初は体外式ポンプを用いた持続注入が行われていたが、より簡便に施行可能な大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続肝動注化学療法 (weekly high-dose 5-FU ; WHF 肝動注療法) が Arai らにより開発され⁹⁾、以後本邦における肝動注化学療法の標準的な投与スケジュールとして用いられている。

その第 II 相試験における治療成績は、32 例において奏効率 75%、生存期間中央値 (MST) 22 カ月〔肝外病変(-)例では 25 カ月〕であった。また、続いて行われた画像上肝外病変のない 30 例を対象とした第 II 相試験では、奏効率 83%、MST 26 カ月であった¹⁰⁾。他方、133 例を対象に行われた Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group (JHAISG) による多施設共同研究では、奏効率 52%、MST 16.3 カ

月〔肝外病変(-)例では 17.9 カ月〕であった¹¹⁾。しかし、肝動注化学療法を全身化学療法との比較により評価しようとする試験は本邦では行われていない。このため、大腸癌肝転移に対し肝動注化学療法をどの時点で、どのように用いるべきかについてのエビデンスは得られていない。

2. 胃癌肝転移

胃癌肝転移を対象とした臨床試験の報告はきわめて少ない。本邦では 5-FU, epirubicin hydrochloride (EPIR), mitomycin C (MMC) の 3 剤を用いた第 II 相試験が報告されており、40 例を対象とした単一施設の試験では、奏効率 72%、MST 15 カ月 (肝外病変なし 17 カ月) が報告され¹²⁾、また 88 例を対象とする多施設共同研究では、奏効率 55.6%、MST 10.3 カ月 (肝外病変なし 15.9 カ月)¹³⁾ が報告されている。しかし、全身化学療法との比較試験はなく、大腸癌の場合と同様に、胃癌肝転移に対する肝動注化学療法の扱いを示すエビデンスはない。

III. 肝動注化学療法をめぐるエビデンスとその解釈

この項のポイント

- 施行には適切な技術が必要である.
- 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い.
- 肝外病変に対する効果はない.
- 肝外病変のない症例に対しても、1 st-line 治療とする根拠はない.

1. 1 st-line 治療としての評価

肝動注化学療法の扱いを 1 st-line 治療としての観点から全身化学療法との比較において明らかにしようとする第 III 相試験は、肝外病変のない切除不能大腸癌肝転移を対象に欧米で行わ

表 大腸癌肝転移に対する肝動注(ia)対全身化学療法(iv)の比較試験結果概要

	報告年	症例数 (ia/iv)	薬剤(ia/iv)	奏効率(%) (ia/iv)	生存期間中央値(月)(ia/iv)
City of Hope ¹⁴⁾	1985	9/6	FUDR/5-FU	55/20(p=0.2)	13.8/11.6(NS)
NCCTG ¹⁵⁾	1987	39/35	FUDR/5-FU	48/21(p=0.02)	12.6/12.5(p=0.53)
MSKCC ¹⁶⁾	1987	46/49	FUDR/FUDR	62/20(0.001)	17/12(p=0.4)
NCI ¹⁷⁾	1989	32/32	FUDR/FUDR	62/17(p<0.003)	17/12(p=0.27)
NCOG ¹⁸⁾	1990	67/76	FUDR/FUDR	42/10(p=0.0001)	16.7/16.1(NS)
France ¹⁹⁾	1992	81/82	FUDR/5-FU	49/49	15/11 : 2年生存率 23/13 % (p<0.02)
UK-HAPT ²⁰⁾	1994	51/49	FUDR/—(control)		405日/226日(p=0.03)
Germany ²²⁾	2000	57/57	FU-LV/FU-LV		18.7/17.6(NS)
UK ²³⁾	2000	41/43	FUDR+FU-LV/FU-LV		390/340日(p=0.79)
UK ²⁴⁾	2003	145/145	de Gramont		14.7/14.8(NS)

れた。その他の癌腫では行われていない。1980年代後半よりフツ化ピリミジン系薬剤を用いた全身化学療法との比較試験が7つ行われた(表)^{14)~20)}。米国で行われた5つの試験では、肝動注群は奏効率42~62%と全身化学療法群に比べ明らかに良好であったが、MSTは12.6~17カ月で全身化学療法群と有意差は認められなかった。また、仏、英の試験では、前者では2年生存率、後者ではMSTで、肝動注群が有意に良好であったが、対照群に無治療例が含まれていた、前者ではMSTに有意差がなかった、後者では対照群のMSTが7.5カ月と極端に短かったなどの問題があり、総合的には、「肝動注化学療法は全身化学療法との比較において予後延長に寄与しない」と判断された。これら7つの比較試験のメタ・アナリシスにおいても、奏効率では肝動注群が明らかに優れていたが、全身化学療法を受けた対照群との間には、生存期間で明確な有意差は認められなかった²¹⁾。

さらに、2000年代に入り3つの報告がなされた。Lorenzらの168例を対象した5-FUとcalcium folinate(leucovorin; LV)の肝動注、FUDRの肝動注、5-FUとLV静注の3群の

比較試験では、MSTは5-FU/LV肝動注群で18.7カ月、FUDR肝動注群で12.7カ月、5-FU/LV静注群で17.6カ月であり、FUDR肝動注群は有意に不良で、5-FU/LV肝動注と5-FU/LV静注とは差がなかった²²⁾。Allen-Mershらも84例を対象としたFUDR肝動注+5-FU/LV静注と5-FU/LV静注との比較試験では、肝動注の併用が予後を改善することはないと報告し²³⁾、さらにKerrらは、290例を対象にde Gramontレジメンをベースとする投与法の肝動注と静注との比較試験を行い、MSTは肝動注群14.7カ月、静注群14.8カ月で有意差はないと報告した²⁴⁾。

2. 臨床試験結果の解釈

欧米で行われた1980年代後半から現在までの10の比較試験のすべてにおいて、「肝動注化学療法が全身化学療法に比し予後を延長する」という評価は一度も下されていない。これはIaのエビデンスであり、少なくとも「肝動注化学療法を切除不能大腸癌肝転移に対する1st-lineの治療として扱うエビデンスはない」と言える。反面、これらの比較試験は肝動注化学療法の劣性を証明したのではなく、肝動注化

学療法が全身化学療法に比べ「生存期間の点で劣っている」と結論するものではない。

一方、肝転移に対する腫瘍縮小効果に限るならば、肝動注化学療法は全身化学療法に比べ明らかに優れている²¹⁾。ただし、現在標準的治療となっている infusional 5-FU に irinotecan hydrochloride (CPT-11), oxaliplatin (L-OHP) を加えた全身化学療法は当時より明らかにパワーを増しており、フッ化ピリミジン系薬剤のみを用いた肝動注化学療法が「生存期間の点で劣っていない」可能性は大きくないと考えられる。

他方、欧米におけるこれらの臨床試験については、前述した本邦で標準化されている技術面から見ると以下の3点を指摘することができる。第一点は、肝動注のためのカテーテル留置がすべて全身麻酔下の開腹術により行われている点、第二点は、薬剤分布の評価がまったく行われていない点、第三点は肝動注化学療法の実行性が低い点である。たとえば、Kerr らの試験²⁴⁾では、肝動注群の患者の37%がカテーテル留置不能や開腹術後の全身状態悪化で肝動注が開始されておらず、さらに29%では予定されていた2週間ごと6コースの治療がカテーテルトラブルのため中央値で2コースしか施行できずに静注治療に変更されている。また、カテーテル留置後の薬剤分布についての評価も行われていない。すなわち、欧米の試験における技術は本邦の状況とは大きく乖離しているといえる。

逆に、欧米²⁵⁾と本邦の試験^{9)~13)}の結果で共通しているのは、肝外病変の進展が予後を規定しているという点である。注入薬剤の全身循環への流出があるとはいえ、肝動注化学療法はあくまで肝に対する局所療法であり、「肝外病変を制御しえない」という点で肝動注化学療法に明らかな限界のあることが確認されている。

3. 現時点における肝動注化学療法の認識

以上より、消化器癌肝転移に対する肝動注化学療法は現時点で以下のように総括される。

- 1) 施行には適切な技術が必要である。
- 2) 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い。
- 3) 肝外病変に対する効果はない。
- 4) 肝外病変のない症例に対しても、1st-line 治療とする根拠はない。

IV. 肝動注化学療法の扱い

この項のポイント

- 全身化学療法で対処困難な場合は許容される。
- 肝転移が切迫している場合、主たる病巣の場合は許容される可能性があるが、十分なI.C.が必要。

臨床試験で得られたエビデンスに基づくかぎり、消化器癌肝転移症例に対し肝動注化学療法の採用が許容される状況はかなり限られている。しかし、臨床現場で常に臨床試験の結果をそのまま外挿できるわけでもない。そこで、上述した肝動注化学療法の認識に基づき、肝動注化学療法の扱いに関わる具体的な状況を列挙する。

1. 肝転移が予後規定因子で、かつ全身化学療法が無効の場合

肝動注化学療法の採用がもっとも正当化されるのがこの状況である。ただし、「全身化学療法が無効」と判断するためには、少なくとも大腸癌の場合には本邦で可能な5-FU系薬剤ならびにCPT-11による治療が前提とされるべきである。また、胃癌の場合にも5-FU系薬剤、cisplatin (CDDP), CPT-11, Taxan系薬剤など、現時点で標準的治療に近いと考えられる治療が前提とされるべきである。なお、「無効」でなくとも、肝転移機能低下、骨髄抑制などにより標準的全身化学療法の施行が「困

難」な場合も同様と考えられる。また、このような状況下においては、肝外病変の有無は肝動注化学療法の採用に影響しない。

2. 肝転移が切迫した予後規定因子の場合

前述のごとく、肝外病変がなく肝転移のみの場合であっても、肝動注化学療法を1st-line治療とするエビデンスはない。反面、肝転移の程度が重度で、切迫した予後規定因子となっている症例のみを対象とした臨床試験があるわけでもない。このため、「肝転移に対する腫瘍縮小効果が全身化学療法に比べ高い」ことを根拠に、このような症例に肝動注化学療法を1st-line治療として行うことは許容される可能性がある。ただし、肝転移に対する腫瘍縮小効果が低いとはいえ、全身化学療法によっても肝転移が制御できる可能性はあるわけであり、エビデンスのない選択としての十分な説明と同意のうえで行うべきである。なお、この場合にも、肝外病変の有無は判断に影響しない。

3. 肝外病変の有無を問わず肝転移が主たる病巣の場合

肝転移が主たる病巣の症例に対し、肝転移ならびに肝外病変をともに制御しようとする観点から全身化学療法との併用で肝動注化学療法を行うことは許容される可能性がある。ただし、実際的な投与方法やその安全性、効果は確認されていない。このため、あくまで臨床試験、あるいはこれに準ずる試験的な治療として、十分な説明と同意の下に行われるべきである。

4. 肝転移が予後規定因子あるいは主たる病巣でない場合

肝転移に対する局所療法を支持する根拠は皆無であり、肝動注化学療法の適応とはならない。

V. 実臨床において考慮すべき事項

この項のポイント

- 臨床現場では、確かな技術、画像診断の不確実性の認識、予後規定因子・肝転移の重症度の判断に注意を払うべきである。

実際の臨床現場で肝動注化学療法の適応を判断するうえでは、以下の点に注意を払うべきである。

1. 適切な技術で施行できるか否か

肝動注化学療法の技術は本邦ではほぼ標準化されているが、未だすべての施設で均質に行える状況ではない。よって、単なる病態としての適応だけでなく、当該施設にこれを行う技術があるか否かを慎重に見極める必要がある。この場合、カテーテル留置手技だけではなく、治療開始後の薬剤分布評価の体制が備わっているかも重要である。

2. 画像診断の不確実性

肝外病変の評価は通常画像診断で行われるが、部位ならびに活用する画像診断法によりその精度は著しく異なる。検出不可能な病変が存在している可能性があるという画像診断法の不確実性は常に認識されるべきである²⁶⁾。

3. 予後規定因子、肝転移重症度についての判断

肝動注化学療法の適応判断には重要な規準であるが、ともに明確な判断規準がなく、また、これらを考慮した臨床試験もない。このため、現時点では経験的な判断に頼らざるをえないが、くれぐれも独善的な判断に陥らぬよう、協議して判断する姿勢が必要と思われる。

おわりに

近年の消化器癌に対する全身的薬物療法の進歩には目を見張るものがある。しかし、乳癌、肺癌などの癌腫ではすでに種々の病態や進展形式に合わせた治療法が検討されているのと比べれば、消化器癌では未だ対象全体を「転移再発」といったまとめ方で捉え、標準的治療が確立、あるいは確立されつつあるにすぎない。すなわち、「肝転移」という特殊な病態についての治療法を論じる以前の段階であり、この特殊な病態に対する治療法である肝動注化学療法について結論するのは、時期尚早なのかもしれない。

「古い治療法」である肝動注化学療法の評価が時期尚早というのは奇異な印象を受けるかもしれないが、あくまでこの治療法は「薬剤の特殊な投与方法」である。全身的薬物療法の進歩により肝転移を特別扱いする必要のない状況が実現すればなんらこの治療に固執する必要はないが、逆に、全身的薬物療法が進歩した後にも肝転移が問題として残るようであれば、そこで改めてこの「薬剤の特殊な投与方法」を検討すればよいのではないと思われる。よって、肝動注化学療法は現時点では基本的にきわめて控えめに、眼前の肝転移症例に対し、ほかに適切な治療法がない場合の最終兵器の一つとして位置づけておくのが妥当であろう。

文 献

- 1) Collins, J. : Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J. Clin. Oncol.* 2 ; 498-504, 1984
- 2) Arai, Y., Inaba, Y. and Takeuchi, Y. : Interventional techniques for hepatic arterial infusion chemotherapy. Wilfrido, R., Castaneda-Zuniga(eds.) : *Interventional Radiology*. Williams & Wilkins Pub., Baltimore, 192-205, 1997
- 3) Tanaka, T., Arai, Y., Inaba, Y., et al. : Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 14 ; 63-68, 2003
- 4) Seki, H., Kimura, M., Kamura, T., et al. : Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy : value of CT arteriography using an implantable port system. *Comput. Assist. Tomogr.* 20 ; 343-348, 1996
- 5) Seki, H., Kimura, M., Yoshimura, N., et al. : Development of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur. Radiol.* 8 ; 1613-1618, 1998
- 6) Takeuchi, Y., Arai, Y., Inaba, Y., et al. : Extrahepatic arterial supply to the liver : observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery. *Radiology* 209 ; 121-128, 1998
- 7) Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., et al. : Using n-butyl cyanoacrylate and the fixed-catheter-tip technique in percutaneous implantation of a port-catheter system in patients undergoing repeated hepatic arterial chemotherapy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 179 ; 1611-1617, 2002
- 8) Seki, H., Kimura, M., Yoshimura, N., et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port : assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. *Clin. Radiol.* 54 ; 221-227, 1999
- 9) Arai, Y., Inaba, Y., Takeuchi, Y., et al. : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 40 ; 526-530, 1997
- 10) Arai, Y., Inaba, Y., Matsueda, K., et al. : Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5-FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions. *Proc. ASCO* 17 ; 285 a, 1998

- 11) 熊田 卓, 荒井保明, 伊藤和樹, 他: 大腸癌肝転移に対する大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続動注療法—多施設共同研究—JHAISG (Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group). 日本癌治療学会誌 28 ; 1449, 1993
- 12) Arai, Y., Sone, Y., Tohyama, N., et al. : Hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from gastric cancer. Proc. ASCO 11 ; 176, 1992
- 13) Kumada, T., Arai, Y., Itoh, K., et al. : Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. Oncology 57 ; 216-223, 1999
- 14) Kemeny, M. M., Goldberg, D. A., Browning, S., et al. : Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. Cancer 55 ; 1265-1270, 1985
- 15) Chang, A. E., Schneider, P. D., Sugarbaker, P. H., et al. : A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. Ann. Surg. 206 ; 685-693, 1987
- 16) Kemeny, N., Daly, J., Reichman, B., et al. : Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. Ann. Intern. Med. 107 ; 459-465, 1987
- 17) Hohn, D. C., Stagg, R. J., Friedman, M. A., et al. : A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver : the Northern California Oncology Group trial. J. Clin. Oncol. 7 ; 1646-1654, 1989
- 18) Martin, J. K., O'Connell, M. J., Wieand, H. S., et al. : Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. Arch. Surg. 125 ; 1022-1027, 1990
- 19) Rougier, P., Laplanche, A., Huguier, M., et al. : Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : long-term results of a prospective randomized trial. J. Clin. Oncol. 10 ; 1112-1118, 1992
- 20) Allen-Mersh, T. G., Earlam, S., Fordy, C., et al. : Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet 344 ; 1255-1260, 1994
- 21) Meta-Analysis Group in Cancer : Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. J. Natl. Cancer. Inst. 88 ; 252-258, 1996
- 22) Lorenz, M. and Muller, H. H. : Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J. Clin. Oncol. 18 ; 243-254, 2000
- 23) Allen-Mersh, T. G., Glover, C., Fordy, C., et al. : Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. Eur. J. Surg. Oncol. 26 ; 468-473, 2000
- 24) Kerr, D. J., McArdle, C. S., Ledermann, J., et al. : Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : a multicentre randomised trial. Lancet 361 ; 368-373, 2003
- 25) Begos, D. G. and Ballantyne, G. H. : Regional chemotherapy for colorectal liver metastases : thirty years without patient benefit. J. Surg. Oncol. 56 ; 139-144, 1994
- 26) 松枝 清, 稲葉吉隆, 荒井保明 : 肝転移症例における肝外病変の診断. 消化器画像 1 ; 533-539, 1999

Summary

Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Liver Metastasis from Gastrointestinal Cancer

Yasuaki Arai*

Hepatic arterial infusion chemotherapy has been recognized as a hopeful therapeutic strategy for liver metastasis treatment in periods of underpowered systemic chemotherapy. However, clinical trials have failed to show survival benefits of hepatic arterial infusion chemotherapy. Thus, in a period when systemic chemotherapy is showing significant advances, the use of hepatic arterial infusion chemotherapy should be limited to uncontrolled liver metastasis by systemic chemotherapy and to special situations where it can be used due to evidence obtained from clinical studies. On the other hand, the results of clinical studies must be considered based on a deep understanding of tech-

niques for hepatic arterial infusion chemotherapy. If advances in systemic chemotherapy fail to control liver metastasis, a reappraisal of hepatic arterial infusion chemotherapy may be required.

Key words : liver metastasis, hepatic arterial infusion chemotherapy, colorectal cancer, gastric cancer

**Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

新薬も含め実地臨床に必要なup-to-dateの知識を解説

2004年3月刊


消化器がん化学療法 2004

編集：市倉 隆 A5判 約250頁 【本体価格】4,200円送料340円

序文より

消化管原発の悪性リンパ腫では従来外科手術が選択されることが多かったが、近年では化学療法あるいは化学療法+放射線照射が標準治療になりつつある。食道癌でも放射線化学療法により外科切除にも匹敵する遠隔成績が得られたとの報告以来、にわかに同治療が注目を集め、ガイドラインにも通常行われている治療として記載記されている。

ホームページアドレス：<http://www.nmckk.co.jp>

 日本メディカルセンター

〒101-0051東京都千代田区神田神保町1-64 ☎03(3291)3901(代) FAX03(3291)3904

4

大腸癌肝転移に対する
肝動注化学療法的位置づけ

荒井 保明

はじめに

肝転移は進行・再発大腸癌症例の予後を規定する重要な要因の一つである。肝動注化学療法はこの肝転移に対する治療法として、全身化学療法に比べ大きな可能性をもつと期待されてきた。しかし、これは5-fluorouracil (5-FU) 以外に有効な薬剤のない時代における期待であり、irinotecan (CPT-11) や oxaliplatin (L-OHP), さらに分子標的治療薬などの出現により全身的薬物療法が著しく進歩している現在、その扱いもこのような状況の変化に対応して柔軟に変化させていく必要がある。

本稿では、種々の臨床試験で得られたエビデンス、ならびにこれらのエビデンスを解釈するうえで必要なこの治療のもつ特殊性を解説し、そのうえで激動しつつある大腸癌治療における肝動注化学療法の扱いを述べる。

I 肝動注化学療法の理論と技術

動注化学療法の薬理学的有利性については、局所薬剤濃度の上昇による効果の増強 (increased local concentration without first pass effect) と注入された薬剤の全身循環への逸脱低下による副作用の軽減 (first pass effect)

の二点から説明されており、5-FU における経動脈的投与の有利性は静注投与の場合の約40倍とされている¹⁾。一方、実際の臨床において、この理論的な有利性を発現させるためには、技術的問題として以下の三点が必要となる。

第一点は、「至適薬剤分布の確保」である。標的とする腫瘍に薬剤が確実に分布することはこの治療が効果を上げるうえで必須であるが、他方、高濃度の薬剤が肝以外の隣接臓器に流入すれば重篤な合併症を惹起するため、これを避けることも必要である。この両者を満足する「至適薬剤分布の確保」、すなわち投与された薬剤が肝のすべての病巣に到達し、肝以外の隣接臓器に流入しないことはきわめて重要な条件である。

第二点は、「至適薬剤分布による投与を反復施行するための技術」である。肝動脈に薬剤投与を繰り返すためにはカテーテルの留置が必須であるが、その手法については欧米と本邦で大きな相違があり、欧米では開腹下での外科的カテーテル挿入留置が、本邦ではIVR技術を用いた経皮的カテーテル留置^{2),3)}が標準となっている。

第三点は、「薬剤分布の評価と維持」である。肝転移病巣への動脈血供給は肝動脈のみからと誤解されがちであるが、実際には肝動脈以外に肝周囲の血管から種々の寄生動脈が動脈血を供

給することが知られており^{4)~6)}, さらには治療の継続に伴いこれら寄生動脈の関与も変化する。このため、肝動注化学療法の施行にあたっては定期的に薬剤分布を評価し、必要があればこれを修正する技術が要求され、本邦では留置カテーテルからの造影下CT (CTA) による評価ならびに血管撮影手技による修正の必要性が広く認識されている。

薬理的理論から示される肝動注化学療法の有利性は、あくまでこのような技術的裏づけのもとに成立するものであり、肝動注化学療法の位置づけを考えるうえで、これら肝動注化学療法における技術の重要性を十分に理解して臨む必要がある。

II 臨床試験における結果

1. 欧米の臨床試験

1980年代後半から、肝外病変のない切除不能大腸癌肝転移症例を対象にフッ化ピリミジン系薬剤を用いた全身化学療法との比較試験七つ^{7)~13)}が報告された(表 I-4-1)。

米国で行われた五つの試験では、肝転移に対する奏効率42~62%と肝動注群が明らかに良好であったが、生存期間中央値(MST)は12.8~17カ月であり、全身化学療法群と有意差は認められなかった。仏、英で行われた比較試験では、肝動注群のMSTは前者が15カ月、後者が13.5カ月であり、前者では2年生存率で、後者ではMSTで、肝動注群が対照群に比べ有意に良好であると報告されたが、ともに対照群に無治療例が含まれており、仏の試験ではMSTに有意差がなかったこと、英の試験では対照群のMSTが7.5カ月とあまりに短かったことなどから、総合的には「肝動注は全身化学療法との比較において予後延長に寄与しない」と判断される結果となった。これら七つの比較試験については、メタ・アナリシスも行われたが、奏効率は肝動注群が明らかに優れていることが立証されたが、全身化学療法を受けた対照群との生存期間には有意差は認められなかった¹⁴⁾。

2000年代に入り、再び三つの報告がなされた。Lorenzらの168例を対象とした5-FUと

表 I-4-1 大腸癌肝転移に対する肝動注 (ia) 対全身化学療法 (iv) の比較試験結果概要

	報告年	症例数 (ia/iv)	薬剤 (ia/iv)	奏効率 (%) (ia/iv)	生存期間中央値 (月) (ia/iv)
City of Hope ⁷⁾	1985	9/6	FUDR/5-FU	55/20 (0.2)	13.8/11.6 (NS)
NCCTG ⁸⁾	1987	39/35	FUDR/5-FU	48/21 (0.02)	12.6/12.5 (0.53)
MSKCC ⁹⁾	1987	46/49	FUDR/FUDR	62/20 (0.001)	17/12 (0.4)
NCI ¹⁰⁾	1989	32/32	FUDR/FUDR	62/17 (<0.003)	17/12 (0.27)
NCOG ¹¹⁾	1990	67/76	FUDR/FUDR	42/10 (0.0001)	16.7/16.1 (NS)
France ¹²⁾	1992	81/82	FUDR/5-FU	49/49	15/11 : 2年生存率 23/13% (<0.02)
UK-HAPT ¹³⁾	1994	51/49	FUDR/- (control)		405日/226日 (0.03)
Germany ¹⁵⁾	2000	57/57	FU-LV/FU-LV		18.7/17.6 (NS)
UK ¹⁶⁾	2000	41/43	FUDR+FU-LV/ FU-LV		390/340日 (0.79)
UK ¹⁷⁾	2003	145/145	de Gramont		14.7/14.8 (NS)

leucovolin (LV) の肝動注, fluorodeoxyuridine (FUdR) の肝動注, 5-FU と LV の静注 3 群の比較試験では, MST は 5-FU/LV 肝動注群で 18.7 カ月, FUdR 肝動注群で 12.7 カ月, 5-FU/LV 静注群で 17.6 カ月であり, FUdR 肝動注群は有意に不良で, 5-FU/LV 肝動注と 5-FU/LV 静注とは差がなかった¹⁵⁾. Allen-Mersh らも 84 例を対象とした FUdR 肝動注+5-FU/LV 静注と 5-FU/LV 静注との比較試験において, 肝動注の併用が予後を改善することはないと報告し¹⁶⁾, さらに Kerr らは, 290 例を対象に 5-FU/LV を初めに急速注入後, 5-FU を 2 日間かけて持続注入するいわゆる de Gramont レジメンをベースとする投与法の肝動注と静注との比較試験を行い, MST は肝動注群で 14.7 カ月, 静注群で 14.8 カ月であり有意差はないと報告した¹⁷⁾.

2. 本邦の臨床試験

全身化学療法との比較試験により大腸癌肝転移に対する 1st-line の治療法としての肝動注化学療法を評価しようとする試験は本邦では行われていない。本邦では FUdR が承認されず, また欧米で用いられていた埋め込み型の持続注入ポンプの入手が困難であったため, 5-FU の間欠的な投与法が検討され, Arai らにより大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続肝動注化学療法 (Weekly High-dose 5-FU: WHF 肝動注療法) が開発され¹⁸⁾, 現在まで本邦における肝動注化学療法の標準的な投与スケジュールとして用いられている。

その治療成績は, あくまで第 II 相試験としての結果であるが, 肝転移が予後規定因子と判断された肝外病変を有す 11 例を含む 32 例において, 奏効率 75%, MST 22 カ月 (肝外病変 (-) 例では 25 カ月) であった。続いて行われた画像上肝外病変のない 30 例を対象とした第 II 相試験では, 奏効率 83%, MST 26 カ月であった¹⁹⁾。他方, 肝外病変 (+) 例を含む 133

例を対象に行われた Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group (JHAISG) による多施設共同研究では, 奏効率 52%, MST 16.3 カ月 (肝外病変 (-) 例では 17.9 カ月) であった²⁰⁾。

このように, 本邦の試験では, 上述の欧米の比較試験の動注化学療法の成績に比べかなり良好な結果が示されたが, いずれも第 II 相試験であり全身化学療法との比較試験が行われていないため, 肝動注化学療法の扱いを示すエビデンスは得られていない。

III 臨床試験の結果に対する解釈

1. エビデンスとしての重み

欧米で行われた 1980 年代後半から現在までの 10 の比較試験のすべてにおいて, 「肝動注は全身化学療法との比較において予後延長に寄与する」という評価は一度も下されていない。これは Ia のエビデンスであり, 少なくとも「肝動注化学療法を切除不能大腸癌肝転移に対する 1st-line の治療として扱うエビデンスはない」と言える。

一方, 肝転移に対する腫瘍縮小効果に限るならば, 肝動注化学療法は全身化学療法に比べ優れていることが確認されている¹⁴⁾。

また, 個々の比較試験は肝動注化学療法の劣性を証明したものではないため, 肝動注化学療法が全身化学療法に比べ「生存期間の点で劣っている」と結論するものでもない。しかし, これらの試験における対照群の全身化学療法が, フッ化ピリミジン系薬剤の単独あるいはこれにロイコボリンを加えたものであり, MST が 12~16 カ月であった点を考慮すれば, infusional 5-FU をベースとし CPT-11 や L-OHP を加えることにより奏効率が 50% 近く, MST が 20 カ月前後に達している最近の全身化学療法に比べ, 生存期間において肝動注化学療法が劣っていない可能性はより少なくなっ

いると考えられる。

2. 技術面からみたエビデンスとしての問題点

他方、欧米におけるこれらの臨床試験については、前述した肝動注化学療法の特長から以下の3点を指摘することができる。第一点は、肝動注のためのカテーテル留置がすべて全身麻酔下の開腹術により行われている点、第二点は、薬剤分布の評価がまったく行われていない点、第三点は治療継続期間の短い点である。

たとえば、Kerrらの試験¹⁷⁾では、肝動注群の患者の37%がカテーテル留置不能や開腹術後の全身状態悪化で肝動注が開始されておらず、さらに29%では予定されていた2週間毎6コースの治療がカテーテルトラブルのため中央値で2コースしか施行できずに静注治療に変更されている。また、カテーテル留置後の薬剤分布についての評価も行われていない。これに対し、本邦で独自の発展を遂げた肝動注化学療法のための経皮的技術の場合、実行性についてはYamagamiらは93例に対し97%で肝動注を開始できたことを²¹⁾、Tanakaらは426例を対象にカテーテル留置成功率99.8%と肝動脈の1年開存率81.4%、2年開存率58.1%³⁾を、またSekiらは49例を対象に1年開存率78.4%²²⁾を報告している。すなわち、肝動注化学療法に必須のカテーテル留置手技の実行性については欧米と本邦の間に大きな乖離が存在している。加えて、本邦では薬剤分布についても入念な評価と修正の技術が一般化しているため、欧米の臨床試験における動注化学療法の成績を懐疑的に見る傾向が生じている。

3. 肝動注化学療法の限界

欧米²³⁾ならびに本邦の臨床試験^{19),20)}において共通しているのは、肝外病変の進展が予後を規定しているという点である。注入薬剤の全身循環への流出があるとはいえ、肝動注化学療法があくまで肝に対する局所療法であり、「肝外

病変を制御しえない」という点で肝動注化学療法に明らかな限界のあることが確認されている。

以上より、臨床試験で示された結果ならびに肝動注化学療法の特長を考慮した臨床試験結果に対する上述の解釈に基づけば、現時点における肝動注化学療法は以下のように総括される。

- 1) 施行には適切な技術が必要である。
- 2) 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い。
- 3) 肝外病変に対する効果はない。
- 4) 肝外病変のない症例に対しても、1st-line治療とする根拠はない。

IV. 肝動注化学療法の位置づけ

臨床試験で得られたエビデンスに基づくかぎり、大腸癌肝転移症例に対する肝動注化学療法の採用が許容される場面はきわめて限られている。しかし、実際には臨床試験における対象から逸脱するような、あるいは臨床試験の結果をそのまま外挿できないような状況も少なくない。そこで、可能なかぎり上述した臨床試験の結果に対する解釈に基づき、実臨床における肝動注化学療法の扱いが考慮される具体的な状況を列挙する。

1. 肝転移が予後規定因子で、かつ全身化学療法が無効の場合

肝動注化学療法を支持するエビデンスが示されていない現在、肝動注化学療法の採用がもつとも正当化されるのがこの状況である。全身化学療法が大きく進歩したとはいえ、その効果にも限界がある以上、この状況が生じる頻度は少なくない。ただし、「全身化学療法が無効」と判断するためには、少なくとも本邦で可能なinfusional 5-FUあるいは5-FU系薬剤による十分な治療とCPT-11による治療が前提とされるべきであろう。

なお、「無効」とは言えないまでも、肝転移による肝機能上昇などにより、これらの標準的全身化学療法の施行が困難な場合もこれに該当すると考えられ、肝動注化学療法の採用は許容されると考えられる。また、この状況下においては、肝外病変の有無は肝動注化学療法の採用に影響しないと考えられる。

2. 肝転移が切迫した予後規定因子の場合

前述のごとく、肝外病変がなく肝転移のみの場合であっても、肝動注化学療法を1st-line治療とするエビデンスはない。しかし、肝転移の程度が重度で、予後規定因子としての肝転移が切迫した状況にある症例を対象とした臨床試験があるわけではない。このため、「肝転移に対する腫瘍縮小効果が全身化学療法に比べ高い」ことを根拠に、このような症例に対し肝動注化学療法を1st-line治療として行うことは許容される可能性がある。この場合の肝動注化学療法は、肝転移に対する緊急避難的治療としての採用であり、肝外病変の有無は判断に影響しない。

ただし、肝転移に対する腫瘍縮小効果が低いとはいえ、全身化学療法によっても肝転移が制御される可能性はあるわけであり、エビデンスのない選択としての十分な説明と同意のうえで行うべきである。

3. 肝外病変の有無を問わず肝転移が主たる病巣の場合

肝転移が主たる病巣の症例に対し、肝転移ならびに肝外病変をともに制御しようとする観点から全身化学療法との併用で肝動注化学療法を採用することは、許容されるかもしれない。

ただし、実際的な投与方法やその安全性、効果は確認されていない。このため、あくまで臨床試験、あるいはこれに準ずる試験的な治療として、十分な説明と同意の下に行われるべきである。

4. 肝転移が予後規定因子あるいは主たる病巣でない場合

肝転移に対する局所療法を支持する根拠は皆無であり、肝動注化学療法の適応とはならない。

V 考慮すべき事項

肝動注化学療法の適応を判断するうえでは、以下の点に注意を払うべきである。

1. 適切な技術で施行できるか否か

肝動注化学療法に必須の種々の技術は、本邦ではかなり普及しているが、なお特殊なものであり、治療として活用する場合にはかなりの完成度が要求される。不十分な技術で行われた場合には、きわめて重篤な合併症を惹起する可能性があり、単なる病態としての適応だけでなく、当該施設にこれを行う技術があるか否かを慎重に見極める必要がある。この場合、単なるカテーテル留置手技だけではなく、治療開始後の薬剤分布評価の体制が備わっているかも重要な点である。

2. 画像診断の不確実性

肝動注化学療法の適応を考えるうえで重要な肝外病変の評価は、通常画像診断で行われるが、部位ならびに活用する画像診断の種類によりその精度は著しく異なる。よって、原疾患の組織型や進行度、臨床経過などを含む、総合的な観点から判断する必要がある。いかなる画像診断法を用いても、検出不可能な微小病変が存在している可能性は常にあることを認識して臨む必要がある²⁴⁾。

3. 予後規定因子、肝転移重症度についての判断

肝動注化学療法の適応の判断にしばしば用いられる規準であるが、どの病巣が予後規定因子であるのか、あるいはどの程度の肝転移が切迫

した予後規定因子であるのかについては、明確な判断規準がなく、また、これを用いた臨床試験もない。将来的にはなんらかの規準の設定やこれによる評価が望まれるが、現時点では経験的な判断に頼らざるをえない。くれぐれも、独善的な判断に陥らぬよう、協議して判断する姿勢が必要と思われる。

おわりに

かつて全身化学療法の効果ที่ไม่十分な時代に脚光を浴びたことのある肝動注化学療法であるが、現在は全体的薬物療法が跳躍している時代である。よって、肝動注化学療法は基本的にきわめて控えめに、ほかの方法がない場合の治療法の一つとして位置づけるのが妥当であろう。しかし、全体的薬物療法も到底治癒が期待できるわけではなく、自ずとその効果には限界がある。全体的薬物療法の評価が一定のレベルに達した段階で、もし必要があれば、その残された領域における肝動注化学療法の役割を改めて検討すればよいと思われる。

文献

- 1) Collins J: Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984; 2: 498-504
- 2) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y: Interventional Techniques for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. Wilfrido R Castaneda-Zuniga (ed): *INTERVENTIONAL RADIOLOGY*. 1997, Williams & Wilkins Pub, Baltimore, p. 192-205
- 3) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al: Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 63-68
- 4) Seki H, Kimura M, Kamura T, et al: Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy: value of CT arteriography using an implantable port system. *Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 343-348
- 5) Seki H, Kimura M, Yoshimura N, et al: Development of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur Radiol* 1998; 8: 1613-1618
- 6) Takeuchi Y, Arai Y, Inaba Y, et al: Extrahepatic arterial supply to the liver: observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery. *Radiology* 1998; 209: 121-128
- 7) Kemeny MM, Goldberg DA, Browning S, et al: Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. *Cancer* 1985; 55: 1265-1270
- 8) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693
- 9) Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465
- 10) Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al: A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646-1654
- 11) Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125: 1022-1027
- 12) Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1112-1118
- 13) Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, et al: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1255-1260
- 14) Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-258
- 15) Lorenz M, Muller HH: Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin ad-