

把握できるから遅らせる必要はない, ③3ヵ月遅らせることで肝転移巣からの二次転移の危険性がある, ④多発肝転移に対し3ヵ月遅らせることで肝切の時期を逃すなどである。

異時切除を行う理由は, ①肝転移状況の精査, ②肝外転移の精査, ③肝切除を同時に行うことによる死亡率や合併症率が高い, ④同時に行うと微小転移を診断できないことがあるので隠れた転移巣が明らかになるまで待って肝切除を行う, というものである。また, 最大径2 cm以下の小さな病変では他に検査で描出できない微小病変が隠れていることがあるので, 3ヵ月待って新しい病変の出現を待って一括して切除し, 一方最大径5 cm以上のものや肝静脈, 下大静脈, 肝門に近いものは切除の機会を逃さず直に手術する意見もある<sup>11)</sup>。また安野ら<sup>11)</sup>は, 1年以内の再発例も3ヵ月間経過観察をすすとしている。

Capussottiら<sup>12)</sup>は予後不良因子(男, 原発巣リンパ節転移3個以上, 隣接臓器浸潤)を有する症例ではneoadjuvant chemotherapyを行い, 肝転移の進展がない症例に肝切除を行うとしている。

原発巣切除は肝転移巣切除に先行して, あるいは同時に行われるのが一般的であるが, Menthaら<sup>13)</sup>は多発肝転移や大きな肝転移では原発巣手術後に肝転移巣が進展する危険性があるので, 大腸癌の狭窄症状がない症例ではまずneoadjuvant chemotherapyを行い, 6コース(肝転移奏効例では3コース)後にまず肝切除を行い, その3~8週後に原発巣の手術を行う方法を提唱している。

#### 4. 肝転移個数と大きさから見た適応

一般に単発例は多発例よりも予後が良く, 転移個数の多いものはそれ以下のものと比べて予後は不良である。Sassonら<sup>14)</sup>は転移個数が多いものでは切除断端距離を十分に取れないことが予後不良の理由ではないかと推測している。一方, 転移個数と予後とは関係ないとする報告も少なくない。

肝転移巣最大径は3 cmごと, 4 cmで分類するもの, 5 cmで分けるものなど幾つかの分類があり, 小さいものの予後が良いとされるが, 切除断端の距離(tw)を十分にとって切除すれば予後には関係ないとする報告もある。

#### 5. 切除断端距離(tw)

切除断端に癌が露出しているものの予後は不良である。さらに, 切除断端が陰性でもtwが $\geq 10$  mm以下の症例の予後は不良とされ, twを10 mm以上取することは肝切除時の主要な目標であった。

一方, 肝転移巣周辺の衛星病変の頻度は少なく<sup>15)16)</sup>, 存在する範囲も転移巣からわずかの距離であり, 肝切除前の転移存在診断が確実に行えるようになった現在では断端(-)であれば切除距離には関係しないとする報告も多い<sup>17)~19)</sup>。

#### 6. 肝切除術式

肝切除術式は局所切除, 区域切除, 葉切除, 拡大葉切除(3区域切除)などが行われ, 大きく分けて, 解剖学的肝系統切除と非解剖学的肝局所切除とに分類される。基本術式が解剖学的系統切除か非解剖学的部分切除かについては解決していない。

系統切除派の意見は, 3 cm以上の転移巣では衛星病変や肝転移進展因子が高頻度に出現するが, 系統切除はこれらを一括して切除できて予後が良いとするものである。

部分切除派の意見は, 肝転移巣では非連続性進展の頻度は低いので, 術中超音波検査を行って断端(-)あるいはsurgical marginを十分にとって局所切除を行えば局所切除で良く, 残肝量を多くして再肝切除に備えるというものである。さらに部分切除の予後は系統切除と差はない, 合併症が系統切除と比べて少ないと主張している。ただし局所切除症例は小さな転移巣が選ばれるというselection biasを考慮しなくてはならない。

#### 7. 肝所属リンパ節郭清

肝門部リンパ節転移は他部位へ転移している

signal であるとされその予後は不良で、1988年に US Registry of Hepatic metastases が肉眼的リンパ節転移(859例中24例)を切除して5生例が1例のみだったこと(Elias ら<sup>20)</sup>より引用)から肝門リンパ節転移例は手術適応外とすることが世界的な consensus となった。

Elias ら<sup>20)</sup>は最近の報告から肝所属リンパ節の転移率1~7%, 転移切除例の5生率0~27%, 系統的 en bloc リンパ節郭清を行った場合の転移率13~25%, 5生率0~42%とまとめている。また Rodgers ら<sup>21)</sup>は15報告例から145例の肝門部リンパ節転移陽性例を集積し、その5年生存率は5%であると報告した。Kato ら<sup>4)</sup>の報告では転移陽性18例の5生率は12.5%である。転移陽性例の5生率は低いものの肝門部リンパ節郭清を行うことで生存期間が延長するという報告も多い。Sakaguchi ら<sup>22)</sup>は初回手術のリンパ節転移陽性例の予後は悪いが、再肝切除時に肝門部リンパ節に転移がある例では郭清効果があるとしている。

Jaeck ら<sup>23)</sup>は160例に郭清を行い17例のリンパ節転移を Area 1(肝十二指腸靱帯・膈後部)と Area 2(総肝動脈・腹腔動脈転移)に分け、Area 1の転移例(8例)の3生率38%に対して Area 2の転移例(9例)では1年以上生存例がなかった。

郭清範囲について、Elias ら<sup>24)</sup>は100例の肉眼的に転移陰性と判断したもののうち14例が顕微鏡的に転移陽性であり、肝門部~腹腔動脈まであらゆる部位に転移していたと報告しており、Kane ら<sup>25)</sup>は isosulfan blue dye を腫瘍周囲に注入して注入前に判らなかつたリンパ節の染色を7例中3例(全例転移なし)に認めた。転移リンパ節が必ずしも腫大しているわけではないので郭清する以上は Jaeck の言う Areal・2の系統的郭清を行うべきと考えられる。

転移の有無に関係なく郭清例と非郭清例の生存率を比べると両者間に差はなく<sup>4)</sup>、予防的肝門部リンパ節郭清の意義についての評価は定まっていない。山本ら<sup>26)</sup>はリンパ節転移例の予後は不良であり、予防的郭清は残肝再発が多い大腸癌肝転移では(再肝切除が行いにくくなり)むしろ弊害が多

いと述べている。Jaeck ら<sup>23)</sup>は全例に routine に行うのではなく、リンパ節転移の危険性が高い転移個数3個以上、転移巣が segment 4 および5に存在するもの、低分化腺癌例に行うとしている。

## 8. 補助療法

肝切除後の再発は残肝再発が最も多く次いで肺転移再発が多い。したがって、肝切除後の残肝再発と、肺転移を主とした他臓器転移の予防が重要となる。肝切除後の補助療法は主に残肝再発の予防を目的として5-FUを主体とした肝動注療法が行われてきたが、肝局所再発は抑えるものの全身転移が押さえることができず、補助療法を行わなかったものと生存率は変わらず有効性は確立していない。そこで肝動注と全身化学療法の併用が試みられているが、まだ長期経過例で有用性を示す報告はない。厚生労働省の第三次対がん総合戦略事業・がん臨床研究事業(H16-032)では、肝切除後の補助療法として現在進行大腸癌に対して最も有効とされる5-FU/leucovorin/oxaliplatin併用療法(mFOLFOX6)の有効性を検証する比較試験を開始した。

## 9. 切除不能肝転移例の対応

### 1) Neoadjuvant chemotherapy

Bismuth ら<sup>27)</sup>は5FU/folinic acid/oxaliplatin併用療法を切除不能53例に行い、腫瘍の縮小を待って局所的に根治切除が可能となった時点で肝切除を行った。46例は肉眼的根治切除が行え、7例は非治癒切除となったので門脈塞栓術により残肝の増大を図り化学療法を続けて第2期切除を行った結果5生率は40%、残肝再発66%、肝外再発47%と報告した。

これ以後、腫瘍が大きい、多発肝転移、転移場所が悪いなどの理由で切除不能となった症例に対して neoadjuvant chemotherapy を行い、腫瘍の縮小が得られたものに切除を行った多くの報告がある。Neoadjuvant chemotherapy による肝転移の切除率は腫瘍縮小率に相関し、完全切除率

は3.4~47%である<sup>28)29)</sup>。肝動注療法は全身化学療法と比べて延命効果では変わりはないが、腫瘍縮小率が高いので neoadjuvant として有効である<sup>30)</sup>。全身化学療法と肝動注療法の併用の報告も多い。最近の報告では、全身化学療法に用いられる薬剤は 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, CRT-11, gefitinib などであり<sup>28)29)</sup>、肝動注では FUDR/dexamethason<sup>31)</sup>、mitomycin C<sup>32)</sup>、CDDP<sup>33)</sup> などである。Neoadjuvant chemotherapy 後に肝切除可能となった症例でははじめから切除可能だった症例よりも再発率は高い<sup>34)</sup>。

## 2) 残肝量が少ない症例の対応

肝切除の適応に残肝の予備能が十分であることがある。残肝容積が25%以下の場合90%が肝機能障害を起し<sup>35)</sup>、肝炎や肝硬変など慢性の肝疾患がある患者、あるいは大量の化学療法を受けた患者では40%以上の残肝量が要るとされる<sup>36)</sup>。正常肝の場合、非腫瘍部の肝を40%以上温存できない場合<sup>37)</sup>、あるいは非癌部肝切除率が50~70%<sup>38)</sup>に及ぶ場合には術前に片側の門脈塞栓術あるいは門脈結紮を行い予定残肝容積増大を促す適応となる。術前に門脈塞栓を行った場合の肝増量は8%である<sup>36)</sup>。Selzner ら<sup>39)</sup>は門脈結紮と肝動注を行い、6ヵ月後も腫瘍の増大がなくて11例中4例に完全切除が可能となったと報告している。

## 3) Two stage operation

Bismuth ら<sup>27)</sup> および Adam ら<sup>40)</sup> は多発肝転移で切除不能と思われる症例に対して術前化学療法、門脈塞栓術を行っても one stage で完全切除ができない場合は two stage 手術を提唱している。第I期手術ではできるだけ多くの転移巣を切除して、残肝の肥大を待つ間全身化療で遺残腫瘍の増大と転移を防ぎ、肝肥大が起きて完全切除ができるようになれば第II期手術を行うものである。3生率は35%であるが第I期手術ではなかった術死が15%にあり合併症もII期手術では多い。

## 4) 肝切除と凝固療法の併用

多発転移に対しては、RFA と肝切除の併用が行われており、Curley ら<sup>41)</sup> の報告では肝切除の5生率65%、肝切除と RFA の併用36%、RFA

単独22%であった。注意しなくてはならないのは併用療法が肝切除単独や RFA 単独治療と比べて術後の合併症が20%前後と高く、手術死亡もあることである<sup>41)42)</sup>。

Elias ら<sup>43)</sup> は肝切除量が大きくなって残肝機能を維持できない21症例に対して、切除線上の転移巣を RFA で焼灼して壊死させ、その壊死部上で肝を切除し、小転移巣は RFA で焼灼した結果、術死の1例を除いて切離線上の局所再発はなかった (median follow up 19.4ヵ月) と報告している。

## II. 凝固療法

凝固療法にはエタノール注入、マイクロ波熱凝固療法、ラジオ波熱凝固療法 (RFA)、凍結療法などがある。

熱凝固療法は、本邦では1990年頃からマイクロ波熱凝固療法が行われていたが、1995年以降は主に RFA が行われるようになった<sup>44)</sup>。RFA の1回の凝固で治療できる範囲は3 cm 以下であり<sup>45)</sup>、それよりも大きいものは凝固を繰り返すこと<sup>41)</sup> で対応する。3 cm 以下の症例の局所再発率は低い<sup>46)</sup>。転移巣への到達ルートは経皮的、腹腔鏡下、開腹の3ルートがある。経皮的は侵襲が少ないが再発率が高く、合併症率も高い。完全凝固できた場合の5年生存率は20%前後<sup>41)47)</sup> で、Machi ら<sup>48)</sup> は30%と高い生存率を報告しており、現在では肝切除に次ぐ治癒率が期待されている。

凍結療法は本邦ではあまり行われませんが、Seifert ら<sup>49)</sup> の報告では凍結療法単独または凍結療法と手術の併用で26%の5年生存率を上げている。RFA よりも合併症率が高いが、RFA が3 cm 以下のものが対象となるのに対して大きいものにも有効である<sup>50)51)</sup>。8 cm 以上になると局所制御率は低くなる<sup>50)</sup>。

また、肝切除の補助療法として断端陽性例あるいは TW が1 cm 未満の症例に同部の凍結療法、マイクロ波熱凝固壊死療法やラジオ波熱凝固療法などの凝固療法を行う報告もある。

### III. 放射線外照射

肝転移に対する放射線外照射は全肝照射となるために本邦ではほとんど行われませんが、外国では試みられており<sup>52)</sup>、最近では転移巣に限局した高線量照射が可能となって<sup>53)</sup>、肝動注あるいは全身化学療法を併用して良い成績をあげている<sup>54)55)</sup>。Malik ら<sup>52)</sup>の review によれば、照射による肝障害は35 Gy 以上で出現し、重度な肝障害の出現を5%以下に留める照射線量は肝の照射範囲が1/3で55 Gy、全肝照射では40 Gy とされ、全肝照射の安全域は30~35 Gy である。外照射30 Gy では奏効率90%、生存期間4ヵ月であり、外照射25 Gy +5FU では奏効率90%、生存期間10ヵ月であることから、Malik ら<sup>52)</sup>は全肝に30 Gy +腫瘍

部に10~20 Gy の照射と5FU の併用を推奨している。その他、腫瘍部への陽子線治療<sup>56)</sup>あるいは放射線 sphere を肝動脈内へ投与・塞栓する報告もある<sup>57)</sup>。

#### おわりに

肝転移を伴う Stage IV 大腸癌に対してはまず原発巣を切除し、肝転移巣に対しては切除を第一選択とする。肝転移切除不能例に対しては抗がん剤の肝動注療法を行うのが今までの治療戦略だった。現在の検討課題はいかにして切除例の治癒度を高め、いかにして切除不能例を治癒切除が可能な状況にするかという点である。

抗がん剤の肝動注療法は neoadjuvant therapy も含めて肝転移に対する重要な局所治療であるが、他稿に譲った。

#### 文 献

- 1) Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 343: 1405-1410, 1994.
- 2) Leporrier J, Maurel J, Chiche L, et al: A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 93: 465-474, 2006.
- 3) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝ほか: 大腸癌の肝転移に関する外科治療. 大腸疾患 NOW2004, 初版, 武藤徹一郎 (監修), pp89-104, 日本メディカルセンター, 東京, 2004.
- 4) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy; Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46(suppl): S22-S31, 2003.
- 5) 山口達郎, 森 武生, 高橋慶一ほか: 大腸癌肝転移病期分類. 癌の臨床 52: 245-248, 2006.
- 6) Petrowsky H, Gonen M, Jamagin W, et al: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer; A bi-institutional analysis. *Ann Surg* 235: 863-871, 2002.
- 7) Sugarbaker PH: Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6: 30-38, 1999.
- 8) Pessaux P, Lermite E, Brehant O, et al: Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 93: 1-7, 2006.
- 9) Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, et al: Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis; Analysis of preoperative prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 13: 1579-1587, 2006.
- 10) 山本順司, 杉原健一: 肝転移; 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編)臨床腫瘍学 second ed. 第1版, pp1645-1657, 癌と化学療法社, 東京, 1999.
- 11) 安野正道, 杉原健一: 大腸癌肝転移の治療戦略; 切除の適応と肝切除時期; 肝切除はいつ行うか. 胆と膵 26: 291-297, 2005.
- 12) Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, et al: Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: Proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol* 2007 Jan 4 (Epub ahead of print).
- 13) Mentha G, Majnno PE, Andres A, et al: Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 93: 872-878, 2006.
- 14) Sasson AR, Sigurdson ER: Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* 29: 107-118, 2002.
- 15) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, et al: Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221: 74-78, 1995.
- 16) Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma; Minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 137: 833-840, 2002.
- 17) Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al: Effect of surgical margin status on surviving and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 241: 715-724, 2005.
- 18) Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer; the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 24: 174-179, 1998.
- 19) Hamady ZZR, Cameron IC, Wyatt J, et al: Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis; A critical appraisal of the 1 cm rule. *EJSO* 32: 557-563, 2006.

- 20) Elias DM, Ouellet J: Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12: 221-229, 2003.
- 21) Rogers MS, NcCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg* 87: 1142-1155, 2000.
- 22) Sakaguchi T, Suzuki S, Nakamura S, et al: Role of node dissection for lymphatic remetastasis in repeat hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Dig Surg* 23: 80-85, 2006.
- 23) Jaeck D: The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver metastases. *Ann Surg Oncol* 10: 1007-1011, 2003.
- 24) Elias D, Saric J, Jaeck D, et al: Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 83: 942-945, 1996.
- 25) Kane JM, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA, et al: Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Am Surgeon* 68: 745-750, 2002.
- 26) 山本順司, 坂本良弘, 関 誠ほか: 肝切除; 局所切除(非系統的肝部分切除). *早期大腸癌* 7: 246-254, 2003.
- 27) Bithmuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 234: 509-522, 1996.
- 28) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases; correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol* 16: 1311-1319, 2005.
- 29) Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE: Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 2038-2048, 2005.
- 30) Kelly RJ, Kemeny NE, Leonard GD: Current strategies using hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 5: 166-174, 2005.
- 31) Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, et al: Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23: 4888-4896, 2005.
- 32) Kemeny N, Eid A, Stockman J, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose Mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 91: 97-101, 2005.
- 33) Mancini R, Tedesco M, Garufi C, et al: Hepatic arterial infusion (HAI) of cisplatin and systemic fluorouracil in the treatment of unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Research* 23: 1837-1842, 2003.
- 34) Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, et al: Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 93: 1001-1006, 2006.
- 35) Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al: Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 7: 325-330, 2003.
- 36) Curley SA, Izzo F, Abdalla E, et al: Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews* 23: 165-182, 2004.
- 37) 皆川正巳, 幕内雅敏: 転移性肝癌; 大腸癌転移. *外科* 63: 1536-1540, 2001.
- 38) 松倉 聡, 山本順司: 転移性肝癌に対する門脈塞栓術併用肝切除の適応と成績. *外科* 62: 643-647, 2000.
- 39) Selzner N, Pestalozzi BC, Kadry Z, et al: Downstaging colorectal liver metastases by concomitant unilateral portal vein ligation and selective intra-arterial chemotherapy. *Br J Surg* 93: 587-592, 2006.
- 40) Adam R, Lucidi V, Bismuth H: Hepatic colorectal metastases; methods of improving respectability. *Surg Clin N Am* 84: 659-671, 2004.
- 41) Curley SA: Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol* 32(suppl): S109-S111, 2005.
- 42) Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al: Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies; results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 10: 1059-1069, 2003.
- 43) Elias D, Manganas D, Benizri E, et al: Trans-metastasis hepatectomy: Results of a 21-cases study. *EJSO* 32: 213-217, 2006.
- 44) 小森康司, 加藤知行, 平井 孝ほか: 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実状. *大腸疾患 NOW2006*, 初版, 武藤徹一郎(監修), pp159-169, 日本メディカルセンター, 東京, 2006.
- 45) Lubienski A: Radiofrequency ablation in metastatic disease. *Recent Results in Cancer Research* 165: 268-276, 2005.
- 46) Abitabile O, Hartl U, Lange J, et al: Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *EJSO* 33: 67-71, 2007.
- 47) Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, et al: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. *Invest Radiol* 39: 689-697, 2004.
- 48) Machi J, Oishi AJ, Sumida K, et al: Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer; Evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 12: 318-326, 2006.
- 49) Seifert JK, Junginger T: Cryotherapy for liver tumors; Current status, perspectives, clinical results, and review of literature. *Technology in Cancer Research Treat* 3: 151-163, 2004.
- 50) Yan TD, Nunn DR, Morris DL: Recurrence after complete cryoablation of colorectal liver metastases; Analysis of prognostic features. *Am Surgeon* 72: 382-390, 2006.
- 51) Gibson TB, Becerra C, Chu E: Radiofrequency ablation for patients with colorectal cancer and unresectable liver metastasis. *Clin Colorectal Cancer* 5: 318-320, 2006.
- 52) Malik U, Mohiuddin M: Extra-beam radiotherapy in the management of liver metastases. *Semin Oncol* 29: 196-201, 2002.
- 53) Krishnan S, Lin EH, Gunn GB, et al: Conformal radiotherapy of the dominant liver metastasis; A viable strategy for treatment of unresectable chemotherapy refractory colorectal cancer liver metastases. *Am J Clin Oncol* 29: 562-567, 2006.

- 54) Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al: Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 34: 8739-8747, 2005.
- 55) Dawson LA, Lawrence TS: The role of radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Cancer J* 10: 139-144, 2004.
- 56) 松崎靖司, 佐藤巳喜夫, 田中直見: 大腸癌肝転移: 陽子線照射療法; 大腸癌肝転移に対する放射線治療. *外科* 62: 667-670, 2000.
- 57) Lim I, Gibbs P, Yip D, et al: A prospective evaluation of treatment with selective internal radiation therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 5: 132, 2005. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/5/132>

特集

Stage IV 大腸癌と診断したらどうするか

Stage IV 大腸癌の化学療法

*Systemic chemotherapy for stage IV colorectal cancer*

島田 安博

SHIMADA Yasuhiro

高張 大亮

TAKAHARI Daisuke

Stage IV 大腸癌に対する化学療法は、5-FU+L-LV, irinotecan, oxaliplatin を基本とした併用療法である FOLFOX/FOLFIRI 療法が標準治療である。今後 bevacizumab の併用が導入され、生存期間が20ヵ月を超えることが可能となってくる。臨床現場では、標準治療の実践と患者のQOLや医療経済的概念も熟知した上で適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。

はじめに

肝転移、肺転移、リンパ節転移などの転移を有する Stage IV 大腸癌に対する化学療法の治療成績は、最近新薬の登場とともに急速に向上してきている。「がんの統計 '05」<sup>1)</sup>によると、本邦における結腸・直腸癌の年齢調整死亡率(2003年)は男性で肺癌、胃癌、肝臓癌に次いで4番目、女性ではついに胃癌を抜き1番目となっている。大腸癌による年間死亡者数は2005年には年間3.9万人であったが、2015年には6万人にのぼると推定されている。大腸癌治療の中心はあくまで外科的切除であるが、Stage IV 大腸癌に対する化学療法の確立がきわめて重要となっている。

I. Stage IV 大腸癌に対する化学療法の適応

Stage IV 大腸癌の予後は BSC (best support-

ive care) 群では8ヵ月とされ、化学療法により12ヵ月に延長することが可能であるというメタアナリシスの報告がある<sup>2)</sup>。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に化学療法を行うことが勧められている。大腸癌では、切除不能転移病巣を有する症例においても自覚症状や臨床検査値異常を認めることは少なく、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、白血球減少などの化学療法に伴う有害事象による全身状態の一過性の低下との兼ね合いで治療を考慮する必要がある。なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、化学療法の選択よりも、局所症状のコントロールを目的として放射線照射や、適応がある場合には手術療法が選択される。

## II. Stage IV 大腸癌に対する化学療法の推奨レジメン

### 1. 標準的治療レジメン

大腸癌に対して有効性の検証された抗癌剤には、5-FU, irinotecan, oxaliplatin の3剤がある。現時点では、これらの3剤の併用療法として使用することがもっとも勧められる。代表的な推奨レジメンは、FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU + アイソボリンなどである。

Oxaliplatin は cisplatin とは抗腫瘍スペクトラムが異なる本邦で開発された第3世代白金系抗癌剤である<sup>3)</sup>。本邦での臨床開発では十分な臨床効果を示すことができず、フランスを中心とした海外臨床試験の結果、その有効性が見出され、単独よりも5-FU+LVとの併用療法にて高い奏効率が報告された。最終的には北米での Intergroup 試験である N9741 試験<sup>4)</sup>の結果がもっとも大きなインパクトを与えた。N9741 試験は、初回化学療法症例を対象として当時の標準治療であった IFL療法を対照群とし、FOLFOX4療法とIROX (irinotecan + oxaliplatin)療法を試験群とした3アームの第III相試験である。2003年の ASCO において中間解析結果が報告され、FOLFOX4療法が奏効率(45%)、無増悪生存期間(8.7ヵ月)、全生存期間(19.5ヵ月)においてIFL療法、IROX療法を有意に上回るという結果であった(表1)。この成績に基づき、FOLFOX4療法は標準治療としての評価を受けた。続いて2004年には Tournigandらにより FOLFIRI/FOLFOX をクロスオーバーさせた第III相試験が行われ(GER-

COR 試験)<sup>5)</sup>、それぞれの初回治療法の奏効率(56% vs 54%)、無増悪生存期間(8.5 vs 8.0ヵ月)、全生存期間(21.5 vs 20.6ヵ月)は同等の結果が得られた(表2)。ついに、Stage IV 大腸癌の化学療法は20ヵ月超の生存期間中央値が得られる時代に到達した訳である。Grotheyらは主な第III相試験の検討において5-FU+LV, irinotecan, oxaliplatin の3剤が全治療期間内に使用された症例の割合と全生存期間が相関することを明らかにしており<sup>6)</sup>、薬剤を変更しながら治療を継続することが生存期間の延長に結びつくとされている。

また、現在5-FU+LVを含む各種併用療法において、経口抗癌剤へ置換可能かどうかを検討する比較試験が行われ、経口抗癌剤の位置づけが検討されている。たとえば、FOLFOX療法のinfusional 5-FU+LVの部分をcapecitabineへ置換したXELOX (capecitabine + oxaliplatin, =CAPOX)療法<sup>7)</sup>は第II相試験において奏効率: 55%、無増悪生存期間: 7.7ヵ月、生存期間中央値: 19.5ヵ月とFOLFOX療法と同程度の治療成績を認めた。この結果よりさらに、XELOX ± bevacizumab および FOLFOX ± bevacizumab の比較試験が実施された(TREE1, 2 試験; 次項

表2 GERCOR 試験の成績(文献5より)

	FOLFOX6	FOLFIRI
症例数	111	109
奏効率%	54	56
PFS(月)	8.0	8.5
MST(月)	20.6	21.5

PFS: 無増悪生存期間 MST: 生存期間中央値

表1 N9741 試験の成績(文献4より)

	FOLFOX4	IFL	IROX
症例数	267	264	264
奏効率%	45	31	35
TTP(月)	8.7	6.9	6.5
MST(月)	19.5	15.0	17.4

TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値



参照)。2006年 ESMO でも FOLFOX に対して XELOX の非劣性が示されている (NO16966 試験)<sup>9)</sup>。

## 2. 分子標的治療薬併用による治療成績の向上

大腸癌化学療法さらなる進歩は、分子標的治療薬の出現によりもたらされた。2003年の ASCO において、大腸癌領域において分子標的治療薬の臨床応用がはじめて報告された。

### 1) 血管内皮増殖因子阻害剤

最初の報告は IFL +/- bevacizumab (Avastin) の第 III 相試験成績である<sup>9)</sup>。Bevacizumab は、血管内皮細胞増殖因子 VEGF (vascular endothelial growth factor) に対するヒト化単クローン抗体であり、IFL 療法を対照群として IFL + bevacizumab 併用群を試験群として初回化学療法例を対象に比較検討がなされた。結果は、奏効率 (35 vs 45%)、無増悪生存期間 (6.2 vs 10.6 ヶ月)、全生存期間 (15.6 vs 20.3 ヶ月)、のいずれにおいても併用群が有意に優れるというものであった (表 3)。有害事象では出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などが認められ、併用群において消化管穿孔が低頻度であるが認められている。本剤は、血管新生阻害剤として初めて生存期間を延長すると

いう事実を示し、2004年2月にはアメリカにおいて承認されている。続いて現在の標準治療の一つである FOLFOX 療法と bevacizumab の併用療法の有効性が二次治療症例を対象としたランダム化第 III 相試験 (E3200 試験)<sup>10)</sup> で示された (生存期間中央値 bevacizumab 無 vs 有 = 10.8 vs 12.9 ヶ月) (表 4)。さらに 2006年 ESMO における NO16966 試験により、初回治療例における FOLFOX + bevacizumab の有用性が検証され、現在海外においては FOLFOX + bevacizumab 併用療法が初回治療例に対する標準治療と認識されている。さらに bevacizumab の初回治療例での有用性を検討した比較試験の結果 (TREE1, 2 試験)<sup>11)12)</sup> は 2006年の ASCO でその最終解析が公表され、oxaliplatin と 3つの異なるフッ化ピリミジンの併用療法 (mFOLFOX6, bFOL = bolus 5-FU + oxaliplatin, CapeOX = XELOX) に bevacizumab を加えることにより、毒性は忍容可能な範囲にとどまりつつ、奏効率の改善と無増悪期間、全生存期間の延長が得られた。3群併せての生存期間中央値は bevacizumab 無 vs 有 = 18.2 vs 24.4 ヶ月と、bevacizumab の併用でついに 2年を超えた (表 5)。

VEGF の受容体 (VEGFR) には VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4) の 3種類があり、これらの構造は、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) や GIST など過剰発現する c-kit と類似している。VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit を抑える PTK/ZK (vatalanib) は multi-target VEGFR 阻害薬として検討されている。大腸癌の初回治療例を対象に FOLFOX4 に PTK/ZK を併用した CONFIRM-1 試験<sup>13)</sup> では、

表 3 IFL + Bevacizumab vs IFL 第 III 相試験の成績 (文献 9 より)

	IFL + Bevacizumab	IFL
症例数	402	411
奏効率%	44.8	34.8
PFS(月)	10.6	6.2
MST(月)	20.3	15.6

PFS: 無増悪生存期間 MST: 生存期間中央値

表 4 E3200 試験の成績 (文献 10 より)

	FOLFOX + BV	FOLFOX4	BV
症例数	271	271	230
奏効率%	21.8	9.2	3.0
TTP(月)	7.2	4.8	2.7
MST(月)	12.9	10.8	10.2

BV: bevacizumab TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

表5 TREE1 および TREE2 試験の成績(文献11, 12より)

	TREE1			TREE2		
	mFOLFOX6	bFOL	CapeOx	FOLFOX + BV	bFOL + BV	CapeOx + BV
症例数	49	50	48	71	70	72
奏効率%	43	22	35	52	34	46
TTP/TTF(月)	8.7/6.6	6.9/4.9	5.9/4.4	9.9/5.8	8.5/5.3	10.3/5.5
MST(月)	19.2	17.9	17.2	28.0	20.7	27.0
MST(3群併せて:月)	18.2			24.4		

BV: bevacizumab TTP: 無増悪期間 OS: 全生存期間 MST: 生存期間中央値

表6 BOND 試験の成績(文献15より)

	Cetuximab 単独群	CPT-11 + Cetuximab 併用群	P-value
症例数	111	218	
奏効率(%)	10.8	22.9	0.0074
TTP(月)	1.5	4.1	<0.001
MST(月)	6.9	8.6	0.48

TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

奏効率, 無増悪生存期間に差は認めなかったが, サブセット解析では LDH の高い群では PTK/ZK 群では良好な結果が得られた. 前治療を有する症例を対象とした CONFIRM-2 試験成績が 2006年 ASCO で報告されたがやはり CONFIRM-1 同様, LDH の高い群のみでの生存期間の延長を示すに留まっている<sup>14)</sup>.

## 2) 上皮成長因子受容体阻害薬

上皮成長因子受容体 EGFR (Epidermal growth factor receptor) に対するマウス-ヒトキメラ単クローン抗体である cetuximab (Erbix) も同年の ASCO において irinotecan 不応性大腸癌に対する比較試験成績 (BOND 試験)<sup>15)</sup> が報告された (表6). EGFR 陽性で irinotecan 不応例に対して cetuximab 単独群と cetuximab + irinotecan 併用群を比較する試験であり, 奏効率 (11% vs 23%) や無増悪期間 (1.5 vs 4.1 ヶ月) での優位性は検証されたが, 全生存期間では有意でなかった. 主な有害事象は, キメラ抗体であるため infusion reaction が認められること, にきび様の皮疹, 爪の変形, 肺臓炎などが報告されている. さらに, Saltz らは irinotecan 不応性の切除不能再発結腸直腸癌74例を対象に, cetuximab + bevacizum-

ab ± irinotecan 併用療法を実施した (BOND2 試験)<sup>16)</sup>. cetuximab + bevacizumab (CB) 群/cetuximab + bevacizumab + irinotecan (CBI) 群の奏効率はそれぞれ, 23%, 38%, 無増悪生存期間は6.8 ヶ月, 8.5 ヶ月という結果で, bevacizumab は irinotecan 不応例に対し, cetuximab 単剤または cetuximab/irinotecan 併用群の有効性を高めた. 現在 bevacizumab 不応例に対し, CB/CBI 群の有用性の検討がなされている (BOND3 試験). 主に2次治療以降で検討されていた cetuximab の初回治療における有用性は, IFL, irinotecan + AIO, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX との併用療法の第II相試験で報告されている. なかでも FOLFOX4 と cetuximab の併用療法である ACROBAT 試験では, 奏効率81%, 無増悪生存期間12.3 ヶ月, また当初切除不能であった転移巣の切除が9例で可能となるなど非常に良好な成績が報告された<sup>17)</sup>. また, FOLFIRI/FOLFOX ± cetuximab の4群の比較試験の中間発表が2006年の ASCO でなされ, cetuximab あり: なしで奏効率は52%: 32%と有意に優れていた<sup>18)</sup>. 現在, 一次治療として, CRYSTAL 試験 (FOLFIRI ± cetuximab) が, 二次治療として

FOLFOX 抵抗例に対する EPIC 試験 (irinotecan ± cetuximab) が、また 5-FU, irinotecan および oxaliplatin すべてに不応な症例に対して NCIC-CO.17 試験 (Best Supportive care vs cetuximab) が進行中あるいは終了している。cetuximab の大腸癌における survival benefit が検証されるか、結果の解析が待たれていたが、このうち、NCIC-CO.17 試験では、全生存期間において cetuximab 群が有意に優れていたとのプレスリリースが2006年11月に報告された。

完全ヒト型抗 EGFR 抗体である ABX-EGF (panitumumab) は、キメラ抗体である cetuximab に比べ、infusion reaction などの有害事象の頻度が少ないと報告されている。irinotecan および oxaliplatin に不応となり有効な治療法がない大腸癌患者を対象に panitumumab 単剤と BSC との比較試験が行われ、無再発生存期間において panitumumab が優れていた<sup>19)</sup>。

これら分子標的治療薬は 5-FU+LV, irinotecan, oxaliplatin に続く、第4の薬剤として大きな期待が持たれているが、現在その薬剤費の高価なことがアメリカにおいては大きな問題となっている。治療開始2ヵ月間の薬剤費が bevacizumab 併用で2万ドル、cetuximab 併用で3万ドルという事実<sup>20)</sup> は、個々の症例のみならず、社会全体としてこのような症状コントロールと延命を目的とした癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるかのコンセンサスを必要とする。前述のような、経口抗癌剤が静注療法に置き換えることが可能となれば、利便性、医療経済性などの患者負担や臨床現場での負担が大幅に軽減することが可能となりその意義は大きいと考える。

### 3. 現在の治療体系

現在 NCI-PDQ<sup>21)</sup> や全米癌総合ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network: NCCN)<sup>22)</sup> などにおいてこれらの臨床試験の結果に基づいた治療法選択のガイドラインが公表されており、腫瘍専門医がこの情報をもとに治療法を選択するという流れが起こっている。それによる

と、1次治療として FOLFOX (または CAPOX) + bevacizumab を行った場合、2次治療は FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤、そして3次治療で irinotecan + cetuximab となっている。または、1次治療で FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤 + bevacizumab を選択した場合は、2次治療、3次治療で FOLFOX あるいは FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤を用いることが推奨されている。ゆえに、現在は Grothey の説いた3剤に bevacizumab, cetuximab を加えた“5剤”の薬剤を変更しながら治療を継続し、生存期間の最大限の延長を求めていくこととなる。

### III. 本邦における Stage IV 大腸癌化学療法の変遷と現状

本邦においては、主に経口フッ化ピリミジン製剤が汎用されてきた歴史がある。とくに術後補助療法ではその利便性から長期にわたり使用されてきたが十分な臨床的意義は確認されていなかった。1995年には irinotecan が海外に先駆け承認されたが標準化使用には至らず、その後1999年に本邦で 5-FU+LV が RPMI レジメンにて承認され、最近まで頻用されてきた。2003年には UFT/LV<sup>23)</sup>、S-1<sup>24)25)</sup> が使用可能となった。その後、IFL が臨床応用されるようになったが、FOLFOX4 に劣ることが報告され、また有害事象も強く出現しやすく早期死亡例も出現したため現在は使用が減少しつつある。2005年2月、持続点滴による 5-FU+LV 療法が、2005年3月に oxaliplatin が承認され、その結果2005年4月より FOLFOX レジメンが使用可能となり標準治療として急速に普及した。また、FOLFIRI も用量の規制はあるものの使用可能となり普及し、2006年秋には臨床第II相試験の結果が報告された<sup>26)</sup>。Capecitabine は海外用量での検討が終了している。Bevacizumab は2007年3月に承認され、cetuximab, panitumumab も国内治験は終了し、承認待ちの状況である。標準治療へ経口抗癌剤導入の試みとしては S-1 と oxaliplatin や irinotecan

との併用療法の検討がなされている。

以上より、本邦では現時点では FOLFOX, FOLFIRI(または IFL)が、進行大腸癌に対する第一選択の治療とされる。FOLFOX, FOLFIRI いずれを先行させるべきかについては明確なコンセンサスはないが、消化管閉塞の可能性や全身状態を懸念し、有害事象を患者に十分説明した上で決定すべきである。高齢者や PS 不良例では 5-FU+LV や UFT+LV, S-1 など第一選択となりうる。これらは 2005 年 7 月に大腸癌研究会から発表された「大腸癌治療ガイドライン<sup>27)</sup>」にも記されている。

## ま と め

Stage IV 大腸癌に対する化学療法は、1990 年

代後半から 10 年足らずの間に大きな進歩が見られている。科学的に計画された臨床試験の積み重ねにより、最短時間で新規治療法の評価と一般化を進め、Stage IV 大腸癌の生存期間は無治療の 8 ヶ月から今や 2 年を超える時代となった。臨床現場では、欧米との格差および国内での地域格差および病院間格差を少しでも縮めていこうとする自覚と患者の QOL や医療経済的概念も熟知した上で適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことができます。重要となっている。国際的標準治療の変化を常にフォローしながら、最善の治療法を患者に提供することができる臨床能力が個々の腫瘍専門医に求められている。

## 文 献

- 1) 国立がんセンターホームページ：  
www.ncc.go.jp/jp/statistics/2005/index.html
- 2) Colorectal cancer collaborative group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 321: 531-535, 2000.
- 3) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1, 2-diamino-cyclohexane isomers. *Gann* 71: 637-643, 1980.
- 4) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, 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.
- 5) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
- 6) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22: 1209-1214, 2004.
- 7) Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 2084-2091, 2004.
- 8) Cassidy J et al: First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 17 supplement 9(abst#LBA30), 2006.
- 9) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342, 2004.
- 10) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc ASCO*. 23: 1S (abst#2), 2005.
- 11) Hochster HS, Welles L, Hart L, et al: Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies *Proc ASCO*. 23: 16S (abst#3515), 2005.
- 12) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, et al: Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *Proc ASCO* 24: 18S (abst #3510), 2006.
- 13) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ ZK222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc ASCO* 23: 16S (abst#3), 2005.
- 14) Koehne CH, Bajetta E, Lin E, et al: Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *Proc ASCO* 24: 18S (abst#3508), 2006.
- 15) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004.
- 16) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418, 1998.

- 17) DiRubio E, Tabernero J, van Cutsem E, et al : Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU) /folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer : An international phase II study. Proc ASCO 23 : (abst#3535), 2005.
- 18) Venook AP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al : Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC) : CALGB 80203 preliminary results. Proc ASCO 24 : 18S (abst#3509), 2006.
- 19) Peeters M, Van Cutsem E, Sienna S, et al : A phase 3 multicenter randomized controlled trial (RCT) of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. AACR Annual Meeting abst CP-1, 2006.
- 20) Schrag D : The Price Tag on progress-Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 351 : 317-319, 2004.
- 21) NCI homepage : <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/>
- 22) NCCN Practice Guidelines in Colon Cancer : [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
- 23) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al : Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. J Clin Oncol 22 : 3466-3474, 2004.
- 24) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al : Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. Br J Cancer 83 : 141-145, 2000.
- 25) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al : Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. Cancer 100 : 2355-2361, 2004.
- 26) 宇良 敬, 稲葉吉隆, 佐藤洋造ほか : 切除不能転移・再発大腸癌患者を対象とした5-FU/L-ロイコボリンと塩酸イリノテカン併用療法 (FOLFIRI) の安全性確認試験. 日本癌治療学会誌 41 : 321, 2006.
- 27) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン 2005年版, 金原出版, 東京, 2005.

## Multiple Resections for Hepatic and Pulmonary Metastases of Colorectal Carcinoma

Shinichiro Takahashi<sup>1</sup>, Kanji Nagai<sup>2</sup>, Norio Saito<sup>3</sup>, Masaru Konishi<sup>1</sup>, Toshio Nakagohri<sup>1</sup>, Naoto Gotohda<sup>1</sup>, Mitsuyo Nishimura<sup>2</sup>, Junji Yoshida<sup>2</sup> and Taira Kinoshita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepato-biliary Pancreatic Surgery, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery and <sup>3</sup>Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

Received May 21, 2006; accepted November 8, 2006

**Background:** Resections are effective for some patients with both hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer, but the best selection criteria for the resections and effective treatment for recurrence after the resections have not been determined.

**Methods:** A retrospective analysis was performed for 30 consecutive patients who received aggressive multiple resections for both hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. Recurrences after resections were surgically treated whenever resectable.

**Results:** For the 30 patients, 45 hepatectomies and 40 pulmonary resections were performed and 17 patients received three or more resections. No mortality was observed. Overall survival after the first metastasectomy for the second organ (liver or lung) was 58% and nine 5-year survivors were observed. Multivariate analyses revealed that primary colon cancer, stage IV in TNM classification and maximum size of hepatic tumor >3 cm at initial hepatectomy were poor prognostic factors, but several long-term survivors were observed even among patients with those factors.

**Conclusions:** Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer are safe and effective. No single factor is considered to be a contraindication for the resections. For recurrence after the resections, surgical resection is also recommended if resectable.

*Key words:* colorectal cancer – hepatic metastasis – pulmonary metastasis – resection

### INTRODUCTION

The liver and lung are the most common sites of distant metastases for colorectal carcinoma (1). Hepatic and pulmonary metastases may be detected sequentially or simultaneously in patients with colorectal carcinoma. Efficacy of resections for these two distant metastases has been reported in several studies (2–14). However, the criteria to select patients for those resections are still obscure.

In addition, although recurrence after those resections is one of the major problems of the strategy, further surgical approaches for recurrence after those resections are controversial.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of aggressive multiple resections for hepatic and pulmonary

metastases of colorectal carcinoma and to find prognostic factors that might elucidate who would benefit most from hepatic and pulmonary resections for colorectal metastases.

### PATIENTS AND METHODS

Two hundred and sixty-seven patients who had undergone hepatic resection and 98 patients who had undergone pulmonary resection, as the first treatment for colorectal metastasis at the National Cancer Center Hospital East between September 1992 and June 2005 were examined retrospectively. Eight patients had undergone surgical resections for both hepatic and pulmonary metastases as the first treatment for colorectal metastases. Metastases were synchronous with primary colorectal carcinoma in one of the eight patients. In the remaining 259 patients who had undergone hepatic resection as the first treatment for colorectal

For reprints and all correspondence: Shinichiro Takahashi, Department of Hepato-biliary Pancreatic Surgery, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577, Chiba, Japan. E-mail: shtakaha@east.ncc.go.jp

metastasis, 83 had the second recurrence in the liver, 29 in the lung, 12 in both liver and lung and 52 in the other organs. Sixteen of the 29 patients with pulmonary recurrence and one of the 12 patients with both hepatic and pulmonary recurrences were treated surgically. Two patients had undergone resections for both hepatic and pulmonary recurrences after more than two hepatic metastasectomies. In the remaining 90 patients who had undergone pulmonary resection as the first treatment for colorectal metastasis, three had the second recurrence in the liver, 27 in the lung, four in both liver and lung and 16 in other organs. All three patients with hepatic recurrence were treated surgically. However, all four patients with both hepatic and pulmonary recurrences underwent systemic chemotherapy as the second treatment.

As a result, 30 patients underwent both hepatic and pulmonary resections for colorectal metastasis. The patients consisted of 19 men and 11 women, ranging in age from 24 to 75 years with a mean of 59 years. Two of the patients had received adjuvant chemotherapy (tegafur/uracil and 5-fluorouracil/leucovorin) after primary colorectal resection and one patient had received preoperative chemoradiation for rectal cancer.

The criteria for hepatectomy were as follows: (1) metastatic lesions are confined to the liver and technically resectable, (2) no extrahepatic metastases except resectable pulmonary metastasis are detected, and (3) liver function is equal to complete resection of all hepatic tumors. The criteria for pulmonary resection were as follows: (1) metastatic lesions are confined to the lung and technically resectable, (2) no extra-thoracic metastases except resectable hepatic metastasis are detected, and (3) cardiorespiratory function is equal to complete resection of all pulmonary tumors. The timing of the detection of hepatic and pulmonary metastases or the number of prior resections for metastases did not affect these criteria, so the selection criteria for further resections for recurrences after hepatic and pulmonary resections are the same as above.

At hepatectomy, intraoperative ultrasonography was performed to confirm tumor location and size of the lesions in all patients, and all of the resections were ultrasound-guided procedures. Hepatic resection was performed by the forceps fracture method under inflow occlusion (Pringle's maneuver). At pulmonary resection, hilar or mediastinal lymph node dissection was used to sample lymph nodes of most patients who had a lobectomy.

When hepatic and pulmonary metastases were detected simultaneously, hepatic resection was carried out first, followed by pulmonary resection.

No patient received adjuvant chemotherapy after hepatectomy or pulmonary resection.

After hepatic or pulmonary resection, patients were closely followed with diagnostic imaging [chest X-ray and abdominal computed tomography (CT)] and measurement of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels every 3 months; they also underwent an annual colonoscopy to detect any tumor recurrence. The median follow-up of survivors was 53 months.

## MORPHOLOGICAL INVESTIGATIONS

The resected specimens of colon or rectum, liver and lung were fixed in 10% phosphate-buffered formalin, cut at intervals of 5 mm and embedded in paraffin. Serial sections of 3- $\mu$ m thickness were stained with hematoxylin and eosin for morphological examination. Each case was histologically classified according to the histological type, tumor size, location, number of metastases, presence of serosal invasion, nodal status and margin status. Histological diagnosis was performed according to the World Health Organization intestinal tumor classification (15).

## STATISTICAL ANALYSIS

The student *t*-test was used to compare data between subgroups by the location of the primary tumor. The Mann-Whitney's U test was used to compare serum CEA levels between subgroups. Analyses of survival rates were performed using the Kaplan-Meier method (16) and differences between the curves were tested using the log-rank test. Factors related to survival were analyzed with the Cox proportional hazards regression model (17). A *P* value of less than 0.05 was considered to denote significance.

## RESULTS

### CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF PRIMARY AND METASTATIC TUMORS

The primary tumors were staged as I ( $n = 1$ ), II ( $n = 10$ ), III ( $n = 15$ ) and IV ( $n = 4$ ) according to TNM classification (Table 1). All patients at stage IV had hepatic metastasis at resection of the primary tumor.

At the initial hepatectomy, the average number of hepatic tumors was 2.1 (range, 1–12), the average maximum size was 3.2 cm (range, 0.3–9 cm) and the average preoperative CEA level was 19.9 ng/ml (range, 0.8–68.5 ng/ml). In all hepatectomies, the average number of hepatic tumors was 2.8 and the average maximum size was 3.3 cm. Lymph node metastasis at the hepatoduodenal ligament was shown in one patient.

Regarding pulmonary metastases, the average number of pulmonary tumors was 1.8 (range, 1–5), the average maximum size was 2.2 cm (range, 0.7–6.7 cm) and the average prethoracotomy CEA level was 12.4 ng/ml (range, 1.0–66.7 ng/ml) at initial pulmonary resection. In all pulmonary resections, the average number of pulmonary tumors was 2.1 and the average maximum size was 2.5 cm. Hilar lymph node metastasis of the lung was shown in two patients.

### SURGICAL RESECTIONS FOR HEPATIC AND PULMONARY METASTASES

Forty-five hepatectomies (30 partial resections, four subsegmentectomies, seven segmentectomies and four lobectomies

**Table 1.** Correlation between clinicopathologic factors and overall survival in patients with resected hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer

	No.	Median survival (mo)	P value		No.	Median survival (mo)	P value
<b>Primary colorectal lesion</b>				<b>Pulmonary metastases</b>			
<b>Location</b>				<i>First pulmonary resection</i>			
rectum	13	52.7	0.03	<b>Number of tumors</b>			
colon	17	38.6		1	18	47.9	0.31
<b>TNM classification</b>				≥2	12	27.1	
I	1	88.9	0.02*	<b>Maximum size of the tumor (cm)</b>			
II	10	48.9		<3	21	34.8	0.69
III	15	38.8		≥3	9	38.8	
IV	4	14.6		<b>Distribution of metastases</b>			
<b>Lymph node metastasis</b>				unilobar	24	42.1	0.68
absent	11	54.8	0.64	bilobar	6	27.1	
present	19	32.8		<b>Hilar or mediastinal lymph node</b>			
<b>Histological type of adenocarcinoma</b>				negative	28	36.7	0.89
well or moderately differentiated	28	38.7	0.77	positive	2	43.6	
poorly differentiated and others	2	41.7		<i>All pulmonary resections</i>			
<b>Hepatic metastases</b>				<b>Number of tumors</b>			
<i>First hepatectomy</i>				<3	22	38.7	0.92
<b>Number of tumors</b>				≥3	8	44.8	
1	18	40.8	0.26	<b>Maximum size of the tumor (cm)</b>			
≥2	12	36.8		<3	19	34.8	0.93
<b>Maximum size of the tumor (cm)</b>				≥3	11	38.8	
<3	14	40.0	0.03	<b>Distribution of metastases</b>			
≥3	16	35.8		unilobar	21	41.1	0.97
<b>Distribution of metastases</b>				bilobar	9	30.8	
unilobar	20	40.8	0.36	<b>CEA level at initial recurrence (ng/ml)</b>			
bilobar	10	36.8		<50	25	38.7	0.34
<b>Lymph node of hepatoduodenal ligament</b>				≥50	5	33.0	
negative	29	38.8	0.02	<b>Disease-free interval from resection of primary tumor</b>			
positive	1	13.9		<1 year	19	38.8	0.23
<i>All hepatectomies</i>				≥1 year	11	38.6	
<b>Total number of tumors</b>				<b>Simultaneous detection of hepatic and pulmonary recurrences</b>			
<3	19	38.6	0.79	yes	11	34.8	0.35
≥3	11	38.8		no	19	38.8	
<b>Maximum size of the tumor (cm)</b>				<b>Initial metastasis in the lung</b>			
<3	13	38.8	0.08	yes	3	54.8	0.72
≥3	17	38.6		no	27	38.6	
<b>Distribution of metastases</b>				<b>Total number of liver and lung resections</b>			
unilobar	17	43.0	0.49	2	13	33.0	0.50
bilobar	13	34.8		≥3	17	54.3	

CEA, carcinoembryonic antigen.  
\*Stage I, II or III versus Stage IV.



according to Couinaud's anatomical classification (18)) and 40 pulmonary resections (32 partial resections, seven lobectomies and one pneumonectomy) were performed on the 30 patients. The average number of operations performed for hepatic or pulmonary metastases per patient was 2.8. Three operations were performed on 11 patients, four operations on four patients each and five operations on two patients each.

There was no perioperative mortality. Five complications were observed: two cases of biliary leak and one case each of portal vein thrombosis after hepatectomy, wound infection and air leak after pulmonary resection.

The location of initial metastasis was lung in three patients, liver in 19, and both liver and lung in eight. Eleven patients experienced hepatic and pulmonary metastases detected simultaneously.

#### RECURRENCE AFTER SURGICAL RESECTIONS FOR HEPATIC AND PULMONARY METASTASES

Among 30 patients who underwent surgical resections for hepatic and pulmonary metastases, 25 developed recurrences when recurrence was defined as the first recurrent disease after at least one resection each for hepatic and pulmonary metastases. Locations of recurrences were as follows: lung in 11 patients, liver and lymph node in four each, both liver and lung in three, peritoneum, local recurrence and brain in one each. Re-resection could be performed in 15 of the 25 patients. Of the remaining 10 patients, eight received systemic chemotherapy, one each received radiation therapy and best supportive care.

#### SURVIVAL

Survival time was calculated from the date of the first metastasectomy for the second organ metastasized (liver or lung).

Actuarial overall survival was 58% at 5 years with a median survival of 39 months (Fig. 1). Disease-free survival was 56% at 1 year and 8% at 3 years, with a median recurrence-free survival of 13 months. Nine 5-year survivors were observed and eight of the nine patients are still alive without disease. Of the nine 5-year survivors, six had undergone three operations and one had undergone four operations.

When survival time was calculated from the date of the first metastasectomy for the first organ, actuarial overall survival was 70% at 5 years with a median survival of 60 months.

#### CORRELATION BETWEEN CLINICOPATHOLOGIC FACTORS AND OVERALL SURVIVAL

To find prognostic factors for survival after resection of hepatic and pulmonary metastases, clinicopathologic factors and overall survival calculated from the date of the first metastasectomy for the second organ were analyzed in 30 patients (Table 1). Primary colon carcinoma ( $P = 0.03$ ),

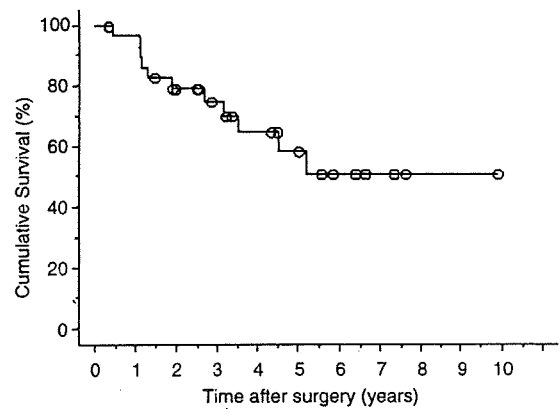


Figure 1. Cumulative survival curves for 30 patients who underwent resections for both hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer.

stage IV in TNM classification ( $P = 0.02$ ), maximum size of hepatic tumor  $>3$  cm at initial hepatectomy ( $P = 0.03$ ), and lymph node metastasis of the hepatoduodenal ligament ( $P = 0.02$ ) were significantly associated with poor overall survival. Whether hepatic and pulmonary metastases were detected simultaneously or sequentially was not correlated with survival ( $P = 0.35$ ). Neither a disease-free interval of less than 1 year from resection of the primary tumor nor initial metastasis in the lung affected survival.

We examined the independent predictive value of the aforementioned factors on overall survival (Table 2). Lymph node metastasis of the hepatoduodenal ligament was excluded from the analysis because only one of the 30 patients had the factor. Primary colon carcinoma (Fig. 2A), stage IV in TNM classification (Fig. 2B), and maximum size of hepatic tumor  $>3$  cm at initial hepatectomy (Fig. 2C) had predictive value for decreased overall survival after resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer.

Comparing clinicopathological factors of patients with primary colon carcinoma and those of patients with primary rectal carcinoma, maximum size of pulmonary tumors ( $2.6 \pm 1.6$  cm versus  $1.7 \pm 0.7$  cm) was significantly larger and prethoracotomy CEA level ( $18.2 \pm 23.8$  ng/ml versus  $5.3 \pm 5.4$  ng/ml) was significantly higher in patients with primary colon carcinoma. The interval from primary resection to the first pulmonary resection tended to be longer in patients with primary colon carcinoma than in patients with primary rectal carcinoma (25.7 months versus 17.1 months, median).

#### DISCUSSION

Results of this study indicate that aggressive multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma are safe and contribute to long-term survival in some patients.

Hepatic and pulmonary metastases may be detected sequentially or simultaneously in patients with colorectal carcinoma. Although two distant organs are affected by the

**Table 2.** Multivariate analyses of factors affecting overall survival in patients with resected hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer

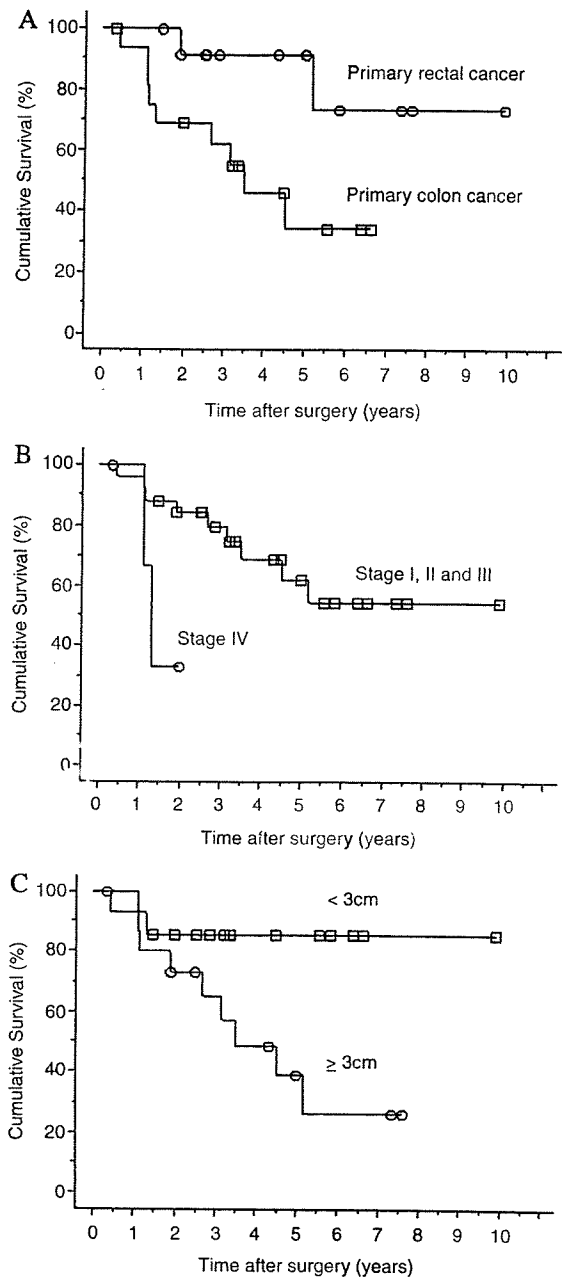
	Hazard ratio (95% CI)	P value
Location of primary tumor		
Rectum	—	0.01
Colon	8.74 (1.53—49.91)	
TNM classification of primary tumor		
I, II, III	—	0.03
IV	11.37 (1.34—96.53)	
Maximum size of tumor at first hepatectomy (cm)		
<3	—	<0.01
≥3	14.47 (2.33—89.85)	

CI, confidence interval; CEA, carcinoembryonic antigen.

disease, several studies have demonstrated the efficacy of resections for both hepatic and pulmonary metastases (2–14). However, because of the frequent recurrences after resections, the best selection criteria for resection have not been established.

Lenhart *et al.* reported a disease-free survival of only 24% at 2 years in patients who underwent sequential hepatic and pulmonary resections for colorectal metastases (9). In the present study, the 2-year disease-free survival rate after the first metastasectomy for the second organ was also 24% with a median disease-free survival of only 13 months. The best treatment strategy for the recurrences after hepatic and pulmonary resections is obscure. However, only surgical removal of metastases offers a chance of cure. Aggressive repeat metastasectomy has been applied for recurrences after hepatic and pulmonary resections in our institution.

For the 30 patients of the present study, 45 hepatectomies and 40 pulmonary resections were performed and 17 patients received three or more resections with a maximum of five resections. Overall survival after the first metastasectomy for the second organ was 58% and nine 5-year survivors were observed. Surprisingly, seven of the nine 5-year survivors had undergone three or more resections. When survival time was calculated from the date of the first metastasectomy for the first metastasized organ, overall survival reached 70% at 5 years with a median survival of 60 months in the present study. Little is available on the result of repeat metastasectomy for recurrences after hepatic and pulmonary resections. Our results of long-term survival after hepatic and pulmonary resections in spite of frequent recurrences support the view that patients who can undergo resections for both hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer are in a selected population but can sometimes survive a long time with multiple metastasectomies. Interestingly, a recent study by Shah *et al.* also reported 74% 5-year survival rate after



**Figure 2.** Cumulative survival curves after resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer according to (A) location of primary tumor, (B) stage in TNM classification, and (C) maximum size of hepatic tumor at initial.

multidisciplinary surgical metastasectomies for colorectal cancer (19). The strategy and results of Shah *et al.* were similar to ours. However, while a majority of the patients received adjuvant chemotherapy after metastasectomies in Shah’s study, no patient underwent adjuvant chemotherapy in the present study. These results indicate that the strategy of aggressive multiple metastasectomies count more than postoperative chemotherapies in the treatment for very restricted population of patients.

We found three factors for poor prognosis: size of hepatic tumor >3 cm at the first hepatectomy, primary colon carcinoma and stage IV tumor.

Maximum size of the hepatic tumor has been reported to be one of the important prognostic factors after hepatic resections for colorectal hepatic metastasis (20,21). This factor could affect prognosis in this population.

The reason for poor prognosis in patients with primary colon cancer is unknown. Patients with primary colon cancer had larger pulmonary tumors, higher CEA levels at the first pulmonary resection and relatively longer intervals from primary resection to the first pulmonary resection than patients with primary rectal cancer. A higher prethoracotomy CEA level was a factor of poor prognosis after hepatic and pulmonary resections in several studies (6,11). However, the reason why patients with primary colon cancer had more advanced pulmonary tumors than those with primary rectal cancer was unclear. A 'cascade' hypothesis based on the anatomy of the draining veins from the colon and rectum suggests that pulmonary metastasis in patients with primary colon carcinoma might come from hepatic metastasis with progressive site-induced change; however, pulmonary metastasis in patients with primary rectal carcinoma might come directly from the primary tumor, which seemed to be compatible with our results (22–24). However, the prognostic power of primary tumor location has not been demonstrated yet in patients with resected colorectal pulmonary metastasis (25–27); further examinations are needed to verify the hypothesis.

Neither the large size of the hepatic tumor nor primary colon carcinoma might influence the selection criteria for hepatic and pulmonary resections, because several long-term survivors were observed, even among patients with those factors.

Patients with stage IV disease had a poorer prognosis and showed no long-term survival. However, stage IV itself should not be considered as a contraindication for resections because the follow-up duration of patients with stage IV was short and the poor prognosis in stage IV was not consistent with the result that the disease-free interval from primary resection showed no correlation with prognosis.

Other factors such as synchronous metastasis (5), bilateral or multiple lung metastases (5,7), multiple liver metastases (8), short disease-free interval (8), simultaneous liver and lung metastases (10), mediastinal nodes involvement (11), primary histology (12) and high levels of both CEA and CA19-9 before metastasectomy (13) have been reported as prognostic factors after hepatic and pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. Among those factors, whether the timing of the detection of hepatic and pulmonary metastases influences prognosis after resections has been an issue. In the present study, none of the aforementioned factors, including the timing of the detection of the metastases, showed any prognostic value. Based on our results, no single factor that contraindicated resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer was identified.

Thus, surgical resections might be the best option when both hepatic and pulmonary metastases are resectable in colorectal cancer. However, treatment for patients with several poor prognostic factors for multiple resections is still unknown.

The reason for the high survival rate 5 years after resections for hepatic and pulmonary metastases in our study might be partly explained by precise intrathoracic and abdominal examinations using helical computed tomography (28,29). However, it can not be denied that patients who can undergo both hepatic and pulmonary metastasectomy for colon cancer might have unique characteristics in some factors. For example, there may be some unique host-tumor interaction, considering the rare possibility of both hepatic and pulmonary resections for colorectal metastases and the surprisingly high survival rate after the metastasectomy in spite of multiple, multiphase and multi-organ metastases. The aforementioned hypothesis is supported by the fact that excellent survival in the present study was achieved, unexpectedly, without any help of adjuvant chemotherapy, although adjuvant chemotherapy after pulmonary or hepatic metastasectomy is a potential treatment for improving the prognosis of patients with colorectal cancer. Further investigation to clarify the reason for the good prognosis of this population might elucidate the mechanisms of metastases in colorectal cancer.

A limitation of our study is the relatively small population, because patients who can undergo resections for both hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma are rare. There is some possibility that correlations between several clinicopathological factors such as positive lymph nodes of the hepatoduodenal ligament, hilus pulmonis, or mediastinum and survival after resections could not be sufficiently validated because of the small cohort. A large multi-institutional study is recommended to verify the correlation.

In conclusion, multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer are safe and effective. Surgical resections could be the best option for resectable hepatic and pulmonary metastases in colorectal cancer.

### Acknowledgments

This work was supported in part by grants from Ministry of Health, Labour and Welfare.

### Conflict of interest statement

None declared.

### References

1. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ, Jr, Pemberton JH, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174: 27–32.
2. Smith JW, Fortner JG, Burt M. Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol* 1992;1:399–404.

3. Gough DB, Donohue JH, Trastek VA, Nagorney DM. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81:94-6.
4. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kato A, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-8.
5. Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;83:1086-93.
6. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-8.
7. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1090-6.
8. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:66-75.
9. Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, Bulzebruck H, Herfarth C. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86:241-3.
10. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, Yokoyama N, Suda T, Hatakeyama K. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 2001;193:153-60.
11. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-9.
12. Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K. Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1164-8.
13. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, et al. Long-term results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:386-91.
14. Reddy RH, Kumar B, Shah R, Mirsadraee S, Papagiannopoulos K, Lodge P, et al. Staged pulmonary and hepatic metastasectomy in colorectal cancer—is it worth it? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:151-4.
15. Jass JR, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumors. In: Jass JR, Sobin LH, editors. World Health Organization. International Histological Classification of Tumors, 2nd edn, Berlin: Springer 1989.
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
17. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.
18. Couinaud C. Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees. *J Chirurgie* 1954;70:933-66.
19. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:468-75.
20. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18.
21. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254-62.
22. Weiss L, Ward PM. Effects of metastatic cascades on metastatic patterns: studies on colon-26 carcinomas in mice. *Int J Cancer* 1988;41:450-5.
23. Vidal-Vanaclocha F, Graves D, Barbera-Guillem E, Weiss L. Quantitative microscopy of mouse colon 26 cells growing in different metastatic sites. *Br J Cancer* 1991;63:748-52.
24. Gregoire M, Blottiere HM, Muleris M, Douillard JY, Meflah K. Karyotypic and phenotypic variations between cell lines established from a primary colorectal tumour and two corresponding metastases from one patient. *Invasion Metastasis* 1993;13:253-66.
25. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1007-13.
26. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:732-9.
27. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:238-44.
28. Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2003;133:627-34.
29. Watanabe I, Arai T, Ono M, Sugito M, Kawashima K, Ito M, et al. Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:1436-40.