

Fig. 1. Flow chart of search history. PubMed and Ovid Medline searches were conducted. A total of 11 studies were extracted according to our inclusion and exclusion criteria

Patients and Methods

Study Selection

A search of all the published comparative studies on Lap, including assisted techniques, vs Op for the resection of malignant tumors, was carried out with PubMed and Ovid Medline. Publications from 1965 to March 2009 were reviewed, and the following “MeSH” search headings were used: “laparoscopy” and “liver resection.” No English studies or human studies were excluded. The further search heading “open” was used, and all publications from 2000 and later were included. The study selection is shown in Fig. 1. A total of 11 studies was analyzed based on our selection criteria. Among these 11 studies, 6¹⁶⁻²¹ duplicated the previously published study of Simillis et al.¹¹ Four studies were published after 2005.^{14,22-24}

Data Extraction

Two reviewers (T.M. and M.K.) independently extracted the following parameters from each study: first author, year of publication, study population characteristics, study design, inclusion and exclusion criteria, matching criteria, and the number of subjects operated on with each technique. There was 100% agreement between the two reviewers.

Inclusion Criteria

To be included in the analyses, each study had to: (1) compare Lap and Op for malignant tumors; (2) be a clinical study; (3) clearly report the indications for surgery; (4) be written in English; (5) be published in 2000 or later.

Table 1. Studies included in this review

No.	First author ^{Ref.}	Journal	Study design	Year
1	Shimada ²⁸	Surg Endosc	Retrospective cohort	2001
2	Farges ¹⁷	J HPB Surg	Prospective cohort	2002
3	Mala ¹⁶	Surg Endosc	Retrospective cohort	2002
4	Lesurte ²⁰	J Am Coll Surg	Prospective case control	2003
5	Laurent ¹⁹	Arch Surg	Prospective case control	2003
6	Morino ¹⁸	Surg Endosc	Retrospective case control	2003
7	Kaneko ²¹	Am J Surg	Retrospective case control	2005
8	Belli ²²	Surg Endosc	Retrospective case control	2007
9	Aldrighetti ²⁴	J Gastrointest Surg	Prospective case control	2008
10	Troisi ²³	Surg Endosc	Retrospective case control	2008
11	Polignano ¹⁴	Surg Endosc	Prospective case control	2008

Exclusion Criteria

Studies were excluded from the analysis if: (1) the outcomes of interest were not clearly reported; (2) it was impossible to extract or calculate the appropriate data from the published results; (3) there was considerable overlap between authors, centers, or patient cohorts evaluated in the published literature, including review articles; (4) resections were carried out only for the purpose of cyst excision, biopsy, or benign tumors.

Outcomes of Interest and Definitions

The following outcomes were used to compare patients undergoing Lap with those undergoing Op: operative time, operative blood loss, postoperative complications, and duration of hospital stay.

Statistical Analysis

The meta-analysis was carried out using the MedCalc software package (version 8.0.1.0; MedCalc, Mariakerke, Belgium), and a comprehensive meta-analysis software package (Biostat, Englewood, NJ, USA). The power analysis was carried out using the Power and precision V3 software package (Biostat).

The statistical analyses of dichotomous variables were carried out using the odds ratio (OR) as the summary statistic, and continuous variables were analyzed using the standardized mean difference (SMD); both were reported with 95% confidence intervals (CIs). The odds ratios represent the odds of an adverse event occurring in the Lap group compared with the Op group, whereas the SMDs summarize the differences between the two groups with respect to continuous variables, accounting for sample size. For studies that presented continuous data as means and range values, the standard deviations (SDs) were calculated. The Mantel-Haenszel method was used to combine the OR for the outcomes of interest by using the “random effect” meta-analytical technique. Heterogeneity was assessed by

graphic exploration, and funnel plots were used to evaluate any publication bias. A power analysis for a test of the null hypothesis was performed using the Power and Precision statistical software package (Biostat). For each study, the null hypothesis that the proportion positive was identical in the two populations was tested. The criterion for significance (α) was set to 0.05. The test was two-tailed, which meant that an effect in either direction was interpreted. The power of each study was calculated by the number of proposed study groups.

Results

We reviewed Lap studies published since 2000 as described in Patients and Methods (Fig. 1). A total of 11 studies were analyzed (Table 1), all of which described the differences between Lap and Op patients and provided data with means and standard deviations.

Meta-Analysis of Operative Variables

Eight studies reported on the operative time, which was not found to be significantly different (SMD: 0.464; 95% CI: -0.063 to 0.992) between the two groups (Fig. 2a: $P = 0.072$). The funnel plot of the test for heterogeneity was significantly different ($P < 0.001$) for this result (Fig. 2b). Nine studies reported on bleeding during surgery, which was found to be significantly lower (SMD: -0.709; 95% CI: -1.027 to -0.390) in the Lap group than in the Op group (Fig. 3a: $P < 0.001$). However, the funnel plot of the test for heterogeneity was significantly different for this result (Fig. 3b: $P = 0.019$).

Meta-Analysis of Postoperative Variables

All 11 studies reported on postoperative complications, which were found to be significantly less frequent (odds ratio: 0.385; 95% CI: 0.231–0.642) in the Lap group than in the Op group (Fig. 4a: $P < 0.001$). The funnel plot of

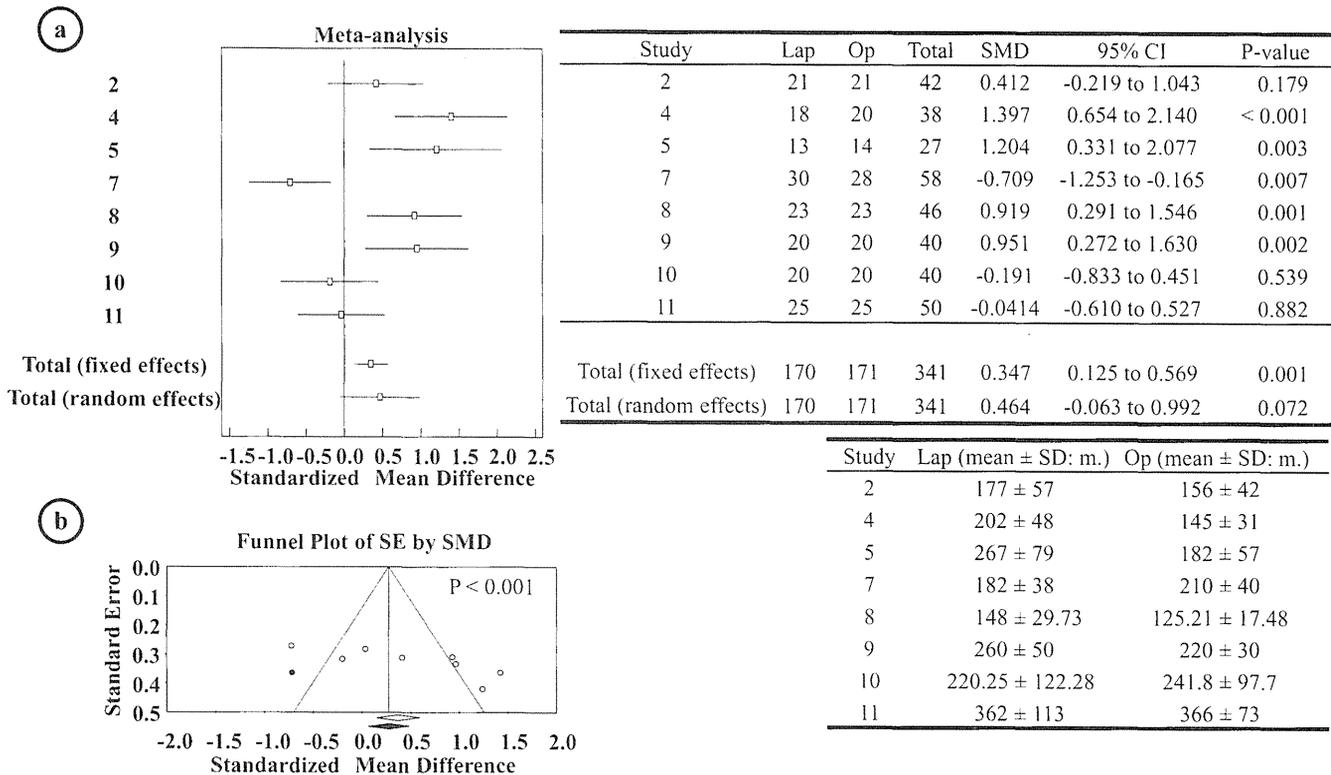


Fig. 2. **a** Annotated forest plot for the meta-analysis of operative time for laparoscopic hepatectomy (*Lap*) versus open approach (*Op*). **b** Annotated funnel plot of standard error (*SE*) by standardized mean difference (*SMD*) for the meta-analysis of operative time for *Lap* vs *Op*. *Open circles*, original

data; *closed circles*, imputed values. The *diamonds* at the bottom show the overall means with a 95% confidence interval (*CI*) of *SMDs*. The *open diamond* represents original data points and the *closed diamond* represents imputed values. *P* values were calculated by test for heterogeneity. *m*, minutes

the test for heterogeneity did not show a significant difference ($P = 0.923$) for this result (Fig. 4b). Nine studies reported on the duration of the hospital stay, which was found to be significantly shorter ($SMD: -0.740$; 95% $CI: -0.950$ to -0.530) in the *Lap* group than in the *Op* group (Fig. 5a: $P < 0.001$). Furthermore, the funnel plot of the test for heterogeneity was not significantly different ($P = 0.439$) for this finding (Fig. 5b).

Power Analysis for 0.05 α Error

Data were re-evaluated by a power analysis in conditions with a 0.05 α error (Table 2). The power of each study was calculated and the number required for each study to satisfy an 80% power was estimated. Four studies demonstrated a power of 80% or less for all of their results (Nos. 1, 3, 6, and 10). Three studies satisfied 80% power in one of their findings (Nos. 2, 4, and 11). Three studies satisfied 80% power in two of their results (Nos. 5 and 7). Only one study showed more than 80% power for all of its results (No. 8).

Discussion

We reviewed the *Lap* studies published since 2000 and evaluated them using both a meta-analysis and a power analysis. Although the analyses of operative time and intraoperative bleeding did not indicate agreement concerning the superiority of either technique, there were fewer postoperative complications in the *Lap* patients than in the *Op* patients, and the duration of the hospital stay in the *Lap* group was shorter than in the *Op* group. The power analyses indicated that several studies might have had an insufficient number of patients to reach their conclusions.

In general, the clinical merits of the *Lap* approach compared to the *Op* approach include less intraoperative bleeding, a lower requirement for postoperative pain control, faster recovery, and shorter hospital stay.⁹ However, the clinical outcomes of *Lap* studies varied greatly, depending on the institution and the time they were published. Because the *Lap* technique is now rapidly progressing and the outcome may also be

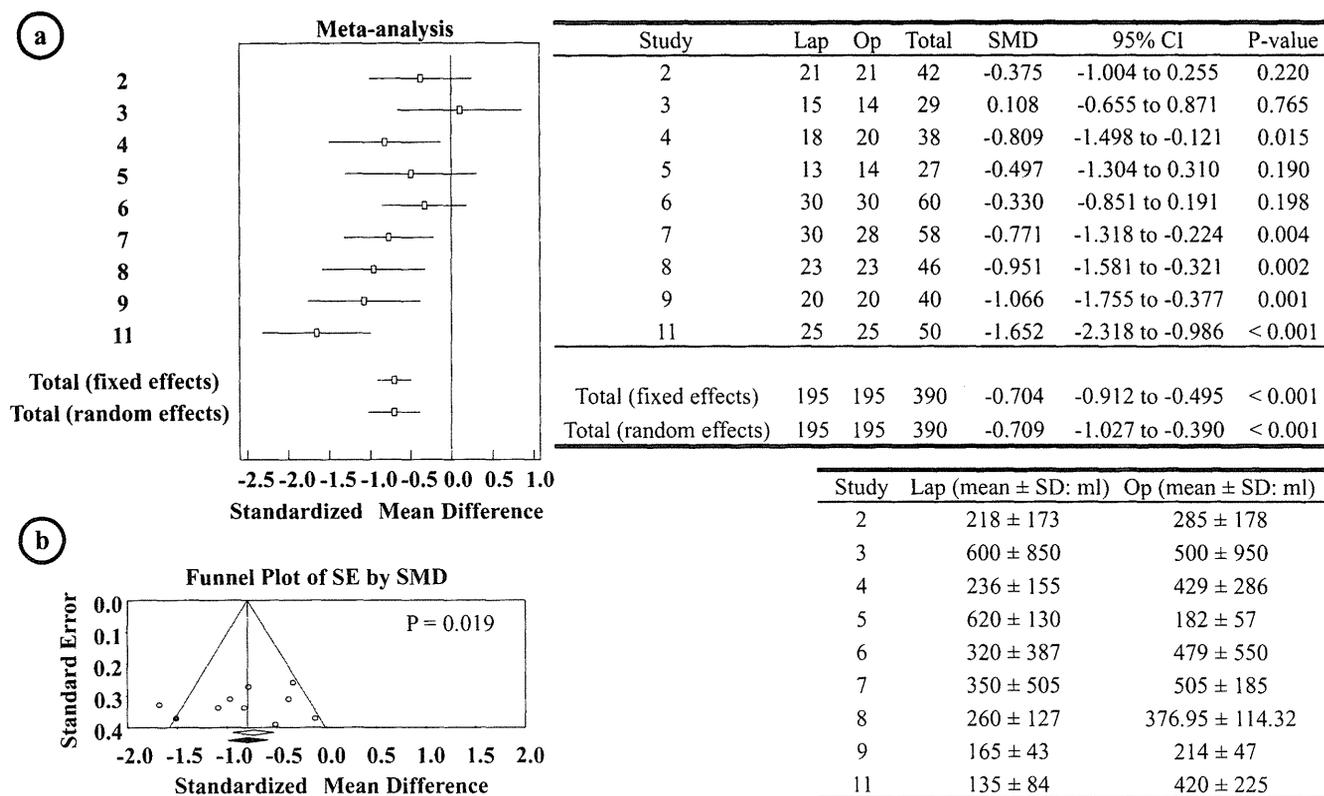


Fig. 3. a Annotated forest plot for the meta-analysis of intraoperative bleeding for Lap vs Op. b Annotated funnel plot of SE by SMD for the meta-analysis of intraoperative bleeding in Lap vs Op. Open circles, original data; closed circles,

imputed values. The diamonds at the bottom show the overall mean with a 95% CI of the SMDs. The open diamond represents original data and the closed diamond represents imputed values. P values were calculated by test for heterogeneity

improving daily, we evaluated those Lap studies that compared the Op techniques for malignant tumors that were published since 2000.

Operative Time

The operative time for the Lap technique appeared to be longer than for the Op technique.^{19,20,22,24} The tight surgical field and small surgical instruments in the Lap group caused a longer operative time. The lack of a standard technique in the Lap group led surgeons to devote more of their efforts to each operative step than for the Op group. In addition, a history of previous surgery may have caused surgeons to divide adhesion for a longer time in the Lap approach compared to the Op approach.²⁵ The overall operative time in the Lap group could be shortened in proportion to which the Lap technique becomes the predominant procedure in the future. Further prospective studies should be conducted to determine whether the operative time for Lap could be shorter than for Op in the coming years.

Bleeding

Bleeding in patients who have undergone the Lap technique can be lower than for the Op technique. All recent studies after 2004 reported less bleeding in the patients who underwent Lap.^{14,21-24} Therefore, bleeding control in the Lap group could be established as a result of recent technical progress. The high magnification of the image on the monitor can reveal fine ductal structures during parenchymal dissection. In addition, magnified bleeding motivates surgeons to control bleeding, even when present as a small amount compared to patients who have undergone Op. Furthermore, various surgical devices used to obtain hemostasis and vessel sealing could help control bleeding.^{26,27} Although the test for heterogeneity is significantly different for bleeding at this time, additional studies may prove whether Lap or Op is superior for controlling bleeding in the future.

Postoperative Complications

There were significantly fewer postoperative complications in the Lap group than in the Op group without

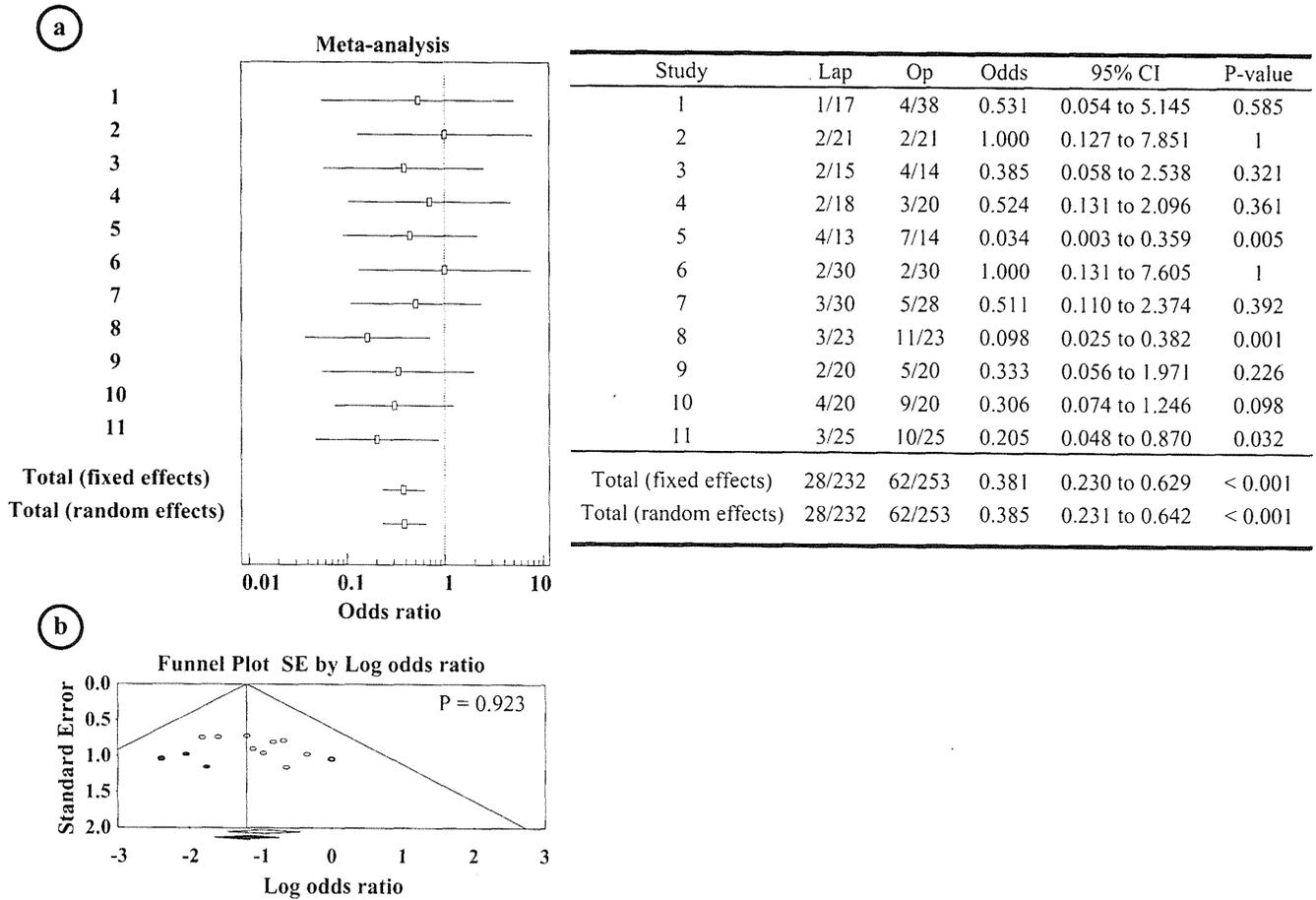


Fig. 4. **a** Annotated forest plot for the meta-analysis of postoperative complications for Lap vs Op. **b** Annotated funnel plot of SE by SMD for the meta-analysis of postoperative complication for Lap vs Op (b). *Open circles*, original data; *closed circles*,

imputed values. The *diamonds* at the bottom show the overall mean with a 95% CI of the SMDs. The *open diamond* represents original data and the *closed diamond* represents imputed values. *P* values were calculated by test for heterogeneity

Table 2. Power analysis of the studies

No.	First author ^{Ref.}	Numbers		Power of the study (%)				Required <i>n</i> for 80% power			
		Lap <i>n</i>	Op <i>n</i>	Ope T	Bleeding	Comp	Hosp S	Ope T	Bleeding	Comp	Hosp S
1	Shimada ²⁸	17	38	—	—	9.3	—	—	—	488	—
2	Farges ¹⁷	21	21	26.4	22.7	5	96.8	91	109	X	OK
3	Mala ¹⁶	15	14	—	6	18	64.5	—	1277	101	22
4	Lesurte ²⁰	18	20	99	69.7	14.9	23.7	OK	24	174	90
5	Laurent ¹⁹	13	14	87.2	24.9	96.1	6.3	OK	60	OK	848
6	Morino ¹⁸	30	30	—	24.7	5	47.8	—	142	X	66
7	Kaneko ²¹	30	28	76.6	83.2	14	88.2	32	OK	295	OK
8	Belli ²²	23	23	87.3	89.5	96.7	96.7	OK	OK	OK	OK
9	Aldrighetti ²⁴	20	20	84.8	91.8	23.4	—	OK	OK	100	—
10	Troisi ²³	20	20	9.2	—	38.9	71.2	418	—	54	25
11	Polignano ¹⁴	25	25	5.2	99.9	62.3	66.8	8880	OK	38	34

α error = 0.05

Lap, laparoscopic hepatectomy; Op, open hepatectomy; Ope T, operation time; Comp, complication; Hosp S, hospital stay; X, the required number cannot be obtained due to infinity; OK, there was a sufficient number to analyze each endpoint

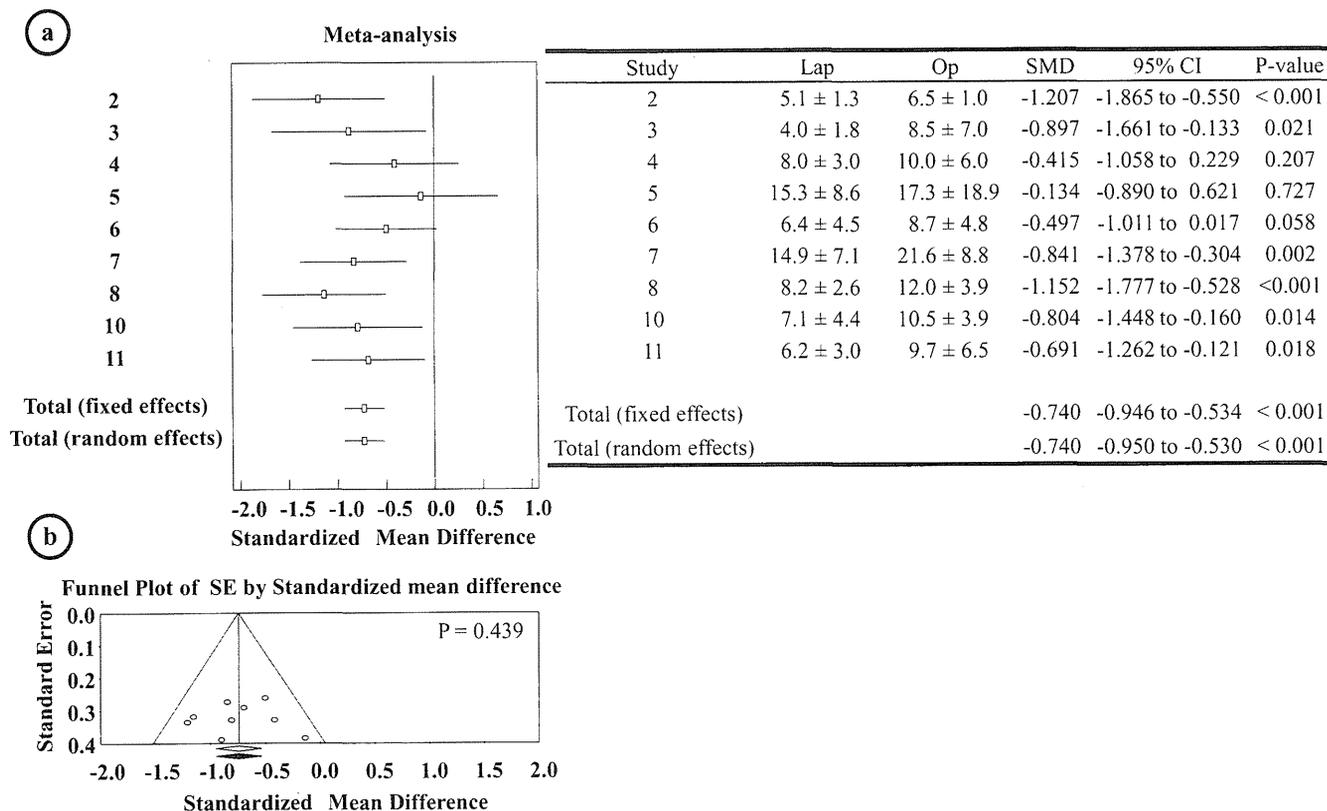


Fig. 5. a Annotated forest plot for the meta-analysis of duration of hospital stay for Lap vs Op. **b** Annotated funnel plot of SE by SMD for the meta-analysis of the duration of hospital stay for Lap vs Op. *Open circles*, original data; *closed circles*,

imputed values. The *diamonds* at the bottom show the overall mean with a 95% CI of the SMDs. The *open diamond* represents original data and the *closed diamond* represents imputed values. *P* values were calculated by test for heterogeneity

heterogeneity, although only 3 of the 11 studies supported these results. The range of morbidity was between 6.7%¹⁸ and 47.8%²² for Op, and was between 5.9%²⁸ and 34.2%¹⁹ for Lap. Although the different morbidities may represent institutional superiority in technical and empirical considerations, these rates may represent various inclusion criteria for complications in each institution. Most reports did not provide a clear definition of these complications. Another reason could be the heterogeneity of the patients, even though hepatectomy was conducted for patients with malignant tumors. The pathological background may differ regardless of etiology, even in hepatocellular carcinoma patients who have cirrhosis or simple chronic hepatitis. This would give varying morbidities among the patients. We conclude that complications with Lap appear to be fewer in number than Op. However, common criteria for postoperative complications should be selected,^{29,30} and homogeneous patients should therefore be recruited in future studies.

Hospital Stay

The postoperative hospital stay after Lap appeared to be shorter than after Op in the present meta-analyses.

This may reflect the lower morbidity of the Lap procedure. Although surgical stress was not evaluated in any of the studies, it appears that a lower level of surgical stress helped the Lap patients to recover faster than the Op patients. For example, the postoperative wound pain in Lap patients may be lower than in the Op patients, and may be associated with wound length. In addition, bowel movements in patients following Lap appeared to be recovered faster than in Op patients, due to a shorter exposure time of the intestine and colon to open air. Several reports have noted that oral intake after Lap occurred faster than after Op.^{21,23} A clinical interpretation of these results is difficult at the current time because the studies were based on a retrospective or case-control analysis. However, the postoperative hospital stay for the patients who successfully underwent Lap surgery was significantly shorter than for those who underwent Op surgery within the last decade.

Bias Affecting the Results and Conclusion

Although the present study focused on papers published since 2000, techniques for liver parenchymal tran-

section could affect the results and conclusions. In the Cochrane review,²⁷ the clamp-crush technique is considered to be the best technique because it avoids the need for special equipment. However, the newer methods do not appear to offer any additional benefits in decreasing the morbidity or transfusion requirement. In Op patients, intraoperative bleeding can be controlled by vascular exclusion,^{31,32} including the Pringle maneuver or manual compression of the parenchyma. However, it is more difficult to control bleeding in Lap patients because a hand cannot be used to assist hemostasis. Therefore, several hemostatic surgical devices should be used for Lap.³³ The endoscopic clamp method was used in the initial Lap reports, but hemostatic devices such as a bipolar electrocoagulator, LigaSure (Valleylab Tyco Healthcare, Boulder, CO, USA), Harmonic Scalpel (Ethicon, Cincinnati, OH, USA), SonoSurg (Olympus, Tokyo, Japan), Floating ball (Salient Surgical Tech, Portsmouth, NH, USA), Sealing hook (Salient Surgical Tech), and an argon beam coagulator have also been used.²⁶ Coaptive coagulation uses a low temperature (50–100°C) to denature proteins in the tissues, forming a hemostatic protein coagulum that seals vessels and bile ducts.³⁴ Therefore, various surgical devices and techniques were used in the studies according to the historical background. Even though the superiority between these particular devices has not yet been proven, a surgical device bias could not be eliminated in the present meta-analysis. A learning bias may have also played a role. It takes a certain amount of time and a sufficient number of cases to learn all of the new surgical techniques, including the use of surgical devices.^{21,35} Learning bias is inevitable in a retrospective study; therefore, a prospective study is required in the future.

Oncological Aspects

Care should be taken to decide the indications for Lap in the case of malignant tumors. The oncological outcome should be confirmed before employing Lap for all patients with malignant tumors. The surgical margin is considered to be one of the prognostic factors for patients with metastatic liver tumors arising from primary colorectal cancers,^{36,37} and it can be significantly more difficult to secure the surgical margin using Lap than using Op.¹⁷ However, most studies using the Lap approach showed no significant differences of surgical margin or postoperative survival between the two procedures.^{8,17-19} Furthermore, no port metastases after Lap hepatectomy have been reported,^{16,21,35} and the incidence of recurrence after Lap should be the same as for Op.³⁸ R0 resection is the ideal surgery for malignant tumors, but the use of R1 resection of metastatic liver tumors in a study using Op for the treatment of patients with colorectal metastatic tumors revealed no survival

differences or disease-free differences.³⁹ Furthermore, the surgical margin of hepatocellular carcinomas remains controversial. Although anatomical resection showed prognostic merit,⁴⁰ a minimal surgical margin had no different prognostic impact compared to a wide surgical margin.^{41,42} One possible reason for the lack of a survival difference between R0 resection and R1 resection for metastatic tumors could be the improvement of postoperative adjuvant therapies.³⁹ Another reason may be the enhanced in situ surgical margin, or the so-called heat-zone effect, after using thermoablation devices.⁴³ In the present case, the pathological surgical margin did not represent the actual in situ surgical margin. Recent surgical devices for hemostasis may help to secure the in situ surgical margin in Lap patients. Long-term prospective comparative studies of the oncological aspects of Lap should be conducted in the future.

Study Design

Clinical studies should be assessed for the methodological quality.⁴⁴ Retrospective case-control studies should not report the favorable experiences alone. An appropriate number of patients should be recruited to obtain a sufficient statistical power. However, the outcomes of several studies were on the borderline of reaching sufficient power. Most of the studies were short by 10 cases or fewer. A power analysis should therefore be considered to confirm any conclusions before publishing or presenting results. If no result reaches 80% power in a study, it must be concluded that it is an insufficient study. Even in retrospective studies, the power of the results should be ensured.

In conclusion, we reviewed recent studies since 2000 that compared the Lap approach to the Op approach. Although the meta-analysis contains many biases, the Lap approach appears to have less patient morbidity and a shorter hospital stay compared to the Op approach. Because of rapid technological progression, firm conclusions regarding the operating time and bleeding could not be reached in the current analyses. Further prospective studies are needed to clarify the superiority of each approach in the future. Even in retrospective and case control studies, the power of the results must be considered before reaching any conclusions.

Acknowledgments. We thank Kim Barrymore for his help in preparing the manuscript. This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan, No. 20591615 and Grant for The Japanese Society for Advancement of Surgical Techniques to T.M.

References

1. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol* 1991;78:956-8.

2. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Berticelli J, Mahajna A. Laparoscopic liver resections: a single center experience. *Surg Endosc* 2005;19:886–91.
3. Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2006;93:67–72.
4. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Takahara T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *Br J Surg* 2009;96:274–9.
5. Fong Y, Jarnagin W, Conlon KC, DeMatteo R, Dougherty E, Blumgart LH. Hand-assisted laparoscopic liver resection: lessons from an initial experience. *Arch Surg* 2000;135:854–9.
6. Cuschieri A. Laparoscopic hand-assisted hepatic surgery. *Semin Laparosc Surg* 2001;8:104–13.
7. Kitaoka F, Yanaga K, Okudaira S, Tajima Y, Furui J, Kanematsu T. Successful left adrenalectomy for metastatic hepatocellular carcinoma using hand-assisted laparoscopic surgery: report of a case. *Surg Today* 2005;35:172–4.
8. Koffron A, Geller D, Gamblin TC, Abecassis M. Laparoscopic liver surgery: shifting the management of liver tumors. *Hepatology* 2006;44:1694–700.
9. Nguyen KT, Geller DA. Is laparoscopic liver resection safe and comparable to open liver resection for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16:1765–7.
10. Mala T, Edwin B. Role and limitations of laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Dig Dis* 2005;23:142–50.
11. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, et al. Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms — a meta-analysis. *Surgery* 2007;141:203–11.
12. Cherqui D. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2003;90:644–6.
13. Dagher I, Proske JM, Carloni A, Richa H, Tranchart H, Franco D. Laparoscopic liver resection: results for 70 patients. *Surg Endosc* 2007;21:619–24.
14. Polignano FM, Quyn AJ, de Figueiredo RS, Henderson NA, Kulli C, Tait IS. Laparoscopic versus open liver segmentectomy: prospective, case-matched, intention-to-treat analysis of clinical outcomes and cost effectiveness. *Surg Endosc* 2008;22:2564–70.
15. Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Meguro M, Shibata T, Kaji S, et al. Rapid recovery of postoperative liver function after major hepatectomy using saline-linked electric cautery. *Hepatogastroenterology* 2008;55:2188–92.
16. Mala T, Edwin B, Gladhaug I, Fosse E, Soreide O, Bergan A, et al. A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Surg Endosc* 2002;16:1059–63.
17. Farges O, Jagot P, KIRSTETTER P, Marty J, Belghiti J. Prospective assessment of the safety and benefit of laparoscopic liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:242–8.
18. Morino M, Morra I, Rosso E, Miglietta C, Garrone C. Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study. *Surg Endosc* 2003;17:1914–8.
19. Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, Brunetti F, Tayar C, Fagniez PL. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg* 2003;138:763–9.
20. Lesurtel M, Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Fagniez PL. Laparoscopic versus open left lateral hepatic lobectomy: a case-control study. *J Am Coll Surg* 2003;196:236–42.
21. Kaneko H, Takagi S, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A, Katagiri T, et al. Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2005;189:190–4.
22. Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Langella S, Russolillo N, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results. *Surg Endosc* 2007;21:2004–11.
23. Troisi R, Montalti R, Smeets P, Van Huysse J, Van Vlierberghe H, Colle I, et al. The value of laparoscopic liver surgery for solid benign hepatic tumors. *Surg Endosc* 2008;22:38–44.
24. Aldrighetti L, Pulitano C, Catena M, Arru M, Guzzetti E, Casati M, et al. A prospective evaluation of laparoscopic versus open left lateral hepatic sectionectomy. *J Gastrointest Surg* 2008;12:457–62.
25. Alkari B, Owers A, Ammori BJ. Laparoscopic liver resection: preliminary results from a UK centre. *Surg Endosc* 2008;22:2201–7.
26. Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, Syroukis S, Koronarchis D, Papalois A, et al. Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, Ultracision, and Ligasure. *Surg Today* 2006;36:908–13.
27. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006880.
28. Shimada M, Hashizume M, Maehara S, Tsujita E, Rikimaru T, Yamashita Y, et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Endosc* 2001;15:541–4.
29. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
30. Mizuguchi T, Nagayama M, Meguro M, Shibata T, Kaji S, Nobuoka T, et al. Prognostic impact of surgical complications and preoperative serum hepatocyte growth factor in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2009;13:325–33.
31. Dixon E, Vollmer CM, Jr., Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am J Surg* 2005;190:75–86.
32. Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, Harimoto N, Gion T, et al. Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC. *Hepatogastroenterology* 2007;54:527–30.
33. Santambrogio R, Aldrighetti L, Barabino M, Pulitano C, Costa M, Montorsi M, et al. Laparoscopic liver resections for hepatocellular carcinoma. Is it a feasible option for patients with liver cirrhosis? *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:255–64.
34. Spencer L, Metcalfe MS, Strickland AD, Eusey EJ, Robertson GS, Lloyd DM. Lessons from laparoscopic liver surgery: a nine-year case series. *HPB Surg* 2008;2008:458137.
35. Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 2007;246:385–92.
36. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833–40.
37. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007;246:295–300.
38. Whelan RL. Laparotomy, laparoscopy, cancer, and beyond. *Surg Endosc* 2001;15:110–5.
39. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248:626–37.
40. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005;242:252–9.
41. Yoshida Y, Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, Sugimachi K. Surgical margin and recurrence after resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Further evaluation of limited hepatic resection. *Ann Surg* 1989;209:297–301.
42. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000;231:544–51.
43. Kianmanesh R, Ogata S, Paradis V, Sauvanet A, Belghiti J. Heat-zone effect after surface application of dissecting sealer on the “in situ margin” after tumorectomy for liver tumors. *J Am Coll Surg* 2008;206:1122–8.
44. El Baz N, Middel B, van Dijk JP, Oosterhof A, Boonstra PW, Reijneveld SA. Are the outcomes of clinical pathways evidence-based? A critical appraisal of clinical pathway evaluation research. *J Eval Clin Pract* 2007;13:920–9.

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持および
その在り方に関する研究
平成21年度～平成23年度「甲状腺腫瘍診療ガイドラインとエビデンス」
(分担研究者 岡本 高宏・東京女子医科大学内分泌外科・教授)

研究要旨

わが国におけるアウトカムと医療事情に即した甲状腺腫瘍診療ガイドラインを、日本内分泌外科学会および日本甲状腺外科学会が主体となって開発・公開し、国外にも発信した。エビデンスの妥当性を把握し、改訂につなげてゆくことが今後の課題である。

<p>A. 研究目的 甲状腺腫瘍の診療ガイドラインを開発・公開し、評価する。</p> <p>B. 研究方法 (1) 作成：日本甲状腺外科学会・日本内分泌外科学会が主体となってエビデンスに基づき、かつわが国の現状に即したガイドラインを開発する。 (2) 評価：①採用したエビデンスの研究デザインおよび妥当性を検証、②ガイドラインの抜粋を英訳、③ガイドライン全文を英訳し出版、④学会会員へアンケート調査を実施する。</p> <p>C. 研究結果 (1) 甲状腺腫瘍に関する診療10領域、55のクリニカル・クエスションから成るガイドラインを開発し2010年10月に公開した。 (2) ①採用した531文献の研究デザインは系統的レビュー5.8%、無作為化試験4.2%、前向き研究16.2%であった。②海外のガイドラインとの相違点を中心に記述した論文を発表した。③ガイドラインの全文を英訳し出版した。④アンケート調査を実施した。</p> <p>D. 考察 ガイドラインは甲状腺腫瘍の診療、教育、研究に一助となるであろう。</p> <p>E. 結論 今後も診療ガイドラインの妥当性について評価を重ねることが肝要である。</p> <p>F. 研究発表 I. 論文発表 1. 岡本高宏. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン：わが国における開発. 内分泌外科 2009;26:139-142. 2. 岡本高宏. 甲状腺腫瘍診療ガイドラインの有効活用法. 臨床外科 2010;65:88-93. 3. Okamoto T. Radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma in Japan. Surgery 147:432-433, 2010.</p>	<p>4. 岡本高宏. 診断と治療のアルゴリズム、内分泌外科 2010;27:141-144.</p> <p>5. 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版、金原出版、東京.</p> <p>6. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. World J Surg 35:111-121, 2011.</p> <p>7. Treatment of Thyroid Tumor: Japanese Clinical Guidelines. Ito Y, Noguchi H, Yoshida A, Okamoto T, Takami H, Eds, 2011.</p> <p>II. 学会発表 1. 吉田 明、岡本高宏. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン. 特別シンポジウム. 第42回日本甲状腺外科学会学術集会、抄録集、pp 52-56, 2009. 2. 吉田 明. 甲状腺腫瘍のガイドライン作成. 専門医教育セミナー. 第52回日本甲状腺学会学術集会、抄録集、pp 31, 2009. 3. 岡本高宏、吉田 明. 甲状腺腫瘍診療ガイドラインで採用したエビデンスの質. 第53回日本甲状腺学会、抄録集、pp 302, 2010. 4. 岡本高宏、吉田 明. シンポジウム「S2-06 甲状腺腫瘍に悩む患者の健康アウトカムを高めるために：ガイドラインの開発から学ぶ」. 第72回日本臨床外科学会総会、同会誌、第71巻増刊号、p325, 2010. 5. 岡本高宏. 甲状腺腫瘍の取り扱い：どのような患者に手術を行うか. 第54回日本甲状腺学会抄録集、pp 492, 2011.</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) なし</p>
--	---

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

がん診療ガイドラインの作成（新規・更新）と公開の維持および
その在り方に関する研究
平成21年度～平成23年度

（研究分担者 早川和重 北里大学医学部放射線腫瘍学 教授）
（研究協力者 山本信之 静岡県立静岡がんセンター副院長兼呼吸器内科部長）
（研究協力者 坪井正博 神奈川県立がんセンター呼吸器外科医長）

研究要旨

2009年度は「肺癌診療ガイドライン2005年版」の日本癌治療学会HPでの公開を行うとともに、2010年のTNM分類の大幅な改訂に基づく大改訂に向けた新樹形図の作成と新ガイドライン（WEB改訂版）の作成作業を行った。2010年度～2011年度には、非小細胞肺癌IV期の1次治療と2次治療のガイドラインを日本肺癌学会HPで公開した。併せて悪性胸膜中皮腫のガイドラインを公開した。引き続き、集検、診断、小細胞肺癌（限局型、進展型、再発）、非小細胞肺癌III期（肺尖部・切除不能）のガイドラインを公開した。現在、I～III期非小細胞肺癌（外科療法関連が中心）の改訂版を公開直前であり、全体が完成する予定である。また、公開後1年経過したIV期非小細胞肺癌を中心に集学療法に関連した事項については重要なエビデンスのannual review後、改訂版の公開を予定している。

A. 研究目的

先ず肺癌診療ガイドライン(2005年版)について樹形図(アルゴリズム)および主要論文のアブストラクトフォームを作成し、これらを日本癌治療学会のホームページ上で公開すること、引き続き大改訂された新TNM分類に基づくガイドラインの改訂を行い、WEB上で公開することを目的として作業を行った。

B. 研究方法

2009年度には肺癌診療ガイドライン(2005年版)の日本癌治療学会HPでの公開作業を行った。また、肺癌診療ガイドライン検討委員会を2回/年、ワーキンググループ検討会を1～3回年開催し、「肺癌診療ガイドライン」の改訂作業を進めた。また、前年度整備したメーリングリストにより意見交換も活発に行なった。

2011年2月には日本肺癌学会のガイドライン検討委員会（ガイドライン検討統括委員会）の下に薬物療法及び集学的治療小委員会、診断小委員会、外科療法小委員会、放射線治療小委員会、胸膜中皮腫小委員会、胸腺腫瘍小委員会を置き、胸膜中皮腫や胸腺腫ガイドラインの改訂・作成作業を行うこととした。

（倫理面への配慮）

第49回日本肺癌学会総会時に利益相反に関する学会としての指針が整備され、本指針に則り、ガイドライン検討委員会委員の資格について学会からの承認を受けている。

C. 研究結果

「肺癌診療ガイドライン」（初版、2003年版）については、2005年に小改訂を行い、この2005年版のガイドラインに合わせた樹形図（アルゴリズム）の作成、各項目の推奨の根拠に用いた重要論文300余についてのアブストラクトフォームの作成を行い、前年度に肺癌診療ガイドラインを日本癌治療学会HPで公開した。さらに、一般向けとして、Mindsから依頼された用語解説集を作成し、順次HP上で順次公開を進めるとともに、「西日本がん研究機構」作成のハンドブック「よくわかる肺がん」を日本肺癌学会公認の一般向けガイドラインとして利用することとした。

また、2010年から適応された新TNM分類に基づく樹形図の作成、ガイドライン解説の改訂作業を進め、非小細胞肺癌IV期の1次治療・2次治療のガイドライン改訂版をはじめとして集検、診断、病理、小細胞肺癌（限局型、進展型、再発）、非小細胞肺癌III期（肺尖部・切除不能）のガイドラインを日本肺癌学会HPに順次公開した。

さらに、外科療法を中心としたI～II I期非小細胞肺癌の新ガイドラインが公開直前であり、2011年度内に全体の改訂が終了予定である。

D. 考察

2010年度から新TNM分類に基づく樹形図に基づき、肺癌診療ガイドライン2005年版の大幅な改訂を行った。新TNM分類による治療法の選択ではエビデンスが十分でないものがあり、治療法の推奨グレードに多くの議論を費やした。

一方、検診の項目は、診療領域と比べ、エビデンスレベル、推奨レベルの考え方が異なるため、別々の基準で論じる必要がある、との結論から独立した項目とした。

また、胸膜中皮腫や胸腺腫ガイドラインの改訂・作成作業を行うとともに、公開後1年経過したIV期非小細胞肺癌を中心に集学療法に関連した事項については重要なエビデンスのannual review後、改訂作業を行った。肺癌診療に関しては毎年、数多くのエビデンスが報告されるため、これらに迅速に対応するため、今後は毎年annual reviewを行い、改訂作業を毎年行うこととした。

E. 結論

肺癌診療ガイドラインの日本癌治療学会HPでの公開作業を行うとともに、2010年のTNM病期分類の大改訂に合わせて、肺癌診療ガイドラインの体裁もWEB対応とした大改訂を行った。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 早川和重, 坪井正博: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版. 成人病と生活習慣病, 39(6):676-678, 2009.
- 2) 早川和重, 阿部由直(企画・編集): 特集・化学放射線療法の現状と将来: はじめに. 臨床放射線, 54(7): 819-821, 2009.
- 3) 早川和重: コメディカルのための”がんBasic Science” ⑩: がん医療における放射線治療-基礎から臨床まで-. Oncology Nursing, 3(4): 12-15, 2009.

4) 早川和重: 外来で診る食道がん・胃がん・大腸がん: 放射線腫瘍学の基本的知識. 診断と治療, 97(11): 2205-2210, 2009.

5) 早川和重: 癌治療に用いられる新しい放射線. Urology View, 7(6): 21-26, 2009.

6) 早川和重, 坪井正博: がん治療ガイドラインの検証「肺癌」-EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版-. 癌と化学療法, 37(4):609-612, 2010.

7) 早川和重: 新しい放射線治療. 成人病と生活習慣病, 40(5): 484-489, 2010.

8) 佐藤威文, 石山博條, 北野雅史, 早川和重, 馬場志郎: リスクで考える各種治療法の適応と限界: 高線量率組織内照射療法. Urology View (特集: リスクで考える前立腺癌治療), 8(2): 64-67, 2010.

9) 早川和重, 日本肺癌学会ガイドライン検討委員会・ワーキンググループ: 日本肺癌学会編: 肺癌診療ガイドラインについて. 癌と化学療法, 38(8): 1273-1276, 2011.

10) 早川和重: 大腸がん: 放射線治療の種類と意義を教えてください. 治療, 93(増刊号): 831-833, 2011.

2. 著書

1) 早川和重(分担): 新しい放射線治療法のエビデンス(線質, 照射法など). 永井厚志, 大田 健, 大田 健, 江口研二, 橋本 修・編: 2011-2012 EBM呼吸器疾患の治療. 中外医学社, 東京, 2011(5月), 465-470.
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

3. 学会発表

1) 早川和重: 肺癌診療ガイドラインの基本的な考え方. 第52回日本肺癌学会総会, 大阪国際会議場, 2011年11月3日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

肺 癌

—EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005年版—

日本肺癌学会ガイドライン検討委員会・ワーキンググループ

早川 和重*¹ 坪井 正博*²〔*Jpn J Cancer Chemother* 37(4): 609-612, April, 2010〕Clinical Practice Guideline for Lung Cancer: Kazushige Hayakawa*¹ and Masahiro Tsuboi*² (*¹Dept. of Radiology, Kitasato University School of Medicine, *²Dept. of Thoracic Surgery, Kanagawa Cancer Center)

Summary

A clinical practice guideline for lung cancer in Japan was published by an expert multidisciplinary Panel in 2003 and revised especially on the role of postoperative chemotherapy and the use of chemotherapeutic agents by the guideline committee of the Japan Lung Cancer Society in 2005. This guideline is divided into two parts as follows: 1) standard procedures for diagnostic techniques and treatment modalities such as surgery, chemotherapy and radiation therapy, the role of induction or adjuvant treatments for surgery and the approaches for central types of early bronchogenic cancer, and 2) standard adaptation of various methods of treatments according to the clinical stage. Now we are going to revise the guideline, renew the decision trees for standard treatment procedures and molecular targeted therapies based on the new TNM classification, and add parts to the treatments for malignant mesothelioma and the management of bone metastases with bisphosphonates. Key words: Clinical practice guideline, Non-small cell lung cancer, Small cell lung cancer, Corresponding author: Kazushige Hayakawa, Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara 228-8555, Japan

要旨 肺癌診療ガイドラインは以下のように診療別と組織型・病期別に分けて構成されている。診療（診断・治療法）別：肺癌の診断、化学療法、放射線治療、外科治療の4領域と術前術後併用療法、中心型早期肺癌の診断・治療の2項目（計6項目）。組織型・病期別：非小細胞肺癌Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期（切除可能・切除不能）、Ⅳ期の4項目と小細胞肺癌のⅠ期、限局型、進展型の3項目（計7項目）〔樹形図に反映〕。第2版（2005年）の改訂ポイント：推奨グレードの変更のあった項目は、主として術後補助化学療法の推奨（第5章、第7章）と化学療法の薬剤選択（第2章、第10章）である。現在進行中の改訂作業（第3版）では、①新TNM病期分類に基づく診療樹形図（アルゴリズム）の整備、②悪性胸膜中皮腫ガイドラインの追加、③分子標的薬の記載変更、④骨転移に対するゾレドロン酸による治療、などが改訂・追加の主要項目である。

I. EBMに基づく肺癌診療ガイドラインの作成の経緯

肺癌診療ガイドラインは、「厚生科学研究費 21世紀型医療開拓推進研究事業 EBM 研究分野」の助成による「EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」班（代表者：藤村重文）によって2002年に初版がまとめられ、2003年に「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」¹⁾として出版された。

ガイドラインの作成手順としては、まず診療上の疑問点を抽出し、各疑問点に関して文献検索を行い、エビデ

ンスレベルの高いものについてアブストラクトフォームを作成した。各アブストラクトに対しては指定された複数のレビューワーからコメントを受けた。文献に対するレビューワーからのコメントを参考にして、エビデンスレベルに応じて各疑問点に対する勧告の強さ（推奨レベル）を決定した。ただし、ランダム化比較試験による根拠がほとんどないにもかかわらず、従来から実地医療として常識的に行われている診療行為（たとえばⅠ期非小細胞肺癌に対する手術療法）については、いわゆる「教科書」における（標準診療としての）記載、間接的に根

*¹ 北里大学医学部・放射線科学*² 神奈川県立がんセンター・呼吸器外科

拠があげられる臨床試験のデザインおよびそれらの結果、あるいは他国のガイドラインの記載を参考にして推奨レベルを決定した。

II. 肺癌診療ガイドラインの構成

本ガイドラインは、診療（診断・治療法）別と組織型・病期別に分けて構成されているのが大きな特徴である。診療別ガイドラインは、肺癌の診断（検診を含む）、化学療法、放射線治療、外科治療の4領域に、術前術後併用療法、中心型早期肺癌の診断・治療の項目を加え、計6項目からなっている。組織型・病期別ガイドラインでは、非小細胞肺癌Ⅰ期～Ⅳ期の4項目、小細胞肺癌のⅠ期、限局型、進展型の3項目の計7項目に分けて整理されている。

III. 2003年版（初版）から2005年版への改訂のポイント

改訂第2版（2005年）²⁾で推奨グレードの変更のあった項目は、主として術後補助化学療法（第5章、第7章）と進行非小細胞肺癌に対する化学療法の薬剤選択（第2章、第10章）である。特に術後補助化学療法は、以前は否定的であったが、生存への寄与を示す大規模臨床試験の結果が相次いで報告³⁻⁵⁾され、肯定する方向に大きく流れが変わり、実地医療で術後化学療法の利益・不利益を十分に説明する義務が生じてきた。

具体的には、非小細胞肺癌の術後補助化学療法について初版では、「非小細胞肺癌に対して、術後化学療法を行うことによって予後が改善するという根拠は乏しい。少数の臨床研究においては予後改善効果を認める結果も認められるが、再現性をもって有効性が示唆されたレジメンはなく、標準治療としては行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）」とされていた。これが2005年版では、「術後病期ⅠB、Ⅱ、ⅢA期非小細胞肺癌・完全切除症例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる（グレードB）」と大きく改訂された。

また、進行非小細胞肺癌に対する薬剤の選択では、「a. 75歳未満、全身状態良好（PS 0, 1）の患者にはシスプラチンを含む併用療法を行うよう強く勧められる（グレードA）。b. シスプラチンとの併用薬は、塩酸イリノテカン、ピノレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルが強く勧められる（グレードA）。c. シスプラチンの毒性が懸念される患者に対しては、シスプラチンを含まない2剤併用療法も選択肢となりうる（グレードA）」と小改訂（下線部）が行われた。第3世代の抗がん剤（新薬）についてみると、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法は、シスプラチン+新薬と同等の効果を有していることが複数の比較試験で証明されてお

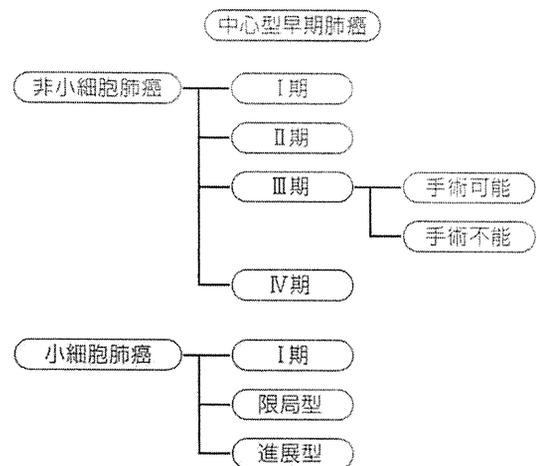


図1 現在のガイドラインで可能なアルゴリズム（樹形図）

り、プラチナ製剤をシスプラチンに限定すべきか否かの議論がある。確かに、シスプラチンとカルボプラチンのどちらを使うべきかについては、シスプラチンと新薬の併用療法がカルボプラチンと新薬の併用療法よりも生存期間をわずかに延長させるとのメタアナリシスの報告⁶⁾がある。Ⅳ期の非小細胞肺癌の治療目的は基本的に緩和・延命であり、リスク・ベネフィットの観点からとシスプラチンの毒性による performance status (PS) の低下が予想される症例においては、カルボプラチンを基材として使用しても臨床効果に大差はないと考えられているのが現状である。

IV. 2005年版ガイドラインの検証と問題点、今後の改訂作業

肺癌診療ガイドラインでは、他の主要がん種の診療ガイドラインで整理されている診療樹形図（アルゴリズム）が整備されていないことが問題点であったが、元々「組織型・病期別ガイドライン」としてまとめられていたため、現在は図1のような樹形図をweb上で掲載している。ただし、肺癌のTNM病期分類は2010年から大幅に改訂される（表1）⁷⁾ため、新分類に合わせた樹形図の作成を進めているところである。これにより2010年度には改訂版をweb上で公開予定である。

また、アスベスト曝露で社会的に問題となった悪性胸膜中皮腫のガイドラインを追加する予定である。

今回の改訂に当たり大きな課題の一つに分子標的薬の記載がある。本邦では、2009年12月末までに肺癌領域でゲフィチニブ、エルロチニブ、ペバチズマブの3剤が健康保険の適応承認を得ている。非小細胞肺癌に対する上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）については、2005年版出版後、特にゲフィチニブについて新たに重要なエビデンスがASCOなどいくつ

表1 新TNM病期分類(案)⁷⁾

T/M 現分類 (改訂6版)	T/M 新提案	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	I A	II A	III A	III B
T1 (>2-3 cm)	T1b	I A	II A	III A	III B
T2 (≤5 cm)	T2a	I B	II A	III A	III B
T2 (>5-7 cm)	T2b	II A	II B	III A	III B
T2 (>7 cm)	T3	II B	III A	III A	III B
T3 invasion		II B	III A	III A	III B
T4 (同一肺葉内の腫瘍結節)	T4	II B	III A	III A	III B
T4 (周囲臓器への直接浸潤)		III A	III A	III B	III B
M1 (同側肺内の腫瘍結節)	M1a	III A	III A	III B	III B
T4 (悪性胸水)		IV	IV	IV	IV
M1 (対側肺内の腫瘍結節)		IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔転移)	M1b	IV	IV	IV	IV

太字は現分類からの変更病期

表2 Selected patients に対する gefitinb に関する臨床試験結果
First-line/second-line 以降

研究者	対象	臨床試験	Primary endpoint	結果
Mok ⁸⁾	アジア人 (first-line)	Phase III	PFS	腺癌・non/light smoker 12か月 PFS rate: G 24.9%, CP 6.7%. PFS-HR 0.74 (0.65-0.85) EGFR mt (+): PFS-HR 0.48 (0.36-0.65) EGFR mt (-): PFS-HR 2.85 (2.05-3.98)
Morita ⁹⁾	日本人	Combined phase II	—	EGFR mt (+): RR 76.4%, m-PFS 9.7 m, MST 24.3 m

PFS: progression-free survival, HR: hazard ratio, G: gefitinib, CP: carboplatin+paclitaxel, mt: mutation

かの国際学会や主要な学術誌で示された(表2)^{8,9)}ため、それらを追加し、エビデンスの加筆・訂正を行う必要があり、現在 web 上での公開作業を進めている。2005 年版の「EGFR-TKI 阻害剤の投与を勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)」の推奨内容・グレードについても変更を予定している。

EGFR-TKI については、臨床的にアジア人の非喫煙者・女性・腺癌で腫瘍縮小効果が高いことが知られているが、一方ではこういった集団でも EGFR 活性化遺伝子変異(代表的なものは L858R, in-frame のエクソン 19 欠失)のない患者ではほとんど治療効果を期待できないことが明らかになってきた⁸⁻¹¹⁾。活性化遺伝子変異を有する患者を対象とした前向き第 II 相試験では、70%前後の高い腫瘍縮小率が報告されている¹⁰⁾。今後、これらの患者を対象とした第 III 相臨床試験の結果¹¹⁾に基づき、EGFR-TKI 阻害剤の位置付けを再評価し、樹形図に反映させる予定である。

他の項目として検討を進めているのは、骨転移に対するゾレドロン酸による治療である。ゾレドロン酸が骨転移を有する肺癌患者の骨合併症を抑制するとの報告¹²⁾が

みられるようになり、骨転移治療の選択肢の一つとして取り上げる必要があると考えられる。

おわりに

診療ガイドラインは、あくまでも診断や治療に対する「判断指針」であり、強制力をもつものではない。しかしながら、ガイドラインを「診療の聖書」と勘違いしている人も少なくない。ガイドライン作成の基になったエビデンスはある特定の症例集団を基にした臨床試験の結果であり、日常の診療においてはこれらのデータがそのまま実践に応用できるとも限らないことを十分に認識していただきたい。一方、次々にでてくる臨床試験の結果を踏まえてガイドラインの内容を逐次変更していくことは現実的に難しい。ガイドラインの情報を踏まえた上で、個々のレベルで新しい情報を整理していただくことをお勧めしたい。ただし、ガイドライン作成の立場からいえば、診療の推奨グレードは一つの大規模臨床試験の結果のみに左右されるものではないことを了解しておいていただきたい。

文 献

- 1) Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班 (主任: 藤村重文): EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2003.
- 2) 日本肺癌学会・編: EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン2005年版. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351-360, 2004.
- 4) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al*: Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 22: 3860-3867, 2004.
- 5) Hamada C, Ohta M, Wada H, *et al*: Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after complete resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 617, 2004.
- 6) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al*: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 3852-3859, 2004.
- 7) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage grouping in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2: 706-714, 2007.
- 8) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947-957, 2009.
- 9) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, *et al*: Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 15: 4493-4498, 2009.
- 10) Kim ES, Hirsh V, Mok T, *et al*: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 372: 1809-1818, 2008.
- 11) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al*: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11(2): 121-128, 2009.
- 12) Langer C and Hirsh V: Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer* 67: 4-11, 2010.

新しい放射線治療

早川和重*

要旨

- ・放射線治療の基本は、空間的線量分布を改善し、腫瘍への線量集中性を高め、正常組織への照射線量を極力抑えて、有害事象を生ずることなく局所制御を図ることである。
- ・最近の高精度放射線治療の代表的な照射技術として定位放射線照射(STI)と強度変調放射線治療(IMRT)があり、陽子線や炭素イオン線を用いた重粒子線治療も注目されている。陽子線、炭素イオン線は線量分布に優れ、とくに炭素線は、通常の放射線治療に抵抗性の腫瘍細胞にも高い効果を示す。
- ・これらの治療は、治療中の標的病巣の位置精度の確認に画像を利用するため、画像誘導放射線治療 IGRT とも呼ばれている。
- ・STI は脳転移や肺内、肝臓などの体幹部小腫瘍が適応となり、IMRT は前立腺癌、頭頸部癌に対して有効な治療法である。
- ・密封小線源治療では、小線源永久挿入療法が前立腺癌への有効な治療法として行われるようになった。非密封小線源療法は、病巣に特異的に放射性同位元素(RI)を集積させ、RI から放出されるβ線で照射する方法で、骨転移に対する⁸⁹Sr などがある。

放射線治療の特徴

放射線治療の特徴として、①形態や臓器機能の温存が可能、②解剖学的に手術のできない部位でも治療可能、③身体的負担が少なく、合併症を有する患者や高齢者にも適応可能、④通院治療が容易、⑤副作用に急性反応と遅発性・晩期反応があること、などがあげられる。また、同じ局所療法である手術療法に代わり放射線治療が行われる理由として、①解剖学的位置関係で手術操作が困難な場合、②進展が速く、放射線感受性が高い腫瘍の場合、③形態・機能の温存を重視した場合、④外科療法でも放射線治療でも治療成績に大差のない場合、⑤病期が進行して手術不可能な場合、⑥患者の一般状態が悪く手術不能な場合、⑦患者が

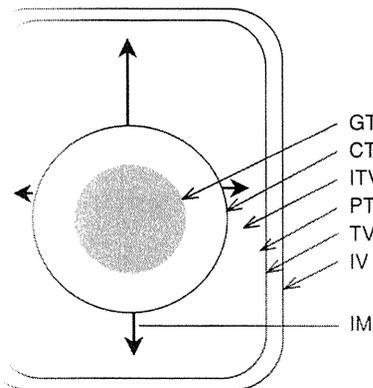
手術を拒否した場合、などがある。

放射線治療は大きく外部放射線照射と小線源療法とに分類される。放射線治療の基本は、空間的線量分布を改善し、腫瘍への線量集中性を高め、正常組織への照射線量を極力抑えて、有害事象を生ずることなく局所制御を図ることである。

最近の外部放射線照射法の進歩は著しく、コンピュータ技術の進歩と連動した放射線治療装置の開発により、標的病巣に対して高精度に照射することが可能となった。高精度放射線治療の代表的な照射技術として、定位放射線照射(STI)と強度変調放射線治療(IMRT)がある。また、陽子線や炭素イオン線を用いた重粒子線治療も注目されている^{1,2)}。

一方、小線源療法では、¹²⁵I 密封小線源永久挿入療法が前立腺癌の有効な治療法として定着してき

HAYAKAWA Kazushige *北里大学医学部放射線科学〔〒252-0375 相模原市南区北里 1-15-1〕



GTV	gross tumor volume (肉眼的腫瘍体積)	画像や触診で確認できる腫瘍体積
CTV	clinical target volume (臨床標的体積)	GTV+顕微鏡的な腫瘍進展範囲
ITV	internal target volume (体内標的体積)	CTV+IM
PTV	planning target volume (計画標的体積)	ITV+SM
TV	treated volume (治療体積)	PTV 内の最小線量と同じ等線量値で囲まれる体積
IV	irradiated volume (照射体積)	正常組織の耐用にとって有意であると考えられる線量が照射される体積
IM	IM (internal margin) : 呼吸移動や消化管ガスによる影響などの体内臓器移動マージン	
	SM set up margin : 毎日の治療における設定誤差	

図1 放射線治療計画にかかわるターゲットの概念¹⁾

ICRU Report 62⁴⁾には上記のような標的体積が規定されており、これらを念頭において照射野を設定する。

ている。非密封小線源療法は、病巣に特異的に放射性同位元素(RI)を集積させ、RIから放出されるβ線で照射する方法で、骨転移に対する⁸⁹Srなどがある²⁾。

本稿では、これら最近の治療技術の進歩について概説したい。

高精度(3次元・4次元)放射線治療

外部放射線照射法は固定照射法と運動照射法に分けられる。固定照射法とは、放射線ビームを固定させて照射する方法であり、骨盤内臓器では3~4門照射が頻用されている³⁾。運動照射法は、放射線ビームを照射中に体軸に対して回転させるなど移動させる照射である。

さらに、固定多門照射や回転照射で、照射中に照射野の形状を変化させ計画標的体積(PTV)(図1)に合わせた線量分布を得る方法を原体照射と呼ぶ^{1,2)}。とくに3次元原体照射とは肉眼的腫瘍体積(GTV)の形状に合わせて多面的に他方向から(3次元的に多軌道で)放射線を集中する照射法の総称である。これに標的の体内での時間的位置変化について、とくに配慮を加えた放射線治療は4次元放射線治療と呼ばれている。とくに、体幹部のように標的の呼吸性移動が問題となる場合には呼吸性移動をよく確認する必要がある。

病巣の呼吸性移動への対処法では、腹式呼吸の抑制、呼吸同期、能動的呼吸停止システムあるいは

は動態追跡などの照射技術が種々試みられている。高精度放射線治療の代表的な照射技術としては、定位放射線照射(stereotactic irradiation; STI)と強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)がある(図2)。これらの治療は、治療中の標的病巣の位置精度の確認に画像を利用するため、画像誘導放射線治療(image-guided radiotherapy; IGRT)とも呼ばれている^{1~3)}。

1. 定位放射線照射(STI)

STIとは、定位的手法を用いて1~数回で高線量の放射線を正確に病巣に集中して照射する方法である。STI専用装置としてガンマナイフがあるが、リニアックを用いたX線によるSTIも可能となり、リニアックメスあるいはXナイフとも呼ばれている。リニアックメスには、①比較的大きい病変にも対応可能、②分割照射が可能、③体幹部の病変に対応可能など、ガンマナイフにはない大きな利点がある。

なお、1回照射で行う方法を定位手術的照射(stereotactic radiosurgery; SRS)というのに対して、分割照射で行う方法を定位放射線治療(stereotactic radiotherapy; SRT)として区別する。

ガンマナイフによるSRSは脳転移治療に用いられており、X線によるSRTは、脳転移のみならず、肺内や肝臓などの体幹部小腫瘍にも行われている。

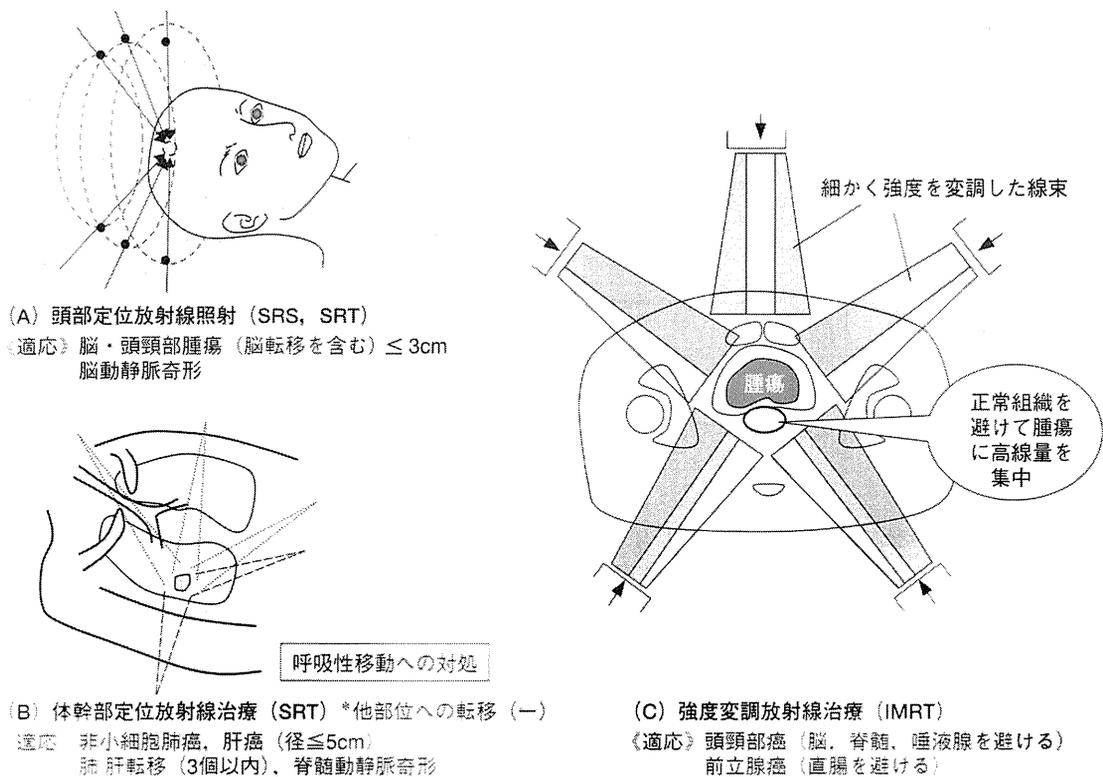


図2 高精度放射線治療¹⁻³⁾

定位放射線照射 (STI) では, 1 回で照射する場合を定位手術的照射 (SRS) と呼び, 数回の分割照射で行う場合を定位放射線治療 (SRT) という。

2. 強度変調放射線治療 (IMRT)

コンピュータ技術の進歩により, 従来は試行錯誤で治療計画の最適化を行っていた (forward planning) のに対して, コンピュータの逆解計算アルゴリズムによって数学的に最適な解 (線量分布) を算出する inverse planning が開発された。IMRT は, この inverse planning とそれによって算出された複雑かつ不均一な照射を, コンピュータ制御下で実施可能な高精度治療装置との組み合わせにより実用化された革新的技術である。

IMRT は, 照射野内の部位ごとの 1 回照射の線量強度を調節することで, 標的線量を低下させることなく周囲正常臓器への線量を従来法より低く抑えることができるため, 遅発性有害反応を軽減することが可能である。現在わが国では, 主として前立腺癌, 頭頸部癌に対して施行されている (図 3)。

3. 陽子線・炭素線治療

放射線治療には, 物質に作用して直接あるいは間接的に電離を引き起こす電離放射線が用いられ, この電離放射線は電磁波 (光子) と呼ばれる X 線やγ線と, 電子線や陽子線などの粒子線とに分けられる。通常の放射線治療に用いられる X 線のエネルギーは 4~15 MV の範囲である。その吸収は, 反跳二次電子を生ずるコンプトン散乱によるものがほとんどで, 組織の電子密度に影響を受ける。

生体に照射された放射線は深部にいくほど吸収されて減衰するが, 高エネルギー X 線ではエネルギーが高いほど皮下直下で生じる二次電子の大部分は前方に散乱するため, 皮下直下での吸収線量は少なくなる。すなわち, 最大吸収線量を示す点は, 体表より深部に存在することになる。この線束の中心線上で最高の吸収線量点に対する任意の

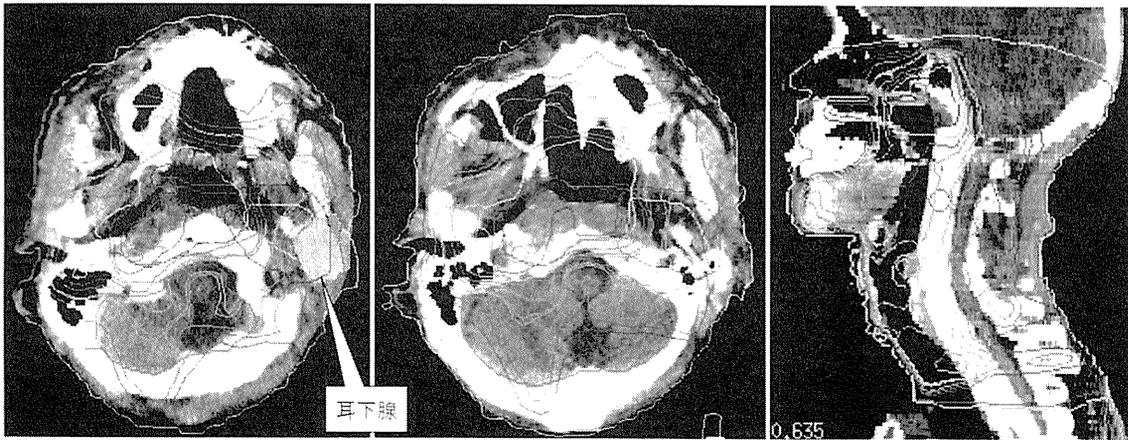


図3 IMRT 治療例の線量分布

上咽頭癌 T4N0M0 で、線量 70 Gy 35 回照射

IMRT は空間的線量分布と生物学的線量分布とを合わせた治療技術で、脳・脊髄組織や唾液腺への 1 回線量を少なくすることで遅発性有害反応を抑えることが可能である。

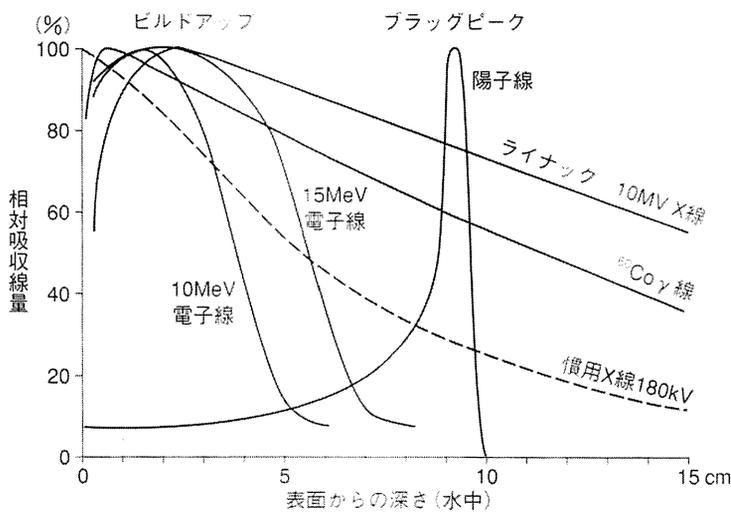


図4 深部線量百分率¹⁾

線束の中心線上での吸収線量を、最大吸収線量に対する比で示してある。X線・γ線では、高エネルギーほど最大吸収線量を示す点は深くなり(ビルドアップがあり)、陽子線はブラッグピークを持つ。

深さにおける吸収線量の百分率を深部線量百分率と呼ぶ(図4)。

一方、粒子線はある深さまでしか到達しないという特徴がある^{1)~3)}。とくに、陽子線、炭素線は電子に比べはるかに大きいので、電子と衝突しても乱れることなく粒子数が減少せずに直進し、最大飛程のところで急激に減少する。これをブラッグピークという(図4)。また、原子の質量

が大きい炭素線、中性子線などは重粒子線と呼ばれ、飛跡に沿って単位長さ当たりにもえられるエネルギー量(線エネルギー付与 linear energy transfer; 通常 LET と略)も大きいため、高 LET 放射線とも呼ばれている。

以上の特性から、陽子線・炭素線治療で優れた効果が期待されるのは、深部の実質臓器に存在する限局した腫瘍である。加えて炭素線は、生物学

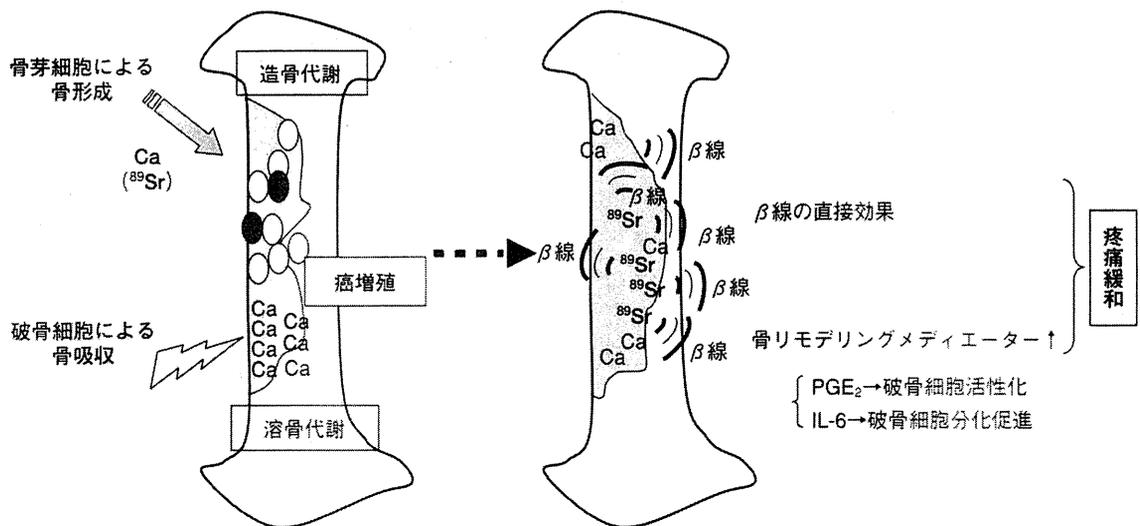


図5 Sr-89による疼痛緩和の機序

的効果比(relative biological effectiveness (RBE) = ある効果を得るのに必要な基準放射線(200 kVのX線またはCo-60 γ 線: RBE=1)の吸収線量/同じ効果を得るのに必要な試験放射線(粒子線)の吸収線量)が高く、通常の放射線治療では抵抗性の低酸素状態やDNA合成期にある腫瘍細胞にも高い効果を示す陽子線は通常のX線とほぼ同等なRBE(1.1程度)であるため、従来の放射線治療の知見を適応でき、浸潤性腫瘍に対しても線量分布の特性を生かした少し広い範囲の治療が可能である。

陽子線・炭素線治療の施設整備には莫大な費用が必要で、維持・管理経費も多額なため、臨床的には炭素線治療は悪性黒色腫、骨軟部肉腫などのX線抵抗性の腫瘍に、陽子線治療は周囲正常組織の有害反応が問題となる前立腺癌や重要臓器が近接する局所進行癌に対する化学療法との併用療法などで用いるなど、適切な適応判断が重要である。

小線源療法

小線源療法は、密封小線源療法と非密封小線源療法とに分けられる。

1. 密封小線源療法

密封小線源とは、放射性同位元素を粒、針、ワイヤ状に封入したものであり、使用頻度が高いの

はイリジウム線源(^{192}Ir)である。現在は、術者の被曝をできるだけ少なくし線源を適正に配置するため、先に線源を挿入するための容器(アプリータ)を病巣部に刺入あるいは挿入し、遠隔操作で線源をアプリータに挿入する遠隔操作式後充填装置(remote afterloading system; RALS)が広く用いられている。

RALSでは単位時間当たりの投与線量が多い高線量率(high-dose rate; HDR)の線源が用いられ、線源の形状が小さいため、病巣内に刺入する(組織内照射)、あるいは管腔内に挿入する(腔内照射)ことができる。密封小線源療法の利点は集中的に高線量投与が可能のため、高い局所効果が期待できることである。一方、欠点は、治療が侵襲的であること、大きな腫瘍には対応できないことである。

密封小線源療法で最近注目されている方法に前立腺癌に対する ^{125}I 線源永久挿入療法がある。 ^{125}I 線源は直径0.8 mm、長さ4.5 mm程度の純チタン製カプセルに ^{125}I を封入した細かい粒状の線源(シード)で、放出される光子のエネルギーがきわめて低い(27.4~35.5 KeV)ため、前立腺周囲の正常組織への影響が少なく、尿道などの放射線障害が発生する確率も低いことが大きな利点である。また、周囲への放射線被曝の心配もなく、1日で治療が終了するなど利点が多い。