

表1. 術前深達度診断の正診率
1975～2009年, 愛知県がんセンター, 根治度A・両側側方郭清施行のRb 376例

a. SM

	pSM	pSM以外	
cSM	2	1	3
cSM以外	5	368	373
	7	369	376

正診率 = (2 + 368) / 376 × 100 = 98.4 %

b. MP

	pMP	pMP以外	
cMP	62	21	83
cMP以外	57	236	293
	119	257	376

正診率 = (62 + 236) / 376 × 100 = 79.3 %

c. A

	pA	pA以外	
cA	165	57	222
cA以外	63	91	154
	228	148	376

正診率 = (165 + 91) / 376 × 100 = 68.1 %

d. Ai

	pAi	pAi以外	
cAi	17	51	68
cAi以外	5	303	308
	22	354	376

正診率 = (17 + 303) / 376 × 100 = 85.1 %

表2. Rb直腸癌の深達度別側方転移率
1975～2009年, 愛知県がんセンター, 根治度A・両側側方郭清施行のRb 376例

	pSM	pMP	pA	pAi	n	側方転移率 (%)
cSM	2	1	0	0	3	0.0
cMP	5	62	16	0	83	9.6
cA	0	52	165	5	222	19.7
pAi	0	4	47	17	68	25.0

表3. 肛門縁からの距離と側方転移率

1975～2009年, 愛知県がんセンター, 根治度A・両側側方郭清施行のRb 428例

肛門縁からの距離 (cm)	側方転移率 (%)
9.1～	1.4
8.1～9.0	9.1
6.1～8.0	12.5
4.1～6.0	20.3
2.1～4.0	18.8
0.0～2.0	23.3

らである(表2)。Raにとどまるものでも側方転移は認められるが(表3), ほかの遠隔転移再発が多くなるなど郭清効果が認められないため適応としていない。

2. 両側郭清が基本である

図1は, 40歳代, 女性のMRIである。Rb-Pの

2型進行癌(cA)で, 直腸間膜内と左閉鎖領域に転移が疑われる腫大リンパ節を認めた。前医では腫大側の左側方郭清のみが予定されていたが, 当センター紹介後に両側側方郭清を施行したところ, 画像上指摘されていた左閉鎖リンパ節(283lt)はもちろんのこと, 術前画像で腫大をまったく認めていなかった右総腸骨リンパ節(273rt)にも転移を認めた。当センターでの側方リンパ節のMRIを用いた転移予測診断では, リンパ節短径4mmをカットオフとした場合の感度と特異度はともに87%である²⁾。

このように, リンパ節径のみで側方リンパ節転移を正確に予測することは困難であり, 両側側方リンパ節転移も約10%に認められ, 腫瘍の偏在で側方リンパ節転移が片側にとどまっているとは限らないので, 常に両側側方郭清を行う。転移頻度は内腸骨動脈内側(263D, 263P), 内腸骨動脈外側(283, 293), 仙骨前面(280, 273)の順に頻

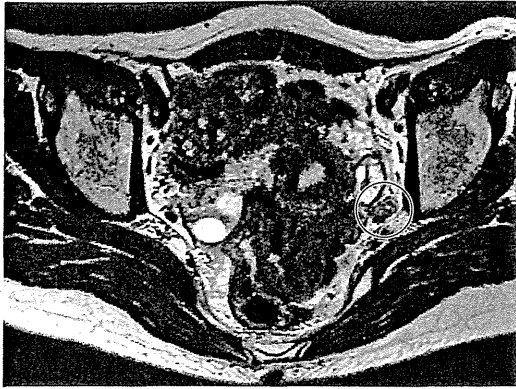


図1. 症例. 40歳代, 女性. MRI
左閉鎖リンパ節の腫大を認める.

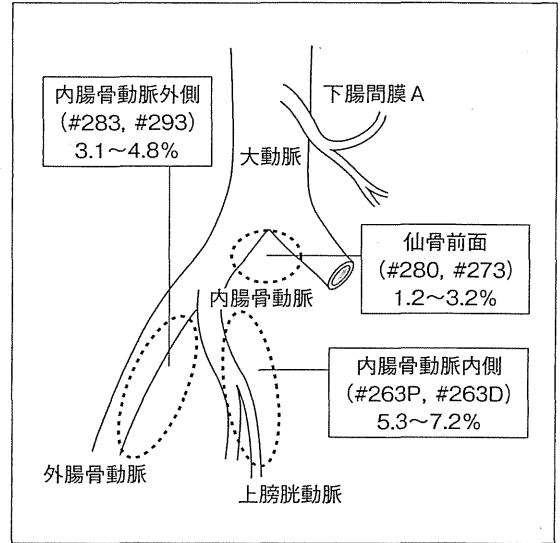


図2. 側方リンパ節転移頻度と部位

1975～2009年, 愛知県がんセンター, 根治度
A・両側側方郭清施行のRb 519例. 左と右がある
ため転移頻度は範囲で示している.

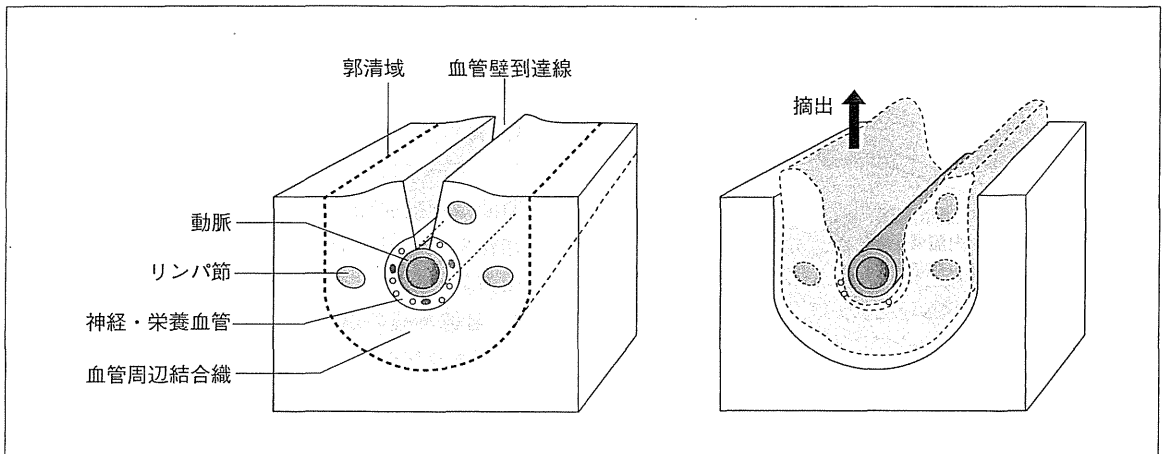


図3. 動脈周囲郭清の基本

度が高いため(図2), 系統的な郭清が必要である.

3. リンパ節を切除することが郭清ではない

1908年, 下腸間膜動脈(IMA)の高位結紮をはじめ提唱した英国の外科医 Moynihan³⁾は, 「悪性腫瘍に対する手術は, 臓器の切除ではなくリンパ系の解剖そのものである」という言葉を残している. 臓器としてのリンパ節切除ではなく, 系としての領域リンパ流を根絶することの重要性を説いたその理論に従えば, 癌のリンパ節郭清は郭清

域を決めて領域の栄養動脈を根部で切断し, *en bloc*に切除することが基本である. しかし血管を切断できない箇所では, 図3のように血管外膜に沿って脂肪組織や線維組織を丁寧に剝離した後に, ある幅をもってこれら組織を切除することが求められる. この基本を正しく実践するためには, 幅2mm以下・厚さ1mm以下と先端が薄くてファインな形態を持ち合わせた電気メスが不可欠である. 一方, ハーモニックなどの幅と厚みの

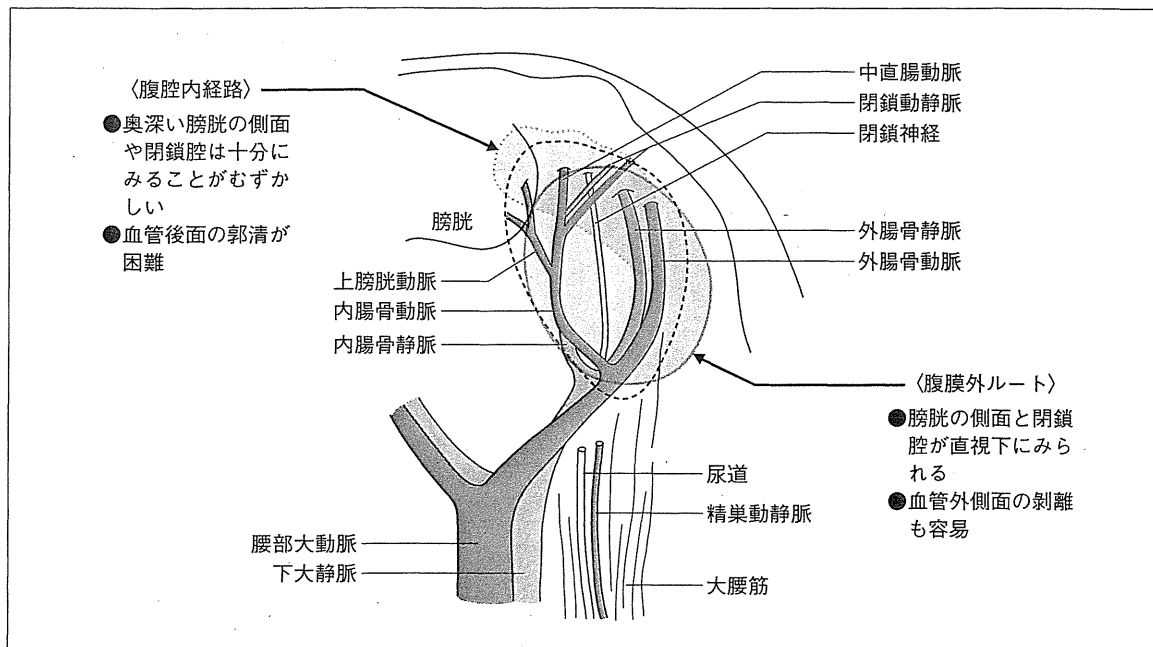


図4. 腹膜外ルートからの側方郭清の利点

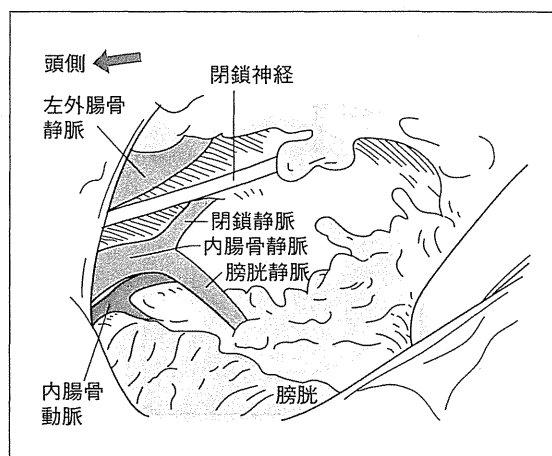


図5. 腹膜外からの郭清

あるデバイスでは、血管周囲に脂肪結合組織が残されていたほうが止血効果は向上するため、血管外膜に沿った精度の高い郭清はできないと思われる。

時々、側方郭清の程度を「予防的」と「治療的」に区別して論じられることがあるが、術前画像で側方リンパ節転移が疑われない患者を対象に行う側方郭清が「予防的」なら、戦う相手は micro metastasis であるがゆえに、きっちり行ってこそ

はじめて最大の効果が期待できると考える。

II. 手技の実際

1. 体位，開腹操作

レビテータにより載石位とする。腹部操作では股関節は軽度屈曲，開脚位とする。執刀者は開腹操作から右の側方郭清時までは患者の左側に，左の側方郭清時には右側に立つ。

2. 自律神経の温存

大動脈分岐部からやや頭側で上下腹神経叢が白い結合織として確認できるので，ここから神経を骨盤神経叢近くまで遊離し，テーピングしておく。

3. 大動脈分岐部の郭清

左右の総腸骨，内腸骨動脈流域のリンパ節郭清を右側から始める。総腸骨動脈の直上で血管鞘を剥離して，右総腸骨動静脈の郭清に引き続き左総腸骨動静脈との間の脂肪結合織を郭清する。大動脈分岐部直下に総腸骨静脈が存在し，ここから細かいリンパ節への枝が出ているのでこれを裂かないように注意する。

4. 腹膜外アプローチの併用

総腸骨から外内腸骨リンパ節を郭清し，内腸骨動脈流域リンパ節の郭清に移るが，腹腔側のみか

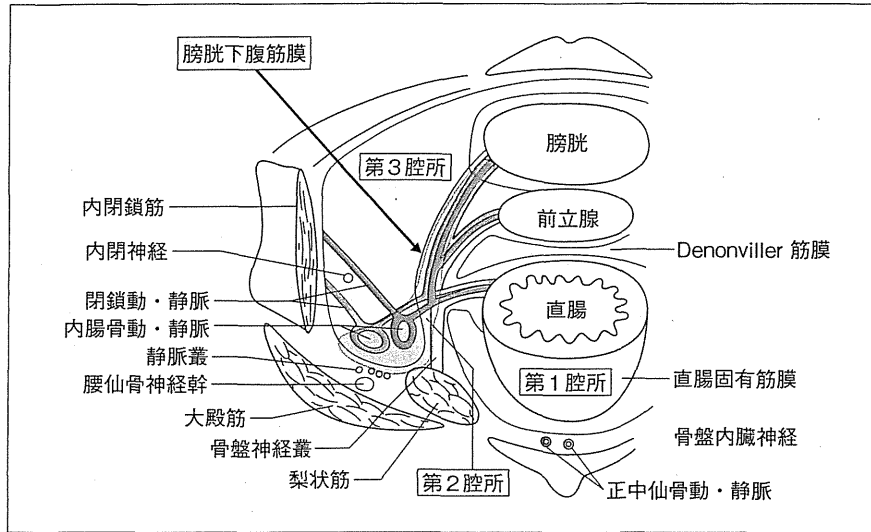


図6. 閉鎖腔と挙筋前腔を交通させた後に残る郭清すべき膜構造(膀胱下腹筋膜)

ら行くと図4に示すように奥深い小骨盤腔外側を斜めに覗き込みながら行うかたちとなり、視野が狭くまた血管後面の郭清が困難であるので、正中創下端で腹膜を筋膜から剥がして側方膀胱間隙・閉鎖腔を開放する(腹膜外アプローチ)。実際の手順は、①内腸骨血管内側を骨盤神経叢に向かって郭清し、②上膀胱動脈周囲の脂肪織は残した状態で、膀胱側方を手動的に開く。③ Cooperの重さを利用して閉鎖腔の剝離を行い、閉鎖神経と外腸骨静脈を視認してから、④外腸骨血管腹側で腹膜下にトンネルを作製し、この腹膜を尿管と一緒にガーゼを通して持ち上げ視野の展開を行う。これによって、閉鎖動静脈、膀胱動静脈が直下に見えるようになる(図5)。

閉鎖腔に到達し、無名静脈を閉鎖リンパ節外縁の区切りとして、外腸骨血管周囲を腹腔内から剝離して連続で郭清し、閉鎖腔脂肪組織を膀胱下腹筋膜に向かって剝離する。背側は腰仙骨神経幹の前面まで郭清を行う。骨盤内臓神経の尾側縁が側方郭清の尾側縁であり、閉鎖腔と挙筋前腔を交通させると、膀胱下腹筋膜の連続である1枚の膜のみが残る(図6)。いったん腹腔内に戻り、すでに上膀胱動脈レベルで膀胱下腹筋膜が破れ内腸骨動静脈が外側から露出されているので、同じ層を骨盤神経叢に向かって郭清する。上膀胱動脈にテーピングし、これを挙上しながら1~2本の副上膀胱動脈を結紮・切離して、内腸骨動脈の末梢部と

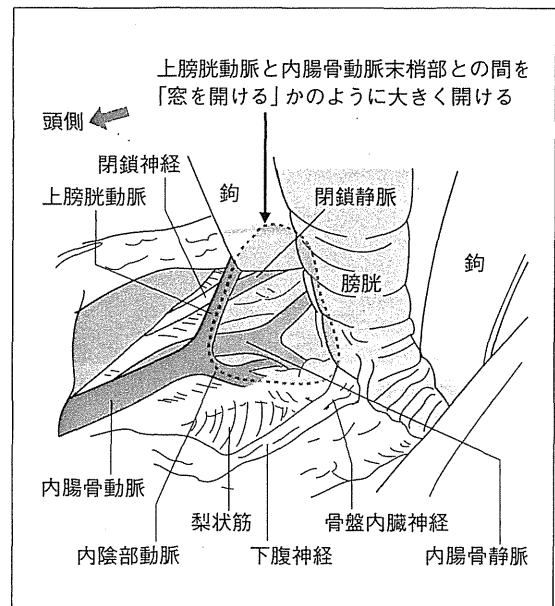


図7. 腹腔側からの郭清

の間をあたかも「窓を開ける」かのように大きく開ける(図7)。この操作によって、次の263Dの完全郭清が行いやすくなる。

骨盤神経叢外側の内腸骨末梢リンパ節263Dは下膀胱動静脈に囲まれて存在し(図8)、直腸間膜リンパ節転移を介さない単独での転移様式も多く認められ、この領域が直腸側方リンパ流の「源流」である可能性が高い。適確に郭清するために、腹

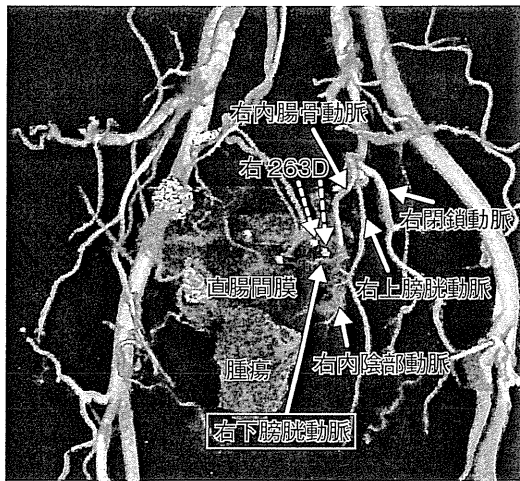


図8. 直腸の背側からみた multiphase fusion 画像

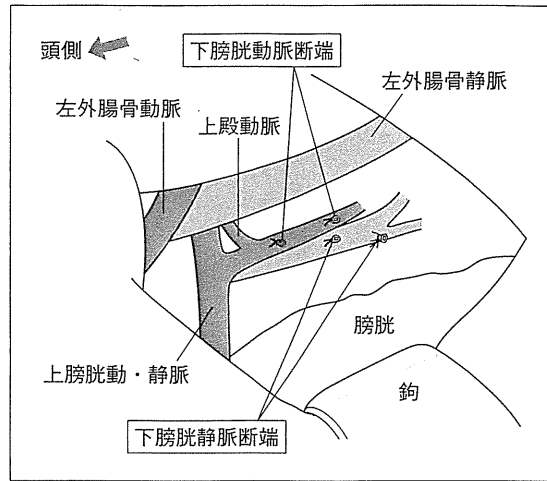


図9. 腹膜外アプローチからの郭清終了後

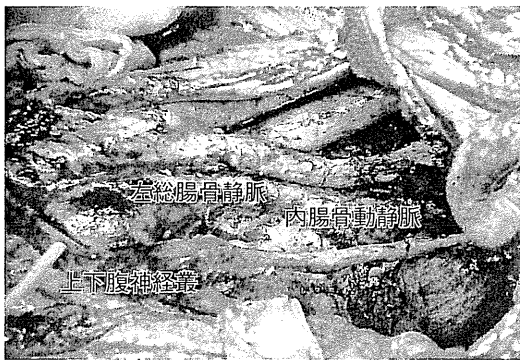


図10. 大動脈分岐部(280)・左総腸骨(273)・左内腸骨中枢リンパ節(263P)郭清状況

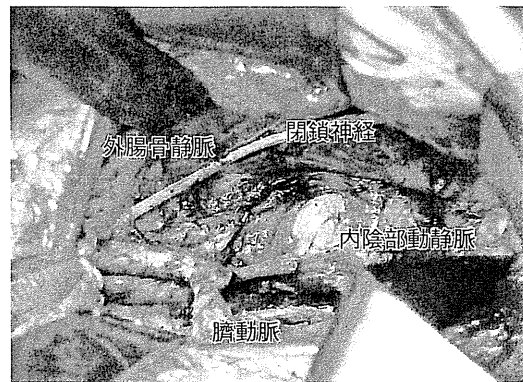


図11. 左閉鎖(283)・左内腸骨末梢リンパ節(263D)郭清状況

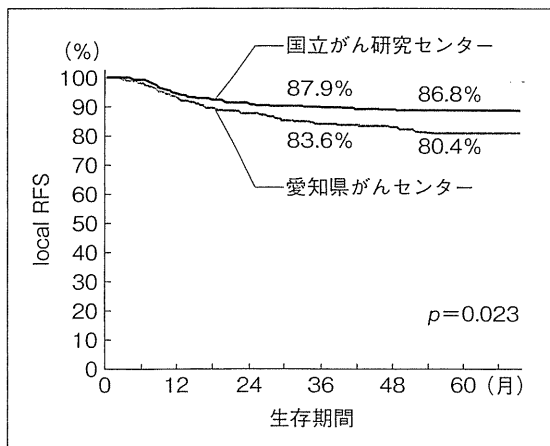


図12. 側方郭清後の local RFS率. 2施設間の比較

膜外から下膀胱動静脈を払った内陰部動静脈を尾骨筋に入るまで郭清する(図9)。以上の操作によって、大動脈分岐部、左右の総腸骨、外腸骨、閉鎖、内腸骨の各リンパ節が、腹腔内と腹膜外から系統的に郭清されることになる(図10, 11)。

Ⅲ. 側方郭清の成績

術前画像で側方骨盤リンパ節転移が疑われない患者を対象に行う側方郭清の意義に関しては、2012年にJCOG0212試験[total mesorectal excision (TME) vs TME + 側方郭清]の短期成績が報告され、側方郭清術の安全性が実証された⁴⁾。主要評価項目の無再発生存期間は2015年に判明す

る予定である。一方、側方リンパ節転移が存在した場合も5年生存率は30～50%⁹⁾と報告されており、側方郭清は一定の治療効果が期待できる手術手技である。

1975～2009年に、国立がん研究センター中央病院(NCC)と愛知県がんセンター中央病院(ACC)で系統的側方郭清が施行されたpStage II・III下部直腸癌の、それぞれ554例(pStage II : $n = 207$, pStage III : $n = 347$)と394例(pStage II : $n = 143$, pStage III : $n = 251$)を対象として、2施設間における全生存期間(overall survival : OS), 癌特異的生存期間(cancer-specific survival : CSS), 局所無再発生存期間(local recurrence-free survival : local RFS)を比較した。NCC, ACCの5年OS率はそれぞれ72.5%, 70.2%であり差を認めなかった($p = 0.821$)。5年CSS率でも、NCCとACCはそれぞれ74.7%, 73.8%と差を認めなかった($p = 0.964$)。しかし、3年local RFS率では、NCCとACCはそれぞれ87.9%, 83.6%で、5年local RFS率ではそれぞれ86.8%, 80.4%と有意な差を認めた($p = 0.023$) [図12]。このように、側方郭清後の局所再発をエンドポイントにした比較では、本邦のhigh volumeな専門施設間でも差異を認めた。

おわりに

側方郭清術に求められるのは、局所解剖を理解

し剝離層を見極める手技であり、下部進行直腸癌の標準術式として修得すべき術式である。施設間における治療成績の差が存在するため、精度の高い手術を遂行しなければその郭清効果は得られないと思われる。中途半端にとりやすい閉鎖腔の脂肪のみを摘出してくるような操作は側方郭清ではない。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) 平井 孝, 加藤知行: 直腸癌に対する側方郭清. 大腸肛門外科の要点と盲点, 第2版, 文光堂, 東京, p126-130, 2004
- 2) Akasu T, Inuma G, Takawa M et al : Accuracy of high-resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 16 : 2787-2794, 2009
- 3) Moynihan BG : The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 6 : 463-466, 1908
- 4) Fujita S, Akasu T, Mizusawa J et al : Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212) ; results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 13 : 616-621, 2012
- 5) Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S et al : Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer ; is it regional or distant disease? *Ann Surg* 255 : 1129-1134, 2012

*

*

*

肝切除後の補助療法

金光 幸秀* 志田 大* 塚本 俊輔*

索引用語：大腸癌，肝転移，肝切除，補助療法

1 はじめに

大腸癌では血行性転移の頻度が高いが、腹部内臓器の血行性転移は、まず門脈から肝臓へ転移するケースが多く、次いで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布されると考えられている¹⁾。したがって肝転移から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的治療を行えば治癒の可能性がでてくる²⁾。大腸癌肝転移に対する最も効果の高い治療は外科的切除であり、治癒切除ができれば25～58%の5年生存率が期待できる³⁻¹⁷⁾ (表1)。10年生存割合も15～40%と報告され^{5,9,10,12,20,21)}、肝転移切除後5年経過して再発していない場合は治癒したと考えられる。これはコホート研究やランダム化比較試験から導き出された結論ではないが、外科治療の対象となる肝転移患者で非切除とした場合の長期生存はほとんどなく、肝切除が選択された症例に対しては他の治療法では得られない良好な成績が示されている。しかし、比較的予後がよいとはいっても肝転移切除後には再発が多く、残肝再発

が50～60%、次いで肺転移が20～30%にみられ、これらの事実によって肝転移は局所病あるいは全身病と考える二通りの概念が存在する。いずれにしろ、肝転移切除後の局所再発である残肝再発と、肺転移を主とした肝外転移再発を制御することが肝転移切除後の予後改善の課題と考えられるが、肝転移切除後の大腸癌のみを対象とした臨床試験は少なく、有効性が証明された補助化学療法はないのが現状である。

2 補助療法としての肝動注療法

肝転移は肝臓のみに病巣が限局している局所疾患であり、肝転移から肺などへ二次性転移を起こす前に残肝再発の予防を行うという考えから、肝動注療法に関する比較試験がいくつも行われている(表2)。ドイツのLorenzらは、肝転移切除後の226名の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と5-FUを用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行った²²⁾。中間解析の結果、外科的切除単独群の生存時間中央値(MST)

Yukihide KANEMITSU *et al*: Adjuvant therapy after resection of liver metastasis from colorectal cancer

*国立がん研究センター中央病院大腸外科 [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]

表1 大腸癌肝転移切除後の治療成績

報告者	報告年	例数	生存期間中央値(月)	5年生存率(%)	手術死亡率(%)
Adson ³⁾	1984	141	—	25	4
Huges ⁴⁾	1986	607	—	33	5
Scheele ⁵⁾	1995	350	40	39	4
Nordlinger ⁶⁾	1996	1,568	—	28	2
Jamison ⁷⁾	1997	280	33	27	4
Iwatsuki ⁸⁾	1999	305	—	32	1
Fong ⁹⁾	1999	1,001	42	37	3
Minagawa ¹⁰⁾	2000	235	37	38	—
Figueras ¹¹⁾	2001	235	46	36	4
Choti ¹²⁾	2002	133	—	58	0
Kato ¹³⁾	2003	585	—	32	—
Abdalla ¹⁴⁾	2004	190	—	58	—
Fernandez ¹⁵⁾	2004	100	—	58	—
Wei ¹⁶⁾	2006	423	—	47	1
Rees ¹⁷⁾	2008	929	42.5	36	1

表2 肝切除後補助療法の第III相試験成績 / 肝動注化学療法

報告者	報告年	例数	レジメン		DFS		p値	OS		p値
			薬剤	中央値(月)	生存率	中央値(月)		生存率		
Lorenz ²²⁾	1998	226	no	13.7	5年33.9%	0.75	40.8	0.15		
			HAI 5FU/LV	14.2			5年47.9%		34.5	
森班 ²³⁾ 厚生労働省がん 研究助成金 ⁶⁻¹⁷⁾		140	no		5年29.5%	NS	5年44.7%	NS		
			HAI 5FU		5年44.7%		5年47.9%			
Kemeny ²⁴⁾	2002	109	no		4年25%	0.04	49	0.6		
			5FU+HAI FUDR		4年46%		63.7			
Kemeny ²⁵⁾	1999	156	5FU/LV		2年42%	0.07	2年76%	0.03		
			5FU/LV+HAI FUDR		2年57%		2年86%			

HAI: 肝動注 DFS: 無再発生存期間 OS: 全生存期間 NS: not significant

が40.8カ月であったのに対して、肝動注群のMSTは34.5カ月と、肝動注群が生存で劣っていたために中間解析で登録が中止された。本邦では森らが肝転移切除患者140名を対象として外科的切除単独と5-FUを用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行ったが、生存率に差を認めなかった²³⁾。これらの試験は、対照群に手術単独を置いた点で科学的な研究であったことは評価

されるが、肝動注療法のみでは残肝再発を抑制する傾向はあるが生命予後の改善には参与しないという結果に終わった。局所病としての残肝再発と全身病としての肝外再発の両者を抑制する目的で、米国のMargare Kemenyらは、1～3個の肝転移切除後の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と、flouxuridine (FUDR)を用いた肝動注+5-FUを用いた全身化学療法の術後補助化学療法

表3 進行・再発大腸癌に対する最近の第III相試験成績/全身化学療法・一次治療

試験名, 報告者	報告年	例数	レジメン	奏効率(%)				切除率 (%)	予後(MST)	
				CR	PR	SD	PD		PFS(月)	OS(月)
PRIME, Douillard ²⁶⁾	2010	1,183	PAN, FOLFOX	—	55	—	—	10	9.6	23.9
CRYSTAL, Van Cutsem ²⁷⁾	2009	1,198	CET, FOLFIRI	0.5	46	37		7	8.9	19.9
OPUS, Bokemeyer ²⁸⁾	2009	338	CET, FOLFOX	1	44	40	11	4.7	7.2	—
NO16966, Saltz ²⁹⁾	2008	1,401	BEV, FOLFOX	—	—	—	—	8.4	9.4	21.3
Falcone ³⁰⁾	2007	244	FOFOXIRI	8	58	21	11	15	9.8	22.6
Hurwitz ³¹⁾	2004	813	BEV, 5FU, IRI	4	41	—	—	—	10.6	20.3

CR:完全奏効, PR:部分奏効, SD:安定, PD:増悪, PAN:パニツマブ, CET:セツキシマブ, BEV:ベバシズマブ, MST:生存期間中央値, PFS:無増悪生存期間, OS:全生存期間

の109名のランダム化比較試験を行った²⁴⁾。4年無再発生存期間では、外科的切除単独群25%に対して術後補助化学療法群46%と術後補助化学療法群が上回っていた。しかしMSTでは、外科的切除単独群49.0カ月に対して術後補助化学療法群では63.7カ月(P=0.60)と生存期間の延長を証明することはできなかった。以上の試験とはコンセプトがやや異なるが、Nancy Kemenyらは5FU±ロイコボリンを用いた全身化学療法vs FUDRを用いた肝動注と5FU±ロイコボリンを用いた全身化学療法の比較試験を行い、2年無再発生存率と2年生存率では後者が有意に良好であったと報告した²⁵⁾。しかし、結局のところ肝動注療法による補助化学療法が手術単独に対し有効であることを証明する結果は、表2のいずれの試験からも得られていない。

3 補助療法としての全身化学療法

近年における大腸癌化学療法剤の開発は、異なった細胞毒性剤と最新の分子標的薬を併用することにより生存期間の延長を期待するものであり、1990年代後半からイリノテカン(irinotecan; CPT-11)、オキサリプラチン(oxaliplatin; L-OHP)、分子標的治療薬(ベバシズマブ, セツキシマブ, パニツマブ)といっ

た新規薬剤が登場し、5-fluorouracil (5-FU)しか有効薬剤のなかった時代に比べて、転移性・再発大腸癌における生存期間はここ10年間で飛躍的に延びてきた。過去の大規模なランダム化比較試験から、一次治療において、5-FU系薬剤, CPT-11, L-OHPの3剤に分子標的薬を使うことにより、20~22カ月のMSTが得られるとされる²⁶⁻³¹⁾(表3)。

しかし、切除可能な大腸癌肝転移に対する肝切除周術期のタイミングで、化学療法の効果を明らかにした報告は、今のところ一つもないのが現状である。例えば、肝切除後の補助療法として、全身化学療法の有効性を検証したエビデンスレベルの高い試験は、これまでのところ一つのランダム化比較試験³²⁾と一つの統合解析(pooled analysis)³³⁾のみである(表4)。Portierらは、治癒切除例を対象に手術単独と6カ月間の5-FU+ロイコボリンを用いた全身化学療法の比較試験を行い、5年無再発生存率で後者が有意に良好であったが、全生存期間では有意な差を認めなかった³²⁾。MitryらはPortierらの試験³²⁾と症例集積の遅さから早期終了となった一つのインターグループ試験(ENG trial)とを合わせて検討し、多変量解析で5FU+ロイコボリン療法が生命予後に関与することを示したが、

表4 肝切除後補助療法の第III相試験成績/全身化学療法

報告者	報告年	例数	レジメン	DFS	p値	OS	p値
			薬剤	中央値(月)		中央値(月)	
Portier ³²⁾	2006	171	no	17.6	0.028	46.4	0.13
			5FU/LV	24.4		62.1	
Mitry ³³⁾	2008	302	no	18.8	0.058	47.3	0.095
			5FU/LV	27.9		62.2	

DFS: 無再発生存期間, OS: 全生存期間

生存期間には手術単独と比べて有意差を認めなかった³³⁾。

一方, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)では, 治癒切除可能な肝転移を伴う大腸癌に対して, 外科的切除単独とFOLFOX4の術前・術後化学療法+外科的切除の364名のランダム化比較試験(EORTC-40983)を行い, そのプライマリーエンドポイント(progression free survival: PFS)の結果は2008年Lancetに公表され, FOLFOX4群でPFSが優れていたと報告された³⁴⁾。

4 切除可能肝転移に対する術前補助化学療法

NCCNガイドラインでは, 肝転移に対し, 肝切除+化学療法の集学的治療戦略を推奨している。切除可能肝転移には, 切除不能大腸癌全体に対する推奨レジメンと同様にFOLFOX/FOLFIRI/XELOX±Bevacizumab, FOLFOX/FOLFIRI±Panitumumab (KRAS野生型), FOLFIRI±Cetuximab (KRAS野生型)がカテゴリー2A(低いレベルのエビデンスに基づく推奨)で推奨されている³⁵⁾。また, EU Expert Panelでは, 切除可能例に対しては, 前述のEORTC40983試験³⁴⁾の結果を受けて, 「術前/術後化学療法+手術」が推奨されている³⁶⁾。では, 補助化学療法を肝切除後でなく,

肝切除前に行うことの利点は何であろうか?

1. 補助化学療法を肝切除前に行う場合の推定上のメリット³⁷⁾

①肝転移巣の縮小によって, 手術が容易になりR0手術が増えるかもしれない

R0手術に比べてR1, R2手術の予後は有意に不良である。Charnasangavejら³⁸⁾は, 肝切除断端陽性例は肝転移切除部における局所再発の頻度が高く, 予後不良であると述べている。肝転移巣が大きく, あるいは肝静脈根部や肝門部脈管に近いと切除断端はぎりぎりとなりやすい。Neoadjuvant chemotherapyにより肝転移巣が縮小すると, 切除断端が確保しやすくなり, R0手術が増えることが期待できる可能性がある。

②術前化学療法の方が, 微小転移病巣への殺傷効果や再発抑制効果が高いかもしれない

Yoonら³⁹⁾は, 大腸癌肝転移症例は健常人と比較し, 肝組織におけるVEGF, EGF, bFGF, HGFなど腫瘍増殖因子が有意に高く, 肝切除後には肝再生のためさらにHGF, bFGF値が高くなることを報告している。HGFは大腸癌細胞の運動や増殖能を亢進させるが, 他の増殖因子も微小癌巣を刺激, 増大させると考えられている⁴⁰⁾。術前化学療法により微小癌巣を根絶させれば, 増殖因子が肝切除後に亢進しても再発は起こらないかも

しれない。

- ③術前化学療法は薬剤感受性を評価できるかもしれない

CTやMRIによる画像検査や、切除標本の組織学的効果判定によって、肝転移病巣の化学療法に対する感受性を評価できる。効果のあった化学療法レジメンは術後の補助療法レジメンとしての有力候補となるかもしれない⁴¹⁾。

- ④術前の方が術後より化学療法への認容度が高いかもしれない

一般に補助化学療法においては、治療効果の点から薬剤減量することなく予定量を完遂すべきである。直腸癌に対する化学放射線治療では術後より術前の方が有害事象は軽度で完遂率が高いとされる⁴²⁾。同様に肝転移例においても、肝切除前の方が化学療法への認容度が高いかもしれない⁴¹⁾。

2. 術前補助化学療法の問題点

①上記の推定上メリットへの反論

切除を容易にする目的の術前化学療法は、肝の血管障害を惹起し、術中輸血が増え、L-OHPを加えるとその傾向が強まることが報告されている⁴³⁾。また、肝切除マージンと切除後の予後は相関しないという報告も多数あり^{44,45)}、R0切除率を上げるために術前化学療法を行う場合には、その理論的根拠は弱いといえる。

術前化学療法の方が、微小転移病巣への殺傷効果や再発抑制効果が高いかもしれない場合でも、術前化学療法の反応性と肝切除後OSとの間には関連性がないという報告がある⁴⁶⁾。マクロでの反応の違いによってOSに差がないのなら、ミクロレベルでの効果も期待できないことになる。

術前の方が術後よりも化学療法の忍容性が良好であるかもしれない場合、これには「少

ない化学療法サイクル数においては」という条件を伴う。術前化学療法のサイクル数と術後の合併症率は相関しているからであり、Aloiaらは、術前投与数が5サイクル以下では術後合併症率19%に対し、10サイクル以上になると術後合併症率が61.5%に上昇することを報告している⁴³⁾。

術前化学療法は薬剤感受性を評価できて、効果のあった化学療法レジメンは術後補助療法の有力候補となるかもしれない場合でも、切除可能肝転移に対する術前化学療法施行例の35～40%が、術後合併症の遷延によって術後の化学療法が受けられていない現実を知る必要がある。EORTC40983試験³⁴⁾でのその頻度は37%であり、他の大規模なretrospective試験でも非常に類似した結果であった⁴⁷⁾。

- ②全身化学療法後には病学的肝障害が生じる

CPT-11、L-OHP併用化学療法後肝障害に関する病学的検討では肝類洞閉塞(hepatic sinusoidal obstruction: SOS)や脂肪性肝炎(steatohepatitis: CASH)が高頻度に認められると報告されている^{48,49)}。肝類洞閉塞は肝線維化、静脈閉塞症(veno-occlusive disease)へと進行し、肝切除後の肝再生を阻害する可能性が示唆されている。脂肪性肝炎合併例では術後早期の死亡率が高かったとの報告がある。最近では、分子標的薬を併用することにより肝障害の頻度や程度が変わる可能性が指摘されているが⁵⁰⁻⁵²⁾、いずれも少数例による後ろ向き研究であり、確定的な結果とはいえないものの、全身化学療法後一部の症例に病学的肝障害が生じることは明らかである。図1は大きな孤立性の肝転移巣に対してmFOLFOX6+ベバシズマブ療法を8コース行い、PR(partial response)が得られたものの、

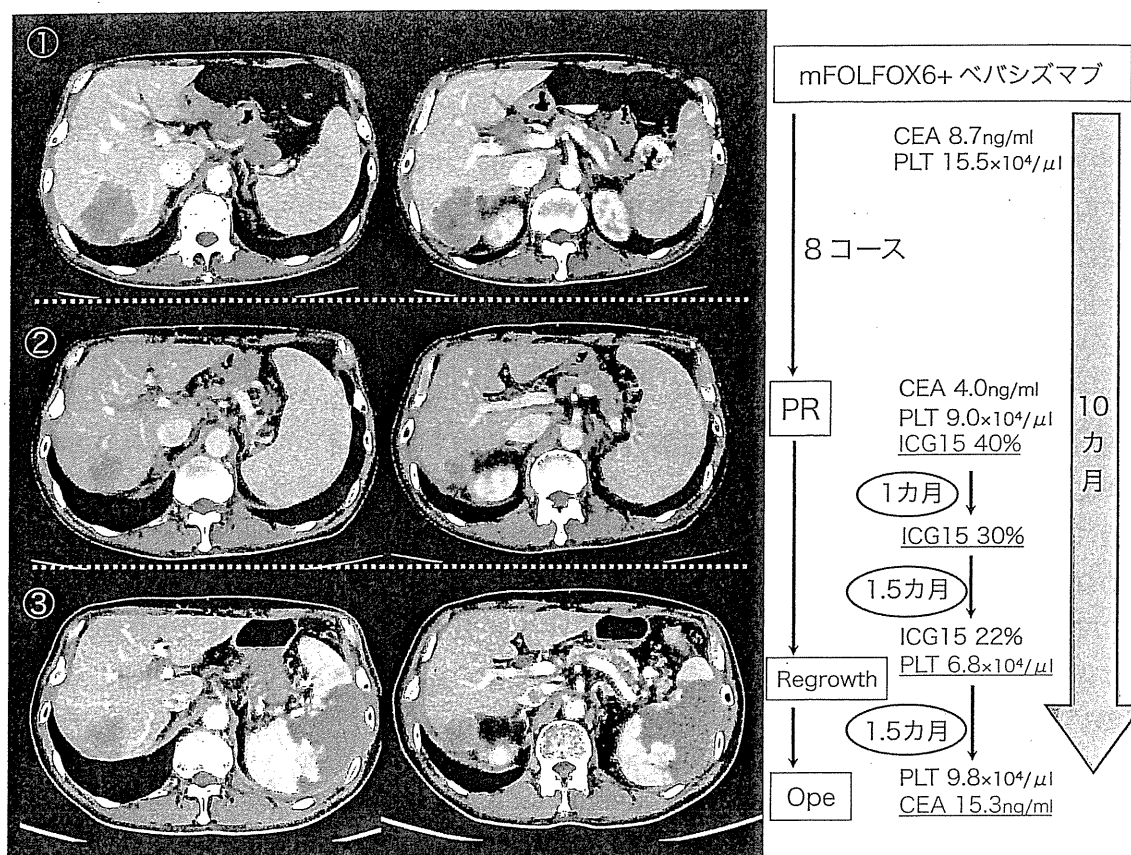


図1 術前化学療法による肝障害例

ICG15分値の異常と血小板(PLT)減少によってobservationを余儀なくされ、肝切除までに10カ月間を要した症例である。肝機能と血小板数の回復を待つ間に、縮小していた転移巣は再度増大し、CEA値は治療前の倍近くに上昇した。術前化学療法によって肝障害をきたしたため、貴重な時間と医療費を無駄に浪費した典型的な例である。

③全身化学療法後肝切除の術後合併症割合、術後死亡割合が増す

オキサリプラチン、イリノテカン併用化学療法後に肝切除を施行した症例で術後合併症割合(morbidity)、術後死亡割合(mortality)が上昇することが報告されている。頻度が最も高い報告で、morbidity 38%^{53,54)}、mortality 5%⁵³⁾である。EORTC40983試験³⁴⁾

でも、FOLFOX群(術前FOLFOX4 6コース)は切除単独群と比較し術後死亡割合(0.7%, 1.3%)に差は認めなかったが、術後合併症割合(21.1%, 9.7%)は高率であった。殺細胞効果から考えると術前補助化学療法におけるレジメンもFOLFOXやFOLFIRIなどにbevacizumab, cetuximabを併用した奏効率の高いものがよいことになるが、分子標的薬の併用による高度の肝障害によって、肝切除後に重篤な術後合併症が起こることが危惧されている。分子標的薬併用による肝切除後合併症頻度は、最も高い報告で、morbidity 64%⁵⁵⁾、mortality 4%⁵⁶⁾である。

④一定の頻度でPD (progressive disease)を認める

肝転移には、化学療法に感受性が高くて

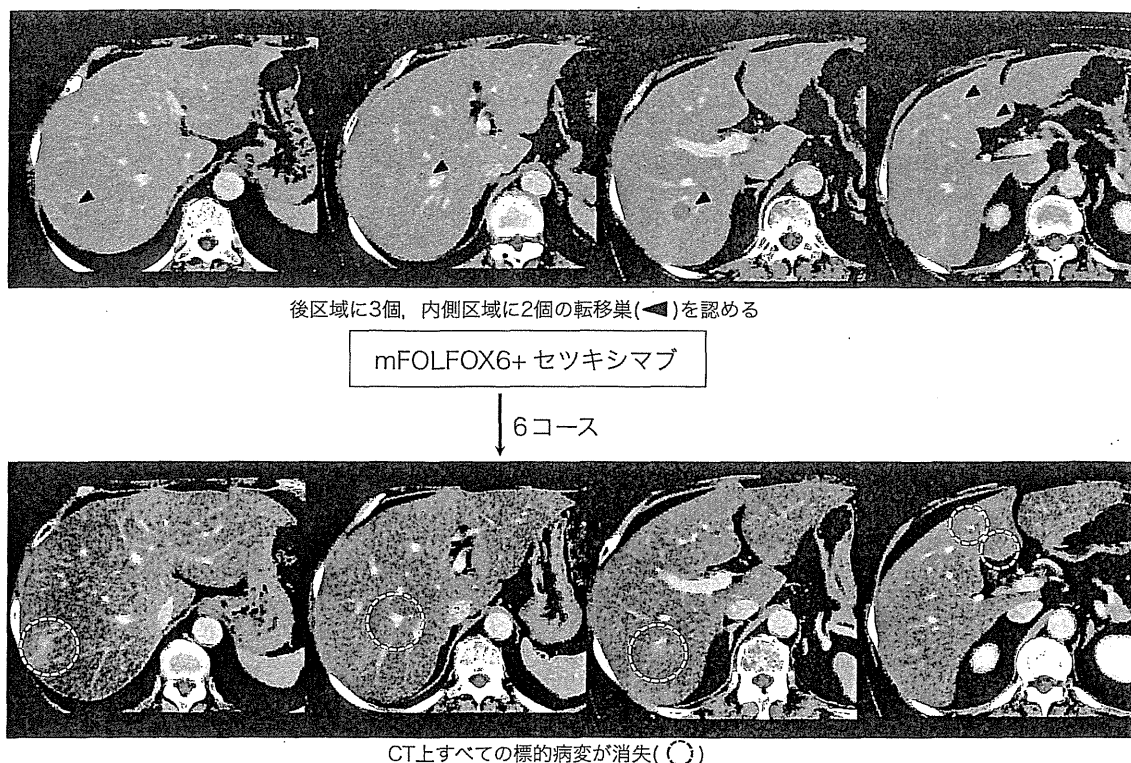


図2 術前化学療法による標的病変消失例

よく効くものと、残念ながら感受性が低くて効かないものがある。術前化学療法無効による腫瘍増大がPDである。イギリスで行われた第II相試験では、切除可能肝転移に術前化学療法としてCapeOX療法を行ったところ、15.6%にPDを認めたことが報告されている⁵⁷⁾。また、本邦の宮城肝胆膵化学療法研究会(Miyagi HBPCOG)で行われた、mFOLFOX6+ベバシズマブ6コース後に肝切除を行う第II相試験(BeFORE試験)⁵⁸⁾でも、PDは5%の頻度で認められ、前述のEORTC試験³⁴⁾でも7%に認められた。このように化学療法には一定の頻度でPDが発生し、切除可能肝転移例の術前にPDが認められた場合、その患者は治癒切除チャンスをみすみす失うことになる。

- ⑤画像上CR (complete remission)になった時、肝転移巣切除が困難となる

Benoistは586例の肝転移に化学療法を行い、画像診断で38例(6%)66病巣がCRとなった。肝切除後の病理学的検索をすると、画像上CRとなった66病巣のうち55病巣(83%)にviableな癌病巣が認められたと報告している⁵⁹⁾。すなわち、化学療法前に認められた転移巣は、画像上消失してもviableな癌細胞が残存しており、切除しなければ遺残再発する可能性が高い。一方、術前化学療法により、画像診断上CRとなり消失した病変を手術時に確認できないことがある。癌病巣が術前化学療法により壊死・縮小することは望ましくても、切除すべき病変が不明となる危惧がある。図2は後区域に3個、内側区域に2個の計5個の転移巣にmFOLFOX6+セツキシマブ療法が奏効し、すべての病巣がCT上CRとなり手術のタイミングを難しくした症例である。もし、このような病巣をobserveした

表5 EORTC 40983試験³⁴⁾

解析対象	化学療法群	手術単独群	PFS	ハザード比	p値
	例数	例数	3年生存率の差		
全症例 (ITT解析)	182	182	7.2	0.79	0.058
適格例	171	171	8.1	0.77	0.041
切除例	151	152	9.2	0.73	0.025

ITT: intention-to-treat PFS: 無増悪生存期間

場合に切除不能な形で再燃すれば、術前化学療法におけるPDの場合と同様に、完全奏効例においても標的病変の消失によって、本来は享受できたはずの肝切除による治癒のチャンスを失いかねないという問題が生じる。

⑥切除可能肝転移に対する術前化学療法は、標準治療として推奨するだけの根拠に乏しい

治癒的肝切除が可能な症例に対する術前補助化学療法の有効性を示す報告は今のところないが、前述のEORTC40983試験³⁴⁾が参考になる。適格例および切除例を対象とした副次的解析では3年無増悪生存期間で統計学的な有意差が示されたものの、主たる解析である全登録例のintention-to-treat (ITT)解析では有意差は認められなかった(表5)。真のエンドポイントである全生存期間については、2008年時点では公表されず、副次的解析で有意差が出たとする無増悪生存期間の定義そのものにも問題が指摘されており⁶⁰⁾、この結果をもって術前・術後化学療法を新たな標準治療と位置づけるには不十分な結果であった。また、EORTC40983では対象を肝転移個数が4個以下の症例に限っており、これは本邦の大腸癌研究会の肝転移進行度分類ではH1に相当する最も進行度が早期のものであり、日常診療でわれわれが遭遇する肝転移切除例の半数にも満たない(大腸癌研究会プロジェクト研究「大腸癌の肝転移に関する研

究」2004)。しかも、EORTC40963の登録例のうち、80%は予後良好な転移個数1～2個の症例であるため、この結果をすべての肝転移切除例の補助療法としてそのまま実臨床に導入することには大いに疑問があった^{61,62)}。

それにも関わらず、EORTC40983の2008年Lancet誌上での結果公表以降は、術前に強力な化学療法を行うレジメンが注目され、肝転移を見つけると、その有効性とは別にまず化学療法(FOLFOX)を行う、あるいは化学療法(FOLFOX)を行ってから手術を考えるという傾向の拡大が懸念されるが、術前化学療法には上述したように複数の重大な問題点があるため、予後における有意な向上が証明されて初めて本治療法は正当化されるものである。

しかし、2012年のASCOではEORTC40983試験³⁴⁾の最終OS結果が公表され、中央値8.5年の観察期間が経過した時点で化学療法群の58.8% (107例)、手術単独群の62.6% (114例)で死亡が報告された。主な死因として、再発は化学療法群で46.7% (85例)、手術単独群で54.4% (99例)であり、周術期合併症による死亡は両群とも1.1% (2例)であった。5年OSは化学療法群で52.4%、手術単独群で48.3%、中央値はそれぞれ63.7カ月、55カ月であり、適格症例の5年生存率は、化学療法によって4.1%向上したのみで、OSにおけるFOLFOX4群の優越性は認められなかった(図3: HR=0.87, 95% CI: 0.66-1.14, p=0.303)。

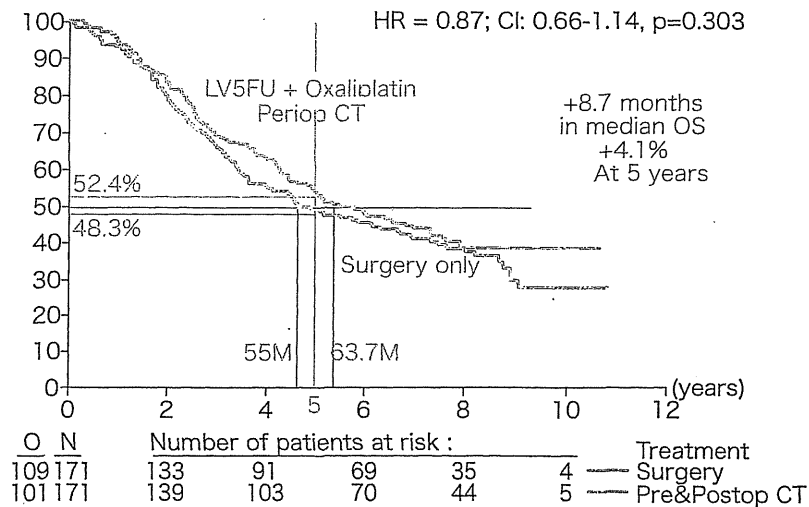


図3 Overall survival in eligible patients

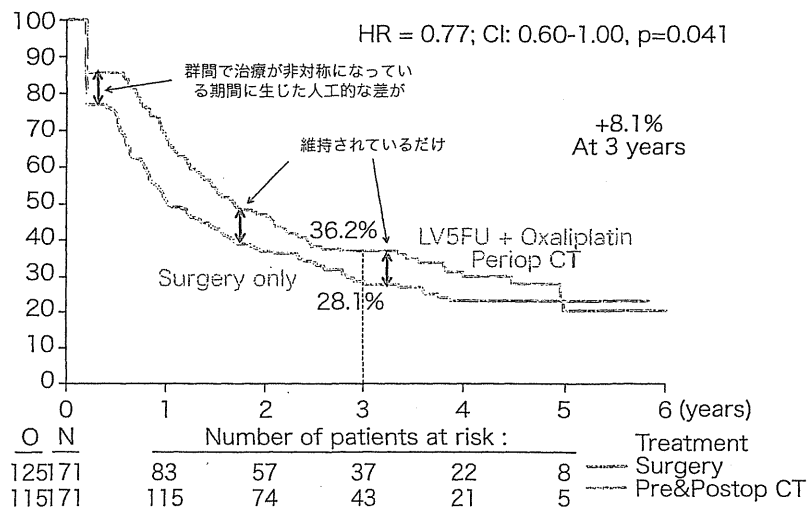


図4 Progression-free survival in eligible patients
(Nordlinger et al : Lancet, 2008)

もともと、本試験は、主たる解析の3年PFSのITT解析では統計学的な有意差は認められず、lead time biasを避けるためにland mark methodという特殊な方法でPFSを算出して生まれた人工的な差によって、かろうじて周術期補助療法のmarginaleなbenefitを示した試験に留まっていたが(図4)⁶³⁾、その最終OS結果は、依然として補助化学療法をすべての肝転移切除例の実臨床には導入できないこ

とを示すものであった。本試験を率いたDr. Nordlingerは、FOLFOX4による周術期化学療法が手術単独と比べてOSについては有意な改善を示さなかった理由として、同程度のOSの上乗せで有意差が出たMOSAIC試験⁶⁴⁾を取り上げ、本研究のパワー不足を指摘したが⁶⁵⁾、その場合であっても、補助化学療法が真に再発死亡のリスクを減らすなら、両群の曲線は裾広がり広がるはずである。実際に

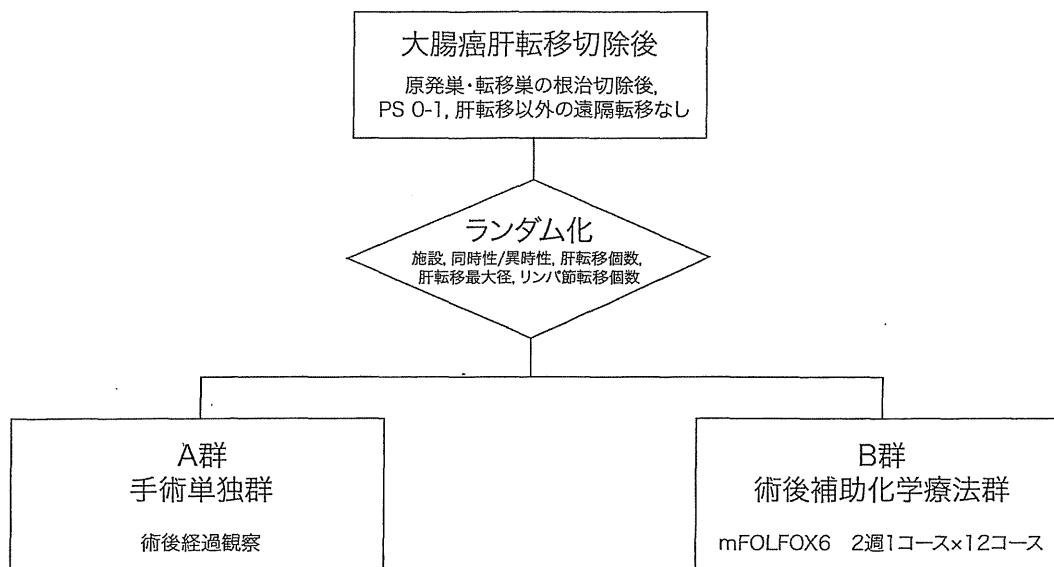


図5 JCOG0603試験

は、FOLFOX4群が手術単独群と比べて「なかぶくれ」的に途中開くのみであり(図3)、検出力不足でOSが有意にならなかったというNordlingerらの主張はあてはまらないと考える。また、OS結果公表の最終結論として、周術期化学療法が切除可能な大腸癌肝転移症例に対する標準的補助化学療法であるという十分なエビデンスはなく、選別した症例のみ行うべきであると述べられたが⁶⁵⁾、サブグループ解析の結果が示されていない以上、EORTC40983試験の結果からは化学療法が有効な対象を選別することも全く不可能である。以上のように、EORTC40983の結果は、いまだに大腸癌肝転移切除例に対する補助療法の至適投与法は確立していないことを示すものであり、肝切除周術期の補助化学療法を正当化するエビデンスは依然としてないのが現状である。

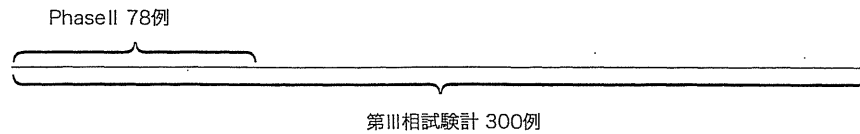
5 術後FOLFOX療法 (JCOG0603 試験)

①いまだ肝切除後の補助化学療法の有効性

は確立していない

現段階では、切除可能肝転移に対する術前化学療法は安全性、効果ともに確立されておらず、切除可能肝転移例の治療成績向上のためには、術後に補助療法を行う戦略が妥当である。しかし、実地臨床において術後補助療法を推奨するだけの根拠に乏しい現状では、本治療は試験治療として行うべきであり、レベルの高いエビデンスを得るために臨床試験への参加が推奨される。JCOG (Japan Clinical Oncology Group)では大腸癌肝転移治癒切除後患者を対象に、手術単独 vs FOLFOX6のランダム化II/III相試験を開始した(図5, JCOG0603)⁶⁶⁾。本試験計画時点で肝切除後にmFOLFOX6を行った第II相試験の報告はなかったために、登録開始から最初の78例(B群:mFOLFOX6群39例)で第II相試験を行い、安全性を確認後、引き続いて第III相試験を行う第II/III相試験として、2007年3月に試験を開始した。主要評価項目は第III相部分が無病生存期間、第II相部分がmFOLFOX6療法の9コース完遂割合で、

【改正前のデザイン】



【改正後のデザイン】

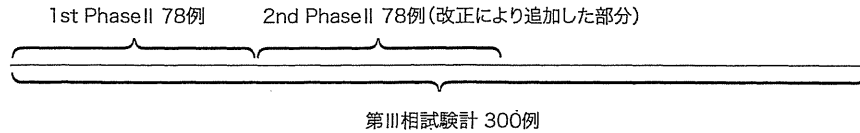


図6 JCOG0603試験のデザイン変更点

副次評価項目は全生存期間，有害事象，再発形式である。途中，予想以上の有害事象頻度を認めたため登録を一時停止し，化学療法の減量・休薬基準を見直すプロトコル改正を余儀なくされた(図6)。2013年9月時点で登録数は165例(予定登録数300例)にとどまっているが，月間登録数2例ペースで堅実に進行中である。低い登録ペースの一番の原因は，前述のEORTC40983試験³⁴⁾の2008年Lancet誌上での結果公表以降，術前化学療法が有効である可能性が注目され，切除可能大腸癌肝転移に対する術前化学療法が急速に普及し，適格症例が減少したことによると考えている。実際，2008年以前はJCOG0603試験の登録ペースは月平均7例あったが，その後の改正作業に伴う1年にわたる登録停止期間後の登録再開以降の平均ペースが月平均2例に低下したという経緯である。

しかし，この間に多数の研究データが蓄積され，術前化学療法には前述の大きな問題点があることが明らかになってきた。そして，このような薬剤による負の効果と前述のEORTC40983試験³⁴⁾のnegativeな最終結果によって，術前化学療法へのこれまでの熱狂度は急速に終息してきた感がある。

②化学療法によって治療強度を上げて，標

準手術への上乗せ効果を期待するのが補助療法本来の考え方である

本年のASCO2013で，EORTC40983(EPOC)試験³⁴⁾の発展型である「KRAS野生型切除可能大腸癌肝転移に対する周術期化学療法と周術期化学療法+セツキシマブ(CET)の第III相ランダム化比較試験」(new EPOC試験⁶⁷⁾)の結果が報告されたが，必要イベント数212イベントの発生を待たずに123イベント時点で無効中止されている。PFSは，化学療法群20.5カ月，化学療法+CET療法群14.1カ月で，OSは，化学療法群は中央値に未到達，化学療法+CET療法群39.1カ月で，いずれもCET併用群で有意に短いという，研究者らの期待とは正反対の結果であった。化学療法によって治療強度をあげて，標準手術への上乗せ効果を期待するのが補助化学療法本来の考え方であるため，その効果の検証はまずは術後に行われるのが基本のはずであるが，標準治療の位置づけが曖昧なままEPOC試験³⁴⁾(コントロール群は術後FOLFOX4)とnew EPOC試験⁶⁷⁾(コントロール群の補助化学療法レジメンは複数)は行われており，これらの試験は回答すべきクリニカルクエスチョンを1，2段階飛ばしたデザインといえる。このようなデザインのもとで行われたEPOC試

験³⁴⁾, new EPOC 試験⁶⁷⁾のnegativeな結果を受けても, 結局術前+術後化学療法, 術前化学療法, 術後化学療法のうちのいずれが負の結果に寄与したかが不明のままである.

③正しい方法でエビデンスを作ろうとする
努力が将来に繋がる

JCOG0603 試験はあくまで試験の科学性にこだわり, よって立つべき最もレベルの高い研究を目指して対照群に無治療を選択し, グループ内の研究者やプロトコル審査委員会のレビューアー, JCOG運営委員会の委員の賛同を得て, 幸運にもそれを実現することができた. このおかげで, 本試験は, EPOC 試験³⁴⁾およびnew EPOC 試験⁶⁷⁾の結果に影響されることなく, われわれが第一に知りたいクリニカルクエスチョンに対して極めて簡潔に答えられる形を保ち, 結果がpositiveでもnegativeでも, 第一級のエビデンスを作るに足る臨床試験と考えられる. 試験結果がpositiveであれば, 術後の再発を予防して肝転移切除後の大腸癌患者の予後を改善する補助化学療法が開発できたことになり, negativeであれば, 肝切除という大きな手術を行った患者に, さらに負担をかける無駄な化学療法を行わなくてもよいことになる.

本試験結果の発表時期は遅くなることが予想されるが, 肝転移を完全切除できた場合の術後補助化学療法の有用性を科学的に明らかにできるかもしれない検証的試験は他になく, 本試験のクリニカルクエスチョンの価値が色褪せることはないと思われる. 今後の試験の結果が待たれる.

6 おわりに

大腸癌肝転移に対する根治切除前あるいは後に補助化学療法を付加することで明らかに生命予後が改善したという報告はいまだない.

切除可能な肝転移に対する唯一の標準治療が肝切除である. しかし, 肝転移切除後には多くの症例が再発するため, 肝切除のみでは治療強度が十分とはいえないのが現状である. 化学療法によって治療強度を上げて, 標準手術への上乗せ効果を期待するのが補助化学療法であるが, 肝転移切除後の大腸癌のみを対象とした臨床試験は少なく, 残念ながら有効性が証明された補助化学療法は存在しない. 術後の再発を予防して, 肝転移切除後の大腸癌患者の予後を大きく改善する補助化学療法の開発が望まれる.

文 献

- 1) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al : Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies. J Pathol 150 : 195-203, 1986
- 2) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al : Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 15 : 938-946, 1997
- 3) Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al : Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 119 : 647-651, 1984
- 4) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al : Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 100 : 278-284, 1986
- 5) Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al : Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 19 : 59-71, 1995
- 6) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al : Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer 77 : 1254-1262, 1996
- 7) Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM et al : Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. Arch Surg 132 : 505-510, 1997
- 8) Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR et al : Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. J Am Coll Surg 89 : 291-299, 1999
- 9) Fong Y, Fortner J, Sun RL et al : Clinical score for

- predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230 : 309–318, 1999
- 10) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al : Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 231 : 487–499, 2000
 - 11) Figueras J, Valls C, Rafecas A et al : Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 8 : 980–985, 2001
 - 12) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al : Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235 : 759–766, 2002
 - 13) 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 : S22–31, 2003
 - 14) Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al : Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239 : 818–825, 2004
 - 15) Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al : Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 240 : 438–447, 2004
 - 16) Wei AC, Greig PD, Grant D et al : Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 13 : 668–76, 2006
 - 17) Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al : Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247 : 125–135, 2008
 - 18) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP et al : Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 131 : 322–329, 1996
 - 19) 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, 癌と化学療法社, 東京, 1999, pp1645–1657
 - 20) Rogers MS, NcCall JL : Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg* 87 : 1142–1155, 2000
 - 21) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K : Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22 : 268–277, 1998
 - 22) Lorenz M, Müller HH, Schramm H et al : Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 228 : 756–762, 1998
 - 23) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他 : 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. *消化器外科* 24 : 313–319, 2001
 - 24) Kemeny MM, Adak S, Gray B et al : Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol* 20 : 1499–1505, 2002
 - 25) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al : Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341 : 2039–2048, 1999
 - 26) Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al : Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28 : 4697–4705, 2010
 - 27) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 : 1408–1417, 2009
 - 28) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27 : 663–671, 2009
 - 29) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26 : 2013–2019, 2008
 - 30) Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al : Gruppo

- Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25 : 1670–1676, 2007
- 31) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335–2342, 2004
 - 32) Portier G, Elias D, Bouche O et al : Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTHAURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 24 : 4976–4982, 2006
 - 33) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H et al : Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 26 : 4906–4911, 2008
 - 34) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371 : 1007–1016, 2008
 - 35) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 3. 2012
 - 36) Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al : European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 20 : 985–992, 2009
 - 37) 安野正道 : 大腸癌肝転移に対する集学的治療戦略における肝切除前・切除後の化学療法について. *大腸癌 Frontier* 3 : 47–51, 2010
 - 38) Charnsangavej C, Clary B, Fong Y et al : Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 13 : 1261–1268, 2006
 - 39) Yoon SS, Kim SH, Gonen M et al : Profile of plasma angiogenic factors before and after hepatectomy for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 13 : 353–362, 2006
 - 40) Meredith K, Haemmerich D, Qi C et al : Hepatic resection but not radiofrequency ablation results in tumor growth and increased growth factor expression. *Ann Surg* 245 : 771–776, 2007
 - 41) Power DG, Kemeny NE : Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 28 : 2300–2309, 2010
 - 42) Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al : German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 1731–1740, 2004
 - 43) Aloia T, Sebah M, Plasse M et al : Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24 : 4983–4990, 2006
 - 44) Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al : Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 241 : 715–722, 2005
 - 45) Figueras J, Burdio F, Ramos E et al : Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* 18 : 1190–1195, 2007
 - 46) Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M et al : Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 16 : 1844–1851, 2009
 - 47) Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM et al : Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 26 : 5344–5351, 2008
 - 48) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al : Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 15 : 460–466, 2004
 - 49) Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW et al : Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 200 : 845–853, 2005
 - 50) Ribero D, Wang H, Donadon M et al : Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-