

博士論文

論文題目 大腸癌同時性肝転移の定義および原発巣・肝転移
同時切除の安全性・有効性に関する検討

氏名 吉岡 龍二

目次

略語一覧	3
要旨	4
第1章：序文	5
第1節：大腸癌の疫学	5
第2節：遠隔転移を伴う大腸癌に対する化学療法	5
第3節：大腸癌肝転移に対する外科治療	8
第4節：Multidisciplinary approach	9
第5節：大腸癌肝転移切除後の予後不良因子	10
第6節：「同時性」肝転移における問題点	11
第1項：統一されていない「同時性」の定義	11
第2項：原発巣と肝転移に対する治療戦略	12
第7節：本研究の目的	13
第2章：研究1「大腸癌肝転移における「同時性」の定義に関する検討」	16
第1節：研究1の方法	16
第2節：研究1の結果	22
第3章：研究2「大腸癌同時性肝転移に対する原発・肝臓同時切除の安全性・有効性に関する検討」	38
第1節：研究2の方法	38
第2節：研究2の結果	44
第4章：考察	51
第5章：総括と今後の展望	62
引用文献	68
謝辞	85

略語一覽

5-FU; 5-fluorouracil

LV; Leucovorin

OS; Overall survival

RECIST; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

DFI, Disease free interval

CEA; Carcinoembryonic antigen

EGOSLIM; Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases

CT, Computed tomography

vs; versus

RFS; Recurrence free survival

CA19-9, Carbohydrate antigen 19-9

ICG; Indocyanine green

ISGLS; International Study Group of Liver Surgery

EORTC; European Organization for Research and Treatment of Cancer

NCCN; National Comprehensive Cancer Network

UMIN; University hospital Medical InformationNetwork

要旨

大腸癌肝転移において、原発巣と同時期に発見される同時性肝転移は予後不良とされているが、同時性の定義、同時切除と二期切除のどちらがよいか、ともに結論がない。同時性の定義および同時切除の安全性・有効性について検討した。原発と同時に診断された肝転移群は、原発切除後 12 ヶ月以内および 12 ヶ月以降に診断された肝転移群に比して、全生存で有意差はないものの、無再発生存期間が有意に短かった。同時切除を施行した 127 例の検討で、術死はなく、重篤な合併症率は 18.2% と良好な成績であった。同時性の定義は原発巣と同時に診断された肝転移とすることが妥当であり、同時性肝転移は原発巣と同時切除を安全に施行可能であった。

第 1 章：序文

第 1 節：大腸癌の疫学

大腸癌は世界的に、罹患数・死亡数ともに最も多い悪性新生物の一つである。米国および英国においては悪性新生物による年次罹患数・死亡数が男女ともに第 3 位となっている[1, 2]。本邦では、大腸癌による死亡は、戦後一貫して増加傾向にあり、平成 26 年の悪性新生物による年次死亡数中、大腸癌は男性で肺、胃に次いで第 3 位（死亡数 26164 人、人口 10 万対死亡率 42.9）となり、女性では第 1 位（死亡数 22297 人、人口 10 万対死亡率 34.6）となっている。特に女性においては平成 15 年以降、悪性新生物による部位別死亡率の第 1 位となり続けている[3]。肝臓は大腸癌の遠隔転移先として最も頻度の高い部位であり、大腸癌の全経過を含めて約 30%に肝転移を認め、そして大腸癌における死因の少なくとも 2/3 が肝転移によると報告されている[4, 5]。よって大腸癌肝転移に対する治療は、大腸癌に対する治療成績を改善する上で重要な鍵の一つと言える。

第 2 節：遠隔転移を伴う大腸癌に対する化学療法

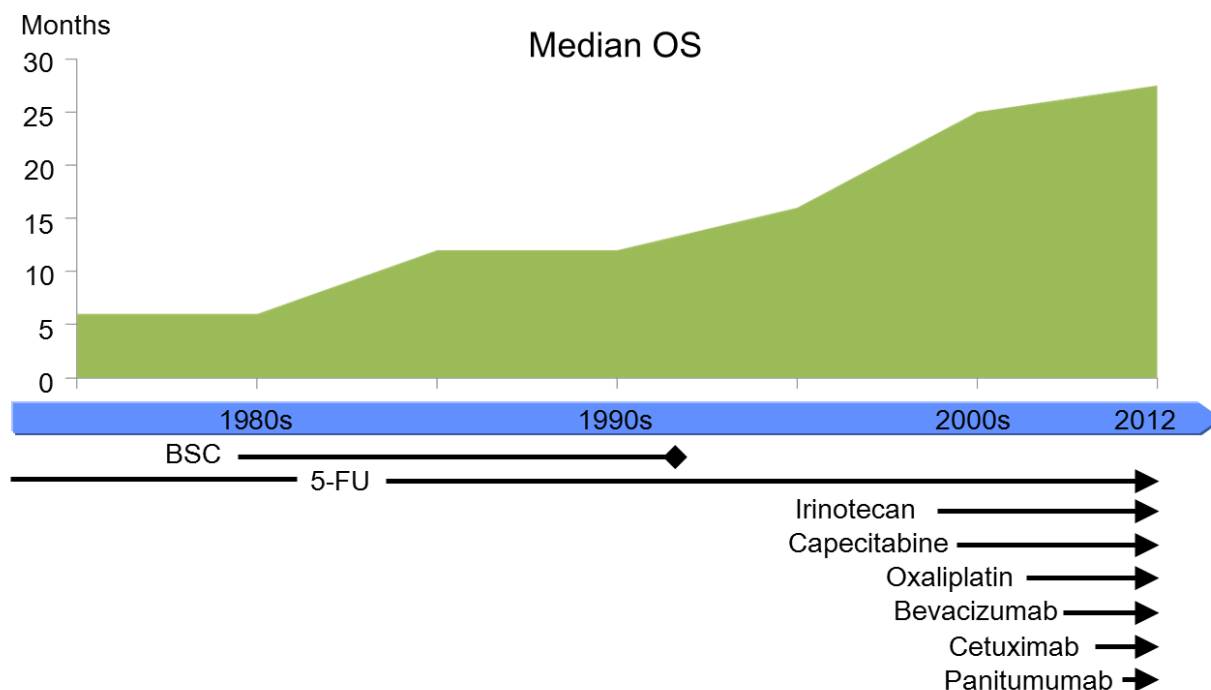
遠隔転移を伴う癌は全身性疾患とされ、通常は化学療法の適応となる。遠隔転移を伴う大腸癌治療においても、化学療法は重要な役割を果たしている。1980

年代までは大腸癌に対して有効な抗癌剤が 5-fluorouracil (5-FU) のみであった。1990 年代に入り 5-FU にロイコボリン (LV, Leucovorin) の併用療法が用いられるようになり、切除不能再発または切除不能進行大腸癌に対する併用療法の治療成績は改善を 5-FU 単独に比較して改善されたものの、依然として全生存期間 (OS, Overall Survival) 中央値でも 8~12 ヶ月といったところであった[6]。1990 年代後半から 2000 年代に入り、5-FU+LV にオキサリプラチンを加えた FOLFOX 療法、およびイリノテカンを併用した FOLFIRI 療法が広く用いられるようになり、切除不能再発または切除不能進行大腸癌に対する化学療法による OS 中央値は 16~20 ヶ月と大きく改善した[7-9]。さらに血管内皮細胞増殖因子に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブや、上皮成長因子受容体に対するモノクローナル抗体であるセツキシマブ、パニツムマブなどの分子標的薬が併用されるようになったことで、上記 OS は 18~24 ヶ月にまで改善された[10]。

直近では 2013 年、2014 年にそれぞれ米国臨床腫瘍学会で結果が発表された KRAS 野生型の切除不能進行・再発大腸癌に対する第 III 相比較試験である、FOLFIRI + セツキシマブ療法と FOLFIRI + ベバシズマブ療法の無作為化比較第 III 相試験: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3 試験)、FOLFIRI/mFOLFOX6 + ベバシズマブ vs. FOLFIRI/mFOLFOX6 + セツキシマブの第 III 相試験 (CALGB/SWOG 80405)では、OS 中央値が 25~30 ヶ月と報告された[11, 12]。こ

これらの成績は、全身状態のよい患者を対象とした臨床試験をもとにしたデータという制限はあるものの、特にこの 20 年間における大腸癌に対する化学療法の進歩は目覚ましいものがある。図 1 に進行・再発大腸癌に対する化学療法の変遷を示す。

図 1 進行・再発大腸癌に対する化学療法の変遷



各年代の切除不能進行再発大腸癌を対象とした化学療法の臨床試験における OS 中央値を示した[13-21]。

BSC, Best supportive care

しかし、化学療法単独での治癒はいまだ稀であり、上述した FIRE-3 試験において、Intention-to-treat 解析の対象となった計 592 例のうち、Response Evaluation

Criteria in Solid Tumors (RECIST)ガイドライン[22]における標的病変の消失を示す Complete response と評価された症例はわずか 17 例 (2.9%) であった。

第 3 節：大腸癌肝転移に対する外科治療

大腸癌に対する化学療法が目覚ましい進歩を遂げたものの、化学療法単独で治癒が得られる可能性は依然として低い。大腸癌肝転移に対する肝切除の有効性については、多くの報告がなされており、近年では肝切除後 5 年 OS 率は 50～60%と報告されている [23-26]。Morris らは英国における population-based study で、大腸癌肝転移切除症例の 5 年 OS 率が 42.4%であり、これは stage III の大腸癌切除後の 5 年 OS 率 (42.2%) と同等であると報告した [27]。肝切除の有効性についてのエビデンスは多くの症例集積研究から得られたものであり、肝切除とその他の治療手段とを比較したランダム化比較試験は存在しないが、選択された症例に対しては上記のような良好な成績が得られているため、現時点ではランダム化比較試験によって肝切除の有効性を検証することは倫理的にも許されないと考えられている [28]。大腸癌治療ガイドライン 2014 年版においても、根治切除が可能な大腸癌肝転移に対しては肝切除が推奨されている [29]。

第4節：Multidisciplinary approach

先述した Morris らは、肝切除を施行された患者の割合が英国内の施設間で 0.7～6.8%と大きな差があるとも報告している[27]。また Jones らの報告では、肝臓外科医による評価がなされずに根治切除不能とされ、延命目的での化学療法を施行された大腸癌肝限局転移症例 53 例の画像を、6 人の肝臓外科医が臨床情報を与えられずに画像評価を行ったところ、33 症例（63%）が潜在的な根治切除の可能性ありと判断され、 $\kappa = 0.577$ と高い検者間信頼性を認めた[30]。大腸癌肝転移の切除術式は、経門脈的に肝内へ転移する肝細胞癌とは異なり[31]、担癌門脈域の解剖学的系統手術は必要とされず、部分切除が基本術式とされ[32, 33]、切除断端距離も 2mm でよいと報告されている[34]。大腸癌肝転移手術では、技術的に切除可能かの判断は、単純に腫瘍数や腫瘍径によらず、腫瘍の遺残なく、適切な残肝容量を残して切除可能かどうか重要となり、これは肝臓外科医が行うべきである。また、切除不能と判断された場合でも、化学療法を施行することで切除可能となる症例も増加している。切除不能肝転移（技術的に切除不能または 5 個以上の肝転移）を対象とした、セツキシマブを併用した術前補助化学療法後の腫瘍反応と大腸癌肝転移の二次的切除の可能性を検証した第Ⅱ相無作為化試験 CELIM においては、FOLFOX または FOLFIRI 療法にセツキシマブを併用し、奏効率はそれぞれ 68%および 57%で、化学療法後の R0

切除率はそれぞれ 38%と 30%と報告された。また同研究での後ろ向き画像再評価によって技術的に切除可能な症例は化学療法前ベースライン画像の 32%から、化学療法後は 60%にまで増加した ($P<0.0001$) [35]。このように大腸癌肝転移治療においては、肝切除・化学療法ともに重要な役割を担っており、治療のマネージメントにおいては大腸外科医、肝臓外科医、腫瘍内科医、放射線科医などを含めた multidisciplinary approach が必要とされるようになっている[30, 36]。

第 5 節：大腸癌肝転移切除後の予後不良因子

大腸癌肝転移切除後の再発リスク危険因子としては、1999 年に Fong らによって提唱された Clinical Score の 5 項目が広く知られている。これは「原発巣リンパ節転移陽性」「原発巣から肝転移までの無再発期間 (DFI, Disease Free Interval) 12 ヶ月未満」「肝転移 2 個以上」「肝転移最大径 $>5\text{cm}$ 」「Carcinoembryonic antigen (CEA) $>200\text{ng/ml}$ 」の 5 項目をそれぞれ 1 ポイントとして積算し、スコア化するものである[37]。諸家により DFI のカットオフポイントは 0~12 ヶ月と様々であるが、原発巣の診断または切除から肝転移出現までの DFI が短い「同時性」肝転移は、DFI が長い「異時性」肝転移に比較して予後が悪いとされており、同時性肝転移は大腸癌肝転移における予後不良因子の一つとしてコンセンサスを得ている[23, 24, 37-39]。しかし、同時性肝転移の詳細については、後述

する「同時性」の定義や、原発巣と肝転移に対する治療戦略など、未だコンセンサスの得られていない問題点がある。

第6節：「同時性」肝転移における問題点

第1項：統一されていない「同時性」の定義

大腸癌の診断時点で、約 20%の患者に肝転移を認めると報告されている[40, 41]。上述したように大腸癌肝転移において、同時性肝転移は予後不良因子として国際的に長くコンセンサスを得ている一方で、どの時点で診断された肝転移を「同時性」とするかという根本の定義は未だ定まっていない。最も多くもちいられている定義は、原発巣と同時または以前に診断された肝転移[42-44]、だが、このほかにも原発診断（または切除）後 3 か月[45, 46]、4 か月[47]、6 か月[48, 49]、そして 12 か月以内[37, 39, 50]に診断された肝転移をそれぞれ「同時性」肝転移とする様々な定義が用いられている。こうした状況を受けて、2015 年に Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases (EGOSLIM) group から「同時性」の定義について統一すべく、「同時性」肝転移を「原発巣の診断と同時もしくは以前に診断された肝転移」と定義し、異時性肝転移を原発巣の診断または切除後 12 か月以内と 12 か月以後でそれぞれ「早期異時性肝転移」と「後期異時性肝転移」に分類する、という提唱がなされた。これはヨーロッパ

を中心とした大腸癌肝転移の国際的登録システムである LiverMetSurvey (<http://www.livermetsurvey.org/>) のデータをもとに、肝転移が原発巣と同時もしくは以前に発見された群が、原発巣の診断後 3 ヶ月以内に発見された群および原発巣の診断後 12 ヶ月以降に発見された群に比較して有意に OS が悪かったこと、および肝転移が原発巣の診断後 12 ヶ月以降に発見された群が、原発巣の診断後 3 ヶ月以内、3~6 ヶ月以内、6-12 ヶ月以内に発見されたすべての群よりも有意に OS が良かったことを根拠としている。[36]。

第 2 項：原発巣と肝転移に対する治療戦略

肝切除は上述したように、大腸癌肝転移の治療として治癒の可能性を持った唯一の治療法であるが、大腸癌と同時に診断された肝転移を一期的に切除するべきか、二期的に切除するべきか、については未だ議論の分かれるところである。過去の報告では、大腸癌と肝転移の同時切除は術後死亡率 7-12%と、リスクの高い手技であると考えられており[38, 51]、原発巣を切除した後に肝切除を行う二期切除が古典的な手段とされ、同時切除はリスクの低い症例に対して行われるという位置付けであった。さらに二期切除のオプションとして、肝切除を先行して、二期的に原発巣の切除を行うという **reverse approach** も提唱されている[52-54]。

上述のように、同時切除はリスクが高い手技であるという考えが主流であったが、近年では、大腸癌と肝転移の同時切除は安全に施行可能であり[55-58]、二期切除と比較して術後合併症や術後死亡を増やすことなく、術後在院日数を短縮させるとの諸家の報告が多くなされた[59-61]。さらに、Abottらは同時切除が腫瘍学的にも二期的切除と同等の成績であり、よりコストの面で優れていると報告した[62]。しかし、これらの研究結果はいずれも手術方針などの methodology に問題があり、選択バイアスの影響を強く受けていると考えられる。特に同時切除か二期切除かの判断基準が明確ではなく、多くは施設毎に恣意的に決められている。多くの研究では、同時切除の適応はより慎重に決められており、同時切除群は二期切除に比較して、肝転移の腫瘍径が小さく、また腫瘍数が少なかった[56-60, 62]。さらには肝部分切除や焼灼療法が同時切除群においてより多く施行され[55, 56, 59-61]、原発巣の術式においても、同時切除群においてよりリスクの低い右半結腸切除術の割合が多い[55, 60]、など同時切除の背景因子が二期切除に比較してリスクが低い報告が多く、同時切除における二期切除と同等の安全性を主張するには不十分であると考えた。

第7節：本研究の目的

本研究は、上述のごとく大腸癌肝転移治療において、重要な予後規定因子の

一つである同時性肝転移について未だコンセンサスの得られていない、「同時性」の定義について研究 1「大腸癌肝転移における「同時性」の定義に関する検討」を、原発巣と肝転移の同時切除の安全性に関して、研究 2「大腸癌同時性肝転移に対する原発・肝臓同時切除の安全性・有効性に関する検討」を行った。

研究 1 では、EGOSLIM group による「同時性」肝転移を「原発巣の診断と同時にもしくは以前に診断された肝転移」と定義し、異時性肝転移を原発巣の診断または切除後 12 か月以内と 12 か月以後でそれぞれ「早期異時性肝転移」と「後期異時性肝転移」に分類する提案は、2015 年に提唱されたばかりのものであり、妥当性の検討はなされていない。そこで当科の症例をもとに EGOSLIM group の提唱する定義を含め、妥当な「同時性」の定義を検討した。

また研究 2 では、大腸癌原発巣と肝転移に対する同時切除の安全性に関しては上述したような選択バイアスが最も問題になる。しかし当科では、当院大腸・肛門外科と連携し、肝転移の進行度、原発巣の部位によらず、切除可能な同時性大腸癌肝転移に対しては、原発巣との同時切除を第一選択としてきた。本研究では、この一貫した治療方針により、選択バイアスを可能な限り避けようと考え、同時切除の安全性および有効性を評価することを目的とした。

本研究 1・2 は後述する東京大学肝胆膵外科の大腸癌肝転移データベースを用いた後ろ向き研究であり、「肝胆膵領域悪性腫瘍および良性疾患の治療成績・長

期成績に関する研究」として東京大学医学部倫理委員会の承認を得ている（審査番号 2158-(2)）。

第2章：研究1「大腸癌肝転移における「同時性」の定義に関する検討」

第1節：研究1の方法

・対象

1993年1月から2013年12月の期間に東京大学肝胆膵外科において、大腸癌肝転移に対して肉眼的根治切除が施行された症例526例のうち、造影 Computed tomography (CT) を用いて肝切除後の画像フォローがなされた504例を同時性の定義に関する検討の対象とした。対象とした504例の年齢中央値62（範囲：31～84）歳、男性322例、女性182例、結腸癌350例、直腸癌154例、初回肝切除後追跡期間中央値36（範囲1～208）ヶ月であった。患者背景を表1に示す。

・データベース

東京大学肝胆膵外科では大腸癌肝転移切除症例のデータベースを前向きに収集している。2014年6月現在で約600名の肝転移切除症例がデータベース化されており、再肝切除を含めると延べ920件程度の大腸癌肝転移切除データを有している。データベース化されている症例は、肺転移や他臓器転移の切除に関するデータも前向きに収集されており、こちらも延べ330例程度の切除データを有している。毎年40～45例の新規大腸癌肝転移症例はその都度データベースに

登録され、すでに登録されている打ち切り症例の予後は毎年更新されている。

2012年6月より、データベースの管理は本論文の著者が主に行っている。

表 1 患者背景

年齢	中央値 (範囲)	62 (31-84)
性別	n (%)	
	男性	322 (63.9)
	女性	182 (36.1)
原発		
	結腸	350 (69.4)
	直腸	154 (30.6)
原発巣リンパ節転移		
	あり	292 (57.9)
	なし	212 (42.1)
肝切除周術期化学療法		
	あり	287 (56.9)
	なし	217 (43.1)
同時性肝外転移		
	あり	58 (11.5)
	なし	446 (88.5)
肝切除前血清 CEA 値 ng/mL	中央値 (範囲)	16.5 (1.0-7837.9)
肝転移个数	中央値 (範囲)	2 (1-77)
肝転移最大径	中央値 (範囲)	3 (0.2-19.0)

CEA, Carcinoembryonic antigen

・方法

対象とした 504 例を以下の 4 群に分けた。

A 群：原発巣以前または同時に診断された肝転移 (255 例)

B 群：原発巣切除後 6 ヶ月以内に診断された肝転移 (48 例)

C 群：原発巣切除後 6~12 ヶ月以内に診断された肝転移 (65 例)

D 群：原発巣切除後 12 ヶ月以降に診断された肝転移（136 例）

上記の 4 群を用いて A vs B+C+D (原発巣以前または同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後に診断された肝転移)、A+B vs C+D (原発巣以前または同時ないし切除後 6 ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 6 ヶ月以降に診断された肝転移)、および A+B+C vs D (原発巣以前または同時ないし切除後 12 ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以降に診断された肝転移) の各グループ間で初回肝切除後の全生存期間 (OS, Overall Survival)、無再発生存期間 (RFS, Recurrence Free Survival) を比較した。また A vs B vs C+D (原発巣以前または同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 6 ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 6 ヶ月以降に診断された肝転移)、および A vs B+C vs D (原発巣以前または同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以降に診断された肝転移) の各グループ間で OS および RFS を比較した。また A 群と B+C+D 群、B 群と C+D 群、B+C 群と D 群の各群間で患者背景因子の比較を行った。患者背景因子として原発部位 (結腸/直腸)、原発巣リンパ節転移の有無、同時性肝外転移の有無、肝切除周術期化学療法の有無、肝転移切除断端 (陽性/陰性)、肝転移個数 (単発/多発)、肝転移最大径 (5cm 未満/5cm 以上)、肝切除前血清 CEA 値の 8 項目を用いた。背景因子の比較に関して、データ欠損を肝転移個数において 21 例、最大径にお

いて 32 例、切除断端において 23 例認め、これらは解析からそれぞれ除外した。

A 群・B+C 群・D 群間で初回肝切除後の再発形式を肝再発・肺再発・その他の臓器への再発に分類し、肝切除後再発における肝限局再発の割合について比較を行った。

・大腸癌肝転移の画像診断

本研究 1 における大腸癌診断時の病期決定のための他臓器転移のスクリーニング検査および、原発巣切除後の再発サーベイランスの画像検査は造影 CT を用いて行われている。肝転移は主に造影 CT における乏血性腫瘍として描出されるが[63]、一方で多血性の場合もある。サイズに関わらず、大腸癌肝転移が疑われる肝腫瘍を認めた場合は、腹部超音波検査および造影 magnetic resonance imaging (MRI)検査を行い、肝嚢胞や肝血管腫などの良性疾患との質的鑑別および、微小な病変の有無を精査している[36]。それでも良悪性の鑑別が困難な場合は、大腸癌肝転移として可能な限り切除を行っている。大腸癌肝転移の診断において、Positron emission tomography combined with CT 検査は必ずしも行っていない[64]。腹腔内播種の可能性を考慮して、当科では大腸癌肝転移疑いの肝腫瘍に対して、針生検は行っていない。本研究の対象症例は全て術後の病理検査にて大腸癌の肝転移であることが組織学的に証明されている。

・術後フォローアップ

大腸癌根治切除後の再発サーベイランススケジュールは、結腸癌の場合、術後3年間は3か月毎の問診および診察に腫瘍マーカー（CEA および Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)）の測定、6か月毎の胸腹部CT、術後1年および3年目の大腸内視鏡検査、術後3年以降5年を目安に6か月毎の問診および診察に腫瘍マーカー測定、6～12か月毎の胸腹部CTを行うことが大腸癌治療ガイドラインによる推奨されている。直腸癌に対しては上記に加え、術後3年目まで6か月毎の直腸指診および術後2年目の大腸内視鏡検査が推奨されている[29]。

当科では大腸癌肝転移切除術後1年までは2ヶ月毎の腫瘍マーカー（CEA）を含む血液検査、4ヶ月毎の腹部超音波検査および胸腹部造影CT検査でフォローアップを行い、術後1年以降5年までは3ヶ月毎の血液検査および腹部超音波検査および6ヶ月毎の胸腹部造影CT検査でフォローアップを行い、術後5年以降は6ヶ月毎の血液検査および腹部超音波検査および1年毎の胸腹部造影CT検査でフォローアップを行っている。

・ Multidisciplinary approach

大腸癌肝転移治療における Multidisciplinary approach の重要性は序文にて述べた。東京大学においても、大腸・肛門外科、肝胆膵外科、消化器内科、放射線

科による定期的なカンファレンスを行い、治療方針の統一を図っている。原発巣の切除可否および肝転移の切除可否は、大腸・肛門外科および肝胆膵外科がそれぞれ行っている。

・統計学的解析

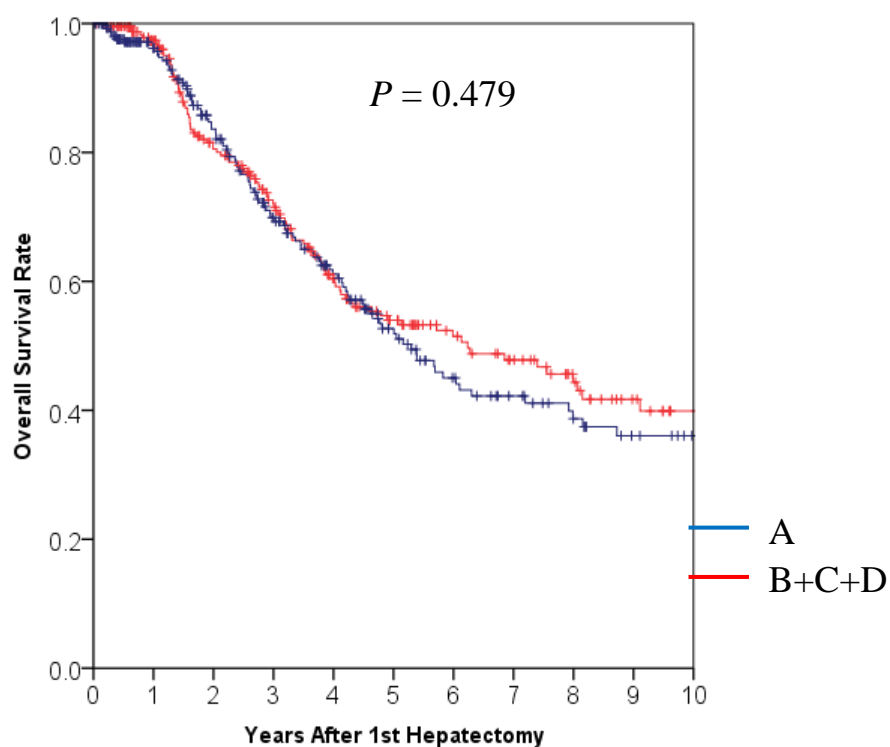
Kaplan-Meier 法により各群の累積生存率を作成し、log-rank test で有意差検定を行った。量的変数の比較には Student's t-test を、質的変数の比較には Pearson's χ^2 test を用いた。いずれの検討に置いても $P < 0.05$ で統計学的有意差ありとした。統計解析は SPSS statistical software version 19.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

第2節：研究1の結果

第1項：A群 vs B+C+D群（原発巣以前または同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後に診断された肝転移）

OSはA群の5年OS率52.7%、B+C+D群において54.0%と有意差を認めなかった（ $P=0.479$ ）（図2）。RFSではA群のRFS中央値7.6ヶ月（95%信頼区間：5.7～9.5ヶ月）に対してB+C+D群のRFS中央値13.0ヶ月（95%信頼区間：10.1～15.7ヶ月）と有意にA群のRFSが短かった（ $P < 0.001$ ）（図3）。両群の背景因子を比較するとA群において、直腸癌の割合、原発所属リンパ節陽性率、肝転移切除断端陽性率、および多発肝転移の割合がそれぞれB+C+D群よりも有意に高かった（表2）。

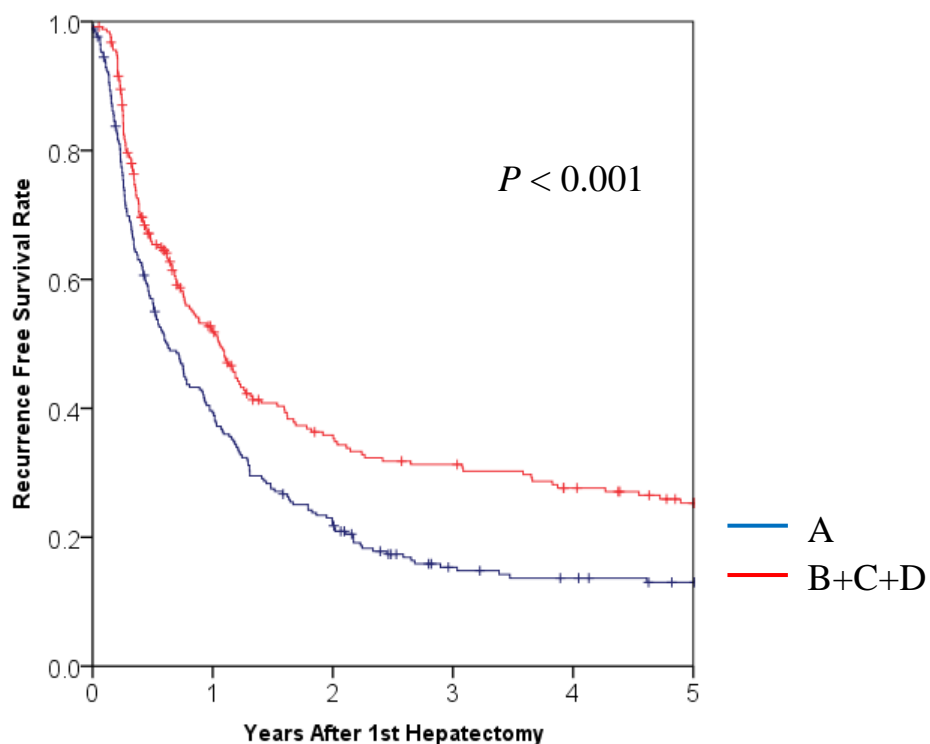
図2 A群 vs B+C+D群のOS比較



	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
A	255	201	119	66	19
B+C+D	249	212	130	76	17

A群の5年OS率52.7%、B+C+D群において54.0%と有意差を認めなかった (P = 0.479)

図3 A群 vs B+C+D群のRFS比較



	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs
A	255	97	28	18
B+C+D	249	111	61	40

A群のRFS中央値7.6ヶ月（95%信頼区間：5.7～9.5ヶ月）に対してB+C+D群のRFS中央値13.0ヶ月（95%信頼区間：10.1～15.7ヶ月）と有意にA群のRFSが短かった（ $P < 0.001$ ）

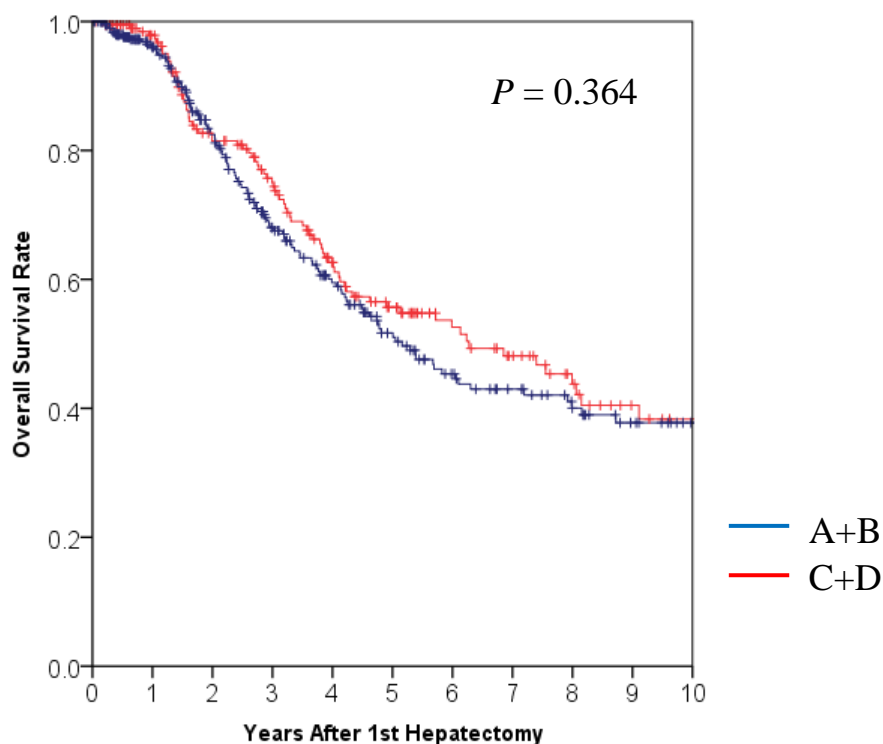
表2 A群とB+C+D群の背景因子比較

		A群	B+C+D群	P
原発部位 n (%)	結腸／直腸	89 (34.9) / 166 (65.1)	65 (26.1) / 184 (73.9)	0.032
原発巣リンパ節転移 n (%)	有り／無し	166 (65.1) / 89 (34.9)	126 (50.6) / 123 (49.4)	0.001
同時性肝外転移 n (%)	有り／無し	29 (11.4) / 226 (88.6)	29 (11.6) / 220 (88.4)	0.923
肝切除周術期化学療法 n (%)	有り／無し	141(55.3) / 114 (44.7)	146 (58.6) / 103 (41.4)	0.449
肝転移切除断端 n (%)	陽性／陰性	50 (20.7) / 193 (79.3)	29 (12.2) / 209 (87.8)	0.012
肝転移個数 n (%)	単発／多発	72 (29.5) / 172 (70.5)	120 (50.2) / 119 (49.8)	< 0.001
肝転移最大径 n (%)	5cm未満／ 5cm以上	168 (70.6) / 70 (29.4)	181 (77.4) / 53 (22.6)	0.094
CEA値 ng/mL 中央値(範囲)		22.5 (1.0-7837.9)	12.2 (1.0-6809.8)	0.154

第2項：A+B群 vs C+D群（原発巣以前または同時ないし切除後6ヶ月以内に
診断された肝転移 vs 原発巣切除後6ヶ月以降に診断された肝転移）

A+B群の5年OS率51.7%に対してC+D群55.7%とOSにおいて有意差を認め
なかった（ $P = 0.364$ ）（図4）。RFSではA+B群のRFS中央値7.4ヶ月（95%信
頼区間：5.7~9.1ヶ月）に対してC+D群のRFS中央値13.4ヶ月（95%信頼区間：
10.7~16.1ヶ月）と有意にA+B群のRFSが短かった（ $P < 0.001$ ）（図5）。

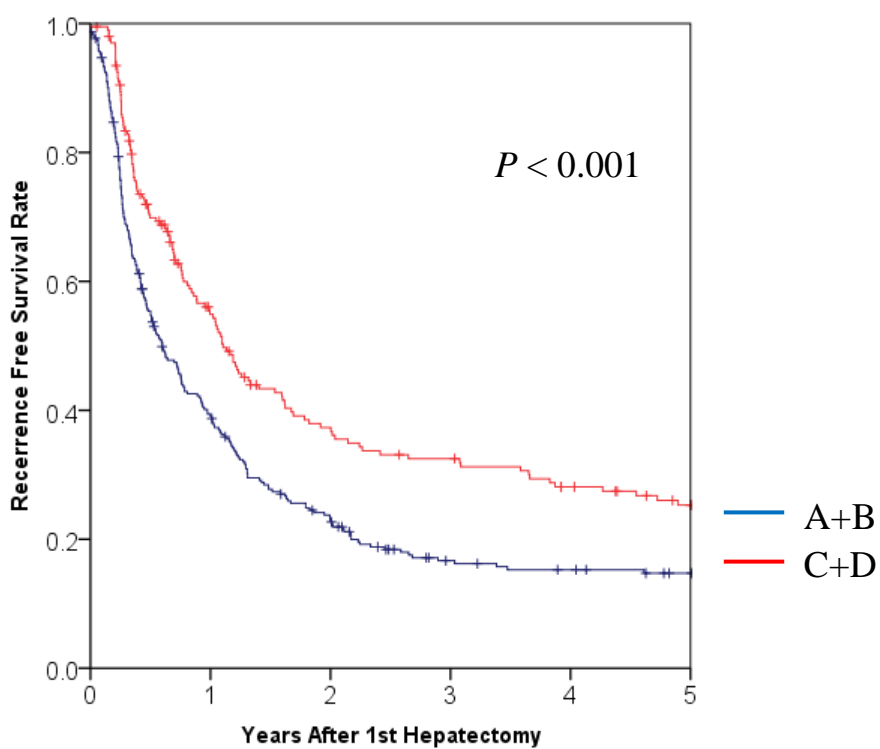
図4 A+B群 vs C+D群のOS比較



	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
A+B	303	239	148	78	22
C+D	201	174	119	64	15

A+B群の5年OS率51.7%に対してC+D群55.7%とOSにおいて有意差を認め
なかった（ $P = 0.364$ ）

図5 A+B群 vs C+D群のRFS比較



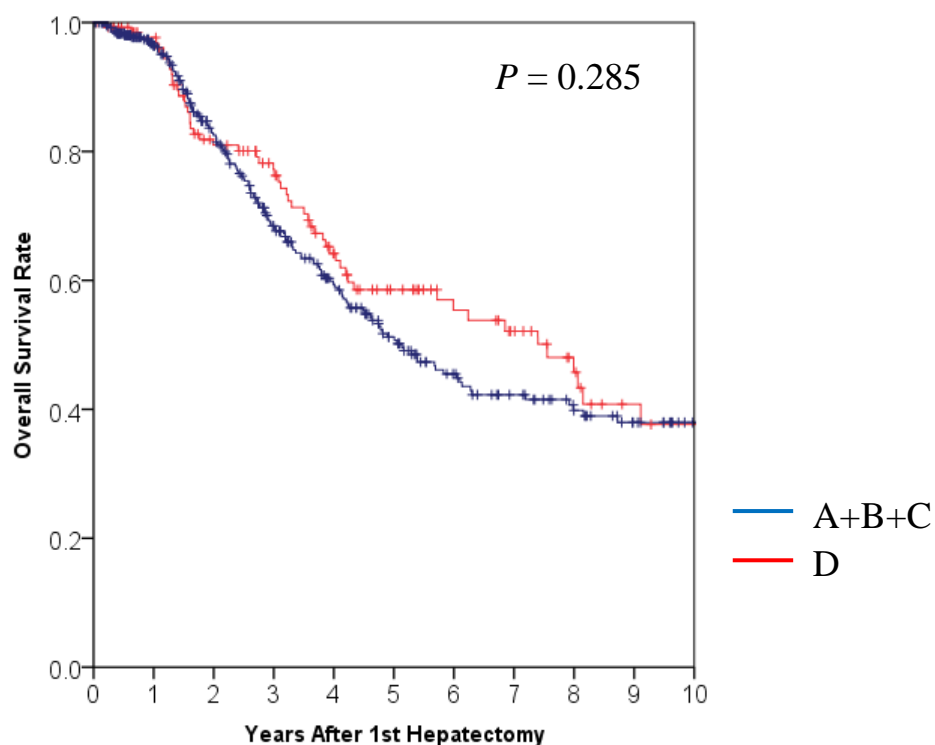
	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs
A+B	303	112	36	25
C+D	201	96	53	33

A+B群のRFS中央値7.4ヶ月（95%信頼区間：5.7～9.1ヶ月）に対してC+D群のRFS中央値13.4ヶ月（95%信頼区間：10.7～16.1ヶ月）と有意にA+B群のRFSが短かった（ $P < 0.001$ ）

第3項：A+B+C群 vs D群（原発巣以前または同時ないし切除後12ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後12ヶ月以降に診断された肝転移）

A+B+C群の5年OS率51.2%に対してD群の5年OS率58.6%とOSにおいて有意差を認めなかった（ $P=0.285$ ）（図6）。RFSではA+B+C群のRFS中央値8.5ヶ月（95%信頼区間：6.7～10.3ヶ月）に対して、D群のRFS中央値14.5ヶ月（95%信頼区間：9.8～19.0ヶ月）と有意にA+B+C群のRFSが短かった（ $P=0.001$ ）（図7）。

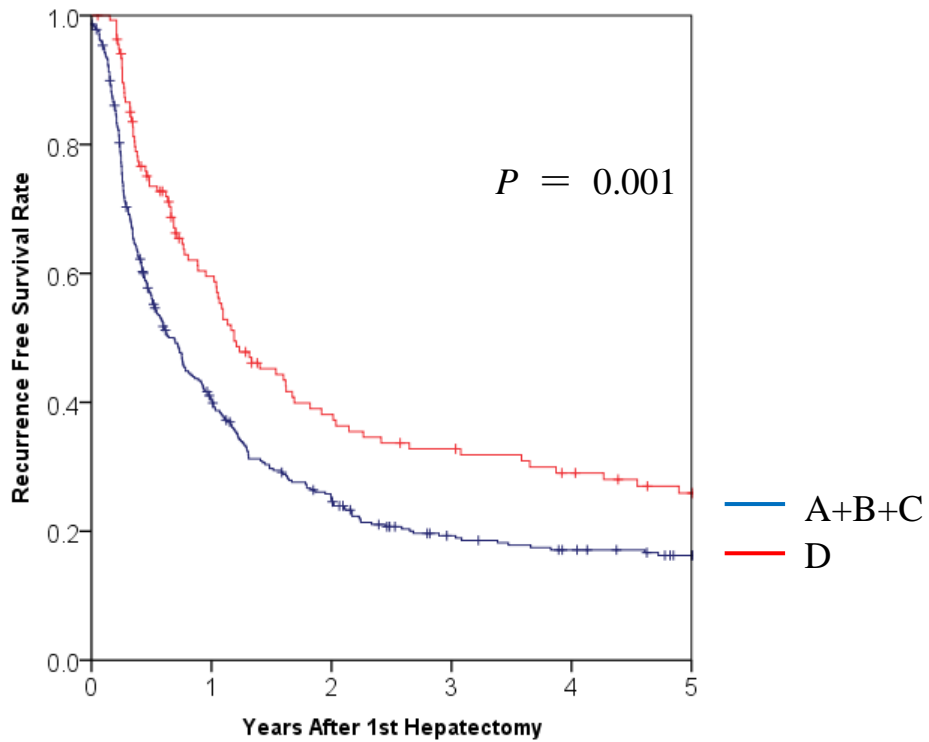
図6 A+B+C群 vs D群のOS比較



	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
A+B+C	368	292	169	97	25
D	136	121	80	45	11

A+B+C 群の 5 年 OS 率 51.2%に対して D 群の 5 年 OS 率 58.6%と有意差を認めなかった (P=0.285)

図 7 A+B+C 群 vs D 群の RFS 比較



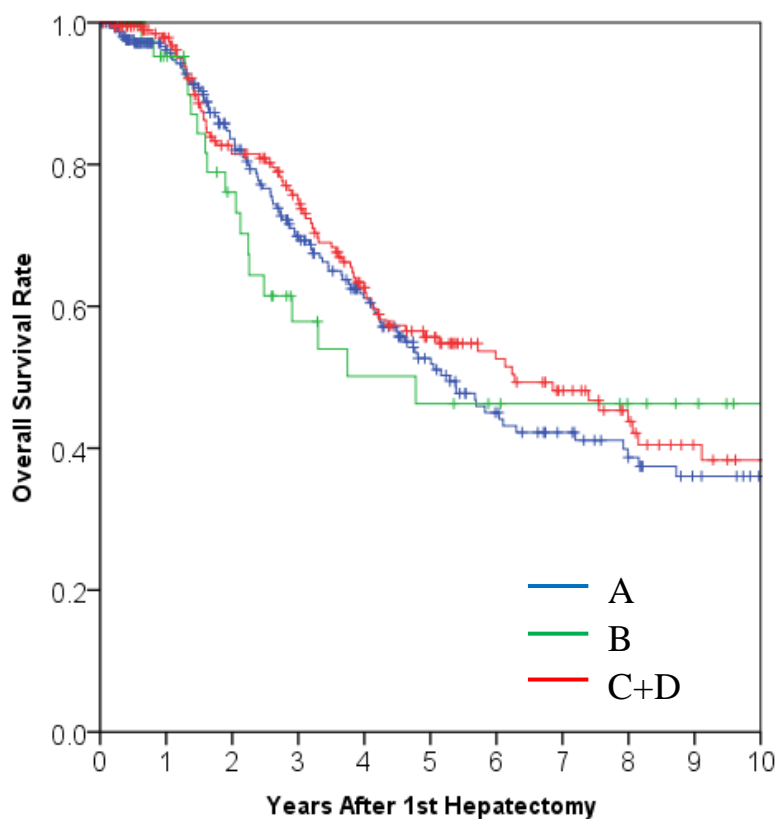
	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs
A+B+C	368	131	53	34
D	136	71	36	24

A+B+C 群の RFS 中央値 8.5 ヶ月 (95%信頼区間 : 6.7~10.3 ヶ月) に対して、D 群の RFS 中央値 14.5 ヶ月 (95%信頼区間 : 9.8~19.0 ヶ月) と有意に A+B+C 群の RFS が短かった (P=0.001)

第4項：A群 vs B群 vs C+D群（原発巣以前または同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後6ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後6ヶ月以降に診断された肝転移）

A群の5年OS率およびRFS中央値は上述の通り。B群の5年OS率が46.3%、C+D群が55.7%とそれぞれの群間で有意差を認めなかった（図8）。B群のRFS中央値5.4ヶ月（95%信頼区間：2.2～8.6ヶ月）、C+D群のRFS中央値13.4ヶ月（95%信頼区間：10.7～16.1ヶ月）でA群とC+D群の間に有意差を認めたが（ $P < 0.001$ ）、A群とB群、およびB群とC+D群の間はともに有意差を認めなかった（図9）。B群とC+D群の背景因子の比較では原発所属リンパ節転移陽性率がB群において有意に高かった（ $P = 0.031$ ）（表3）。

図8 A群 vs B群 vs C+D群のOS比較

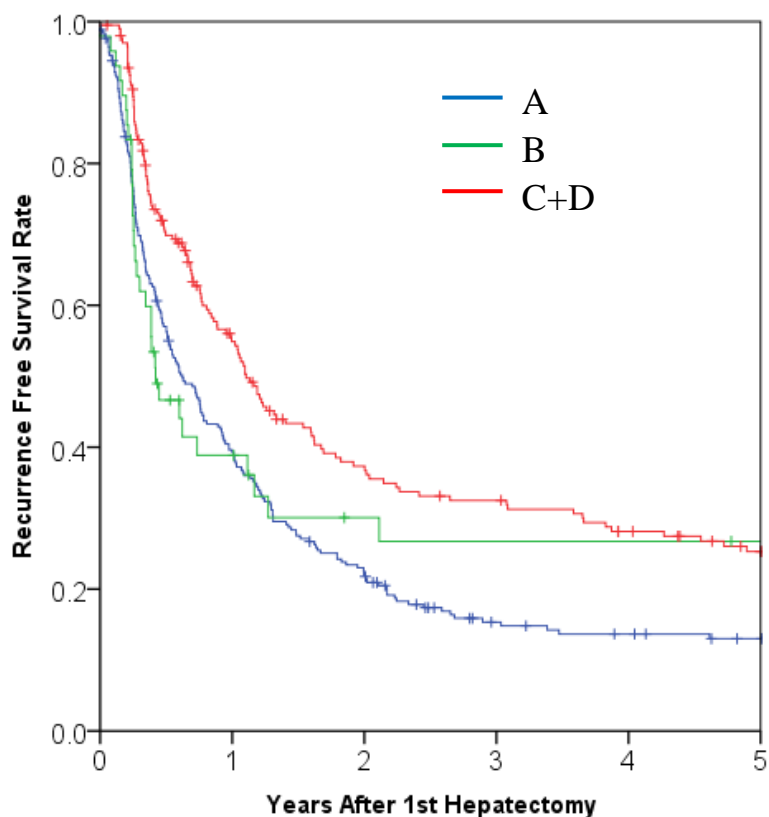


	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
A	255	201	119	66	19
B	48	38	16	12	2
C+D	201	174	114	64	15

Pairwise Comparisons (log-rank)				5 yrs OS (%)	
	A	B	C+D	A	B
A		0.972	0.252	52.7	
B	0.972		0.498	46.3	
C+D	0.252	0.498		55.7	

A群、B群、C+D群の5年OS率はそれぞれ52.7%、46.3%、55.7%であった。A群とB群 (P=0.972)、A群とC+D群 (P=0.252)、B群とC+D群 (P=0.498)の間で有意差を認めなかった。

図9 A群 vs B群 vs C+D群のRFS比較



	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs
A	255	97	28	18
B	48	15	8	7
C+D	201	96	53	33

Pairwise Comparisons (log-rank)					RFS median (month)	95% CI
	A	B	C+D			
A		0.433	< 0.001	A	7.6	5.7-9.5
B	0.433		0.184	B	5.4	2.2-8.6
C+D	< 0.001	0.184		C+D	13.4	10.7-16.1

A群、B群、C+D群のRFS中央値はそれぞれ7.6ヶ月（95%信頼区間：5.7-9.5ヶ月）、5.4ヶ月（2.2-8.6ヶ月）、13.4ヶ月（10.7-16.1ヶ月）であった。A群とB群（ $P = 0.433$ ）、B群とC+D群（ $P = 0.184$ ）の間に有意差を認めなかったが、A群とC+D群間において有意差を認めた（ $P < 0.001$ ）

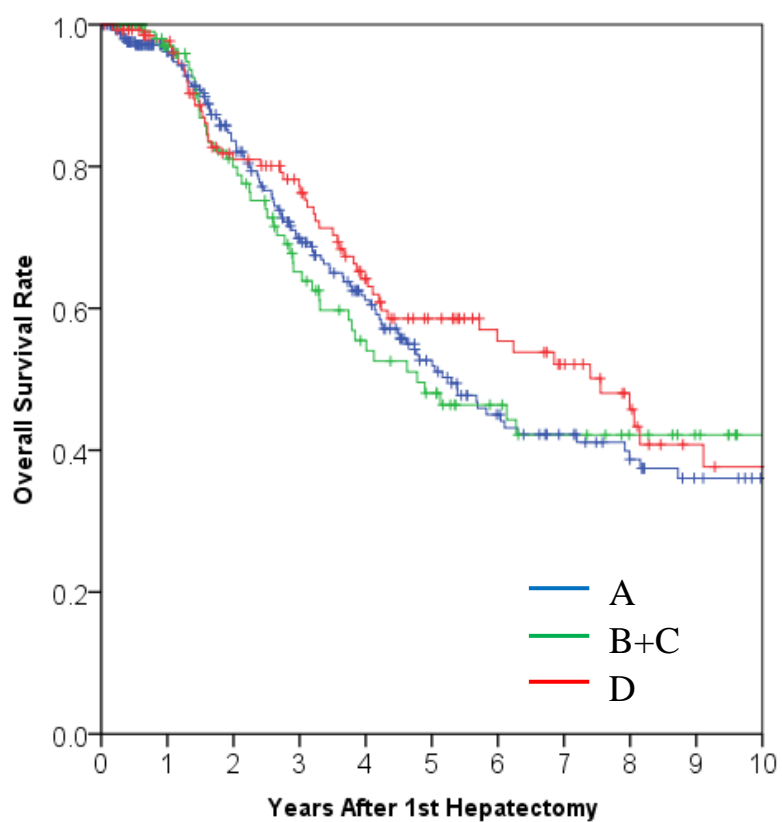
表3 B群とC+D群の背景因子比較

		B群	C+D群	P
原発部位	結腸／直腸	35 (72.9) / 13 (27.1)	149 (74.1) / 52 (25.9)	0.864
原発巣リンパ節転移 n (%)	有り／無し	31 (64.6) / 17 (35.4)	95 (47.3) / 106 (52.47)	0.031
同時性肝外転移 n (%)	有り／無し	8 (16.7) / 40 (83.3)	21 (10.4) / 180 (89.6)	0.228
肝切除周術期化学療法 n (%)	有り／無し	31 (64.6) / 17 (35.4)	115 (57.2) / 86 (42.8)	0.352
肝転移切除断端 n (%)	陽性／陰性	8 (17.4) / 38 (82.6)	21 (10.9) / 171 (89.1)	0.229
肝転移個数 n (%)	単発／多発	18 (39.1) / 28 (60.9)	102 (52.8) / 91 (47.2)	0.094
肝転移最大径 n (%)	5cm未満／ 5cm以上	36 (78.3) / 10 (21.7)	145 (77.1) / 43 (22.9)	0.869
CEA値 ng/mL 中央値(範囲)		13.0 (1.3-6809.8)	12.2 (1.0-2983)	0.273

第 5 項 : A 群 vs B+C 群 vs D 群 (原発巣以前または同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以降に診断された肝転移)

A 群の 5 年 OS 率および RFS 中央値は上述の通り。B+C 群の 5 年 OS 率が 48.0%、D 群が 58.6%とそれぞれの群間で有意差を認めなかった (図 10)。B+C 群の RFS 中央値 9.2 ヶ月 (95%信頼区間 : 5.0~13.2 ヶ月)、D 群の RFS 中央値 14.4 ヶ月 (95%信頼区間 : 9.8~19.0 ヶ月) であった。A 群は B+C 群、D 群それぞれよりも有意に RFS が短かった (それぞれ $P = 0.040$, $P < 0.001$)。B+C 群と D 群の間に有意差はなかった ($P = 0.240$) (図 11)。B+C 群と D 群の背景因子を比較すると B+C 群において原発所属リンパ節陽性率、同時性肝外転移を有する割合、多発肝転移の割合が有意に高かった (表 4)。初回肝切除術後の肝限局再発の割合は A 群において 51.2%と B+C 群 (28.6%) と D 群 (40.4%) に比較して有意に高かった ($P = 0.001$) (表 5)。

図 10 A 群 vs B+C 群 vs D 群の OS 比較



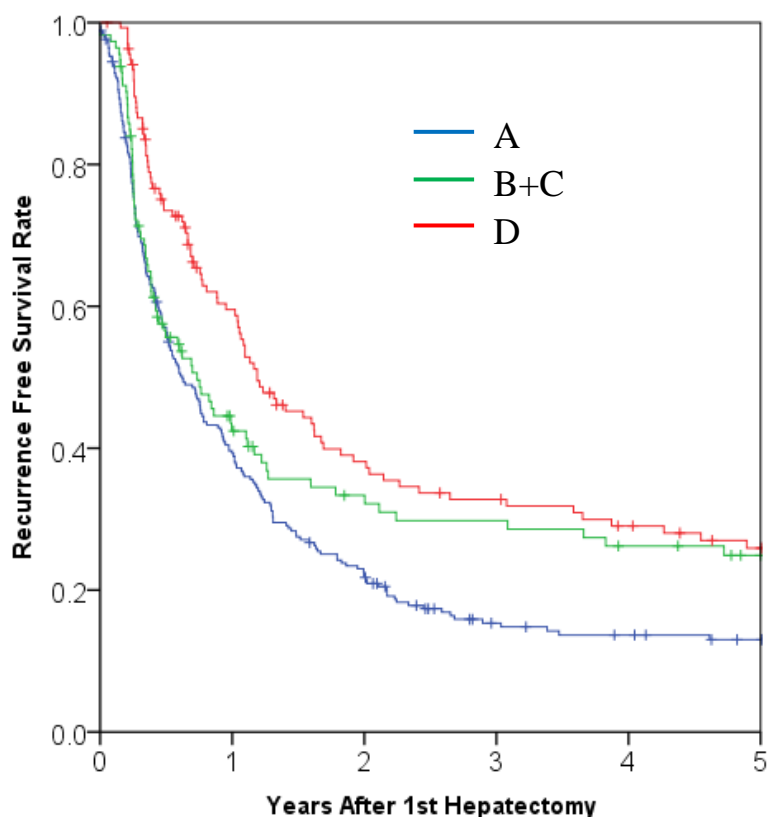
	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
A	255	201	119	66	19
B+C	113	91	50	31	6
D	136	121	80	45	11

Pairwise Comparisons (log-rank)			
	A	B+C	D
A		0.981	0.307
B+C	0.981		0.427
D	0.307	0.427	

	5 yrs OS (%)
A	52.7
B+C	48.0
D	58.6

A 群、B+C 群、D 群の 5 年 OS 率はそれぞれ 52.7%、48.0%、58.6%であった。A 群と B+C 群 (P=0.981)、A 群と D 群 (P=0.307)、B+C 群と D 群 (P=0.427) の間で有意差を認めなかった

図 11 A 群 vs B+C 群 vs D 群の RFS 比較



	No. at risk	1yr	3yrs	5yrs
A	255	97	28	18
B+C	113	40	25	16
D	136	71	36	24

Pairwise Comparisons (log-rank)			
	A	B+C	D
A		0.040	< 0.001
B+C	0.040		0.240
D	< 0.001	0.240	

	RFS median (month)	95% CI
A	7.6	5.7-9.5
B+C	9.2	5.0-13.2
D	14.4	9.8-19.0

A 群、B+C 群、D 群の RFS 中央値はそれぞれ 7.6 ヶ月 (95%信頼区間 : 5.7-9.5 ヶ月)、9.2 ヶ月 (5.0-13.2 ヶ月)、14.4 ヶ月 (9.8-19.0 ヶ月) であった。B+C 群と D 群 (P = 0.240) の間に有意差を認めなかったが、A 群と B+C 群、D 群間において有意差を認めた (それぞれ P = 0.040、P < 0.001)

表 4 B+C 群と D 群の背景因子比較

		B+C 群	D 群	P
原発部位 n (%)	結腸／直腸	80 (70.8) / 33 (29.2)	104 (76.5) / 32 (23.5)	0.31
原発巣リンパ節転移 n (%)	有り／無し	70 (61.9) / 43 (38.1)	56 (41.2) / 80 (58.8)	0.001
同時性肝外転移 n (%)	有り／無し	19 (16.8) / 94 (83.2)	10 (7.4) / 126 (92.6)	0.02
肝切除周術期化学療法 n (%)	有り／無し	67 (59.3) / 46 (40.7)	79 (58.1) / 57 (41.9)	0.848
肝転移切除断端 n (%)	陽性／陰性	13 (12.0) / 95 (88.0)	16 (12.3) / 114 (87.7)	0.949
肝転移個数 n (%)	単発／多発	45 (41.3) / 64 (58.7)	75 (57.7) / 55 (42.3)	0.012
肝転移最大径 n (%)	5cm 未満／ 5cm 以上	19 (17.9) / 87 (82.1)	34 (26.6) / 94 (73.4)	0.116
CEA 値 ng/mL 中央値(範囲)		10.3 (1.0-6809.8)	14.4 (1.1-2983.0)	0.365

表 5 初回肝切除後の再発形式

	A	B+C	D	P
n	255	113	136	
再発	211	77	94	
肝	108	22	38	
肺	28	20	26	
その他	24	10	11	
肝+肺	14	9	2	
肝+その他	24	10	12	
肺+その他	6	4	0	
肝+肺+その他	10	2	5	
肝限局再発 (%)	51.2	28.6	40.4	0.001

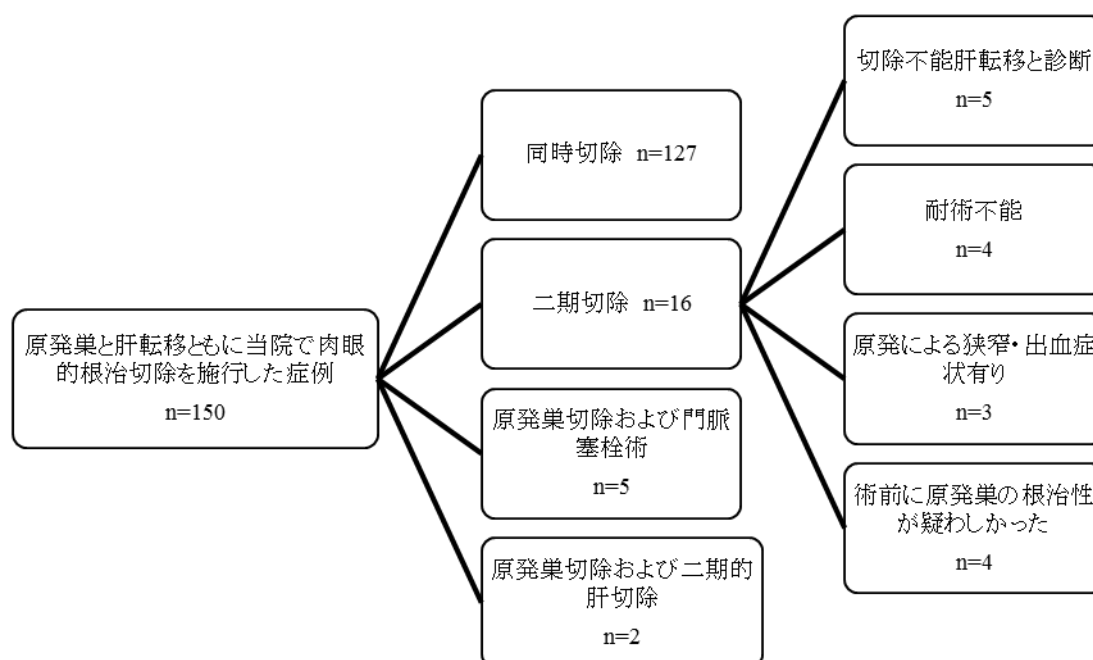
第3章：研究2「大腸癌同時性肝転移に対する原発・肝臓同時切除の安全性・有効性に関する検討」

第1節：研究2の方法

・対象

1993年1月から2011年12月の期間に原発巣と同時に診断された大腸癌肝転移に対して東京大学大腸・肛門外科および肝胆膵外科において原発巣および肝転移に対して肉眼的根治切除術を施行した150例のうち、原発巣と肝転移の同時切除を施行した127例を対象として、原発巣・肝転移同時切除の安全性および有効性に関する検討を行った。以下の図12に150例の症例フロー図を示す。

図 12 症例フロー図



1993年1月から2011年12月の期間に原発巣と同時に診断された大腸癌肝転移に対して東京大学大腸・肛門外科および肝胆膵外科において原発巣および肝転移に対して肉眼的根治切除術を施行した150例の症例フロー図。同時切除を127例に施行した。二期切除を16例に施行したが、その理由は肝転移を切除不能と診断した症例5例、全身状態不良のため同時切除に対術不能と判断した症例4例、原発巣による狭窄・出血症状を認めた症例3例、原発巣が進行しており、根治性が疑われたために原発巣の手術を先行した症例4例であった。また当科の残肝容量の基準（正常肝（Indocyanine green (ICG) 血中停滞率15分値<10%）であれば40%以上、障害肝（ICG 血中停滞率15分値≥10%）であれば50%以上の正常残肝容量）を満たさなかったため、原発巣切除と門脈塞栓術を5例に施行し、また両葉多発肝転移に対して左肝の肝転移に対して部分切除と右肝の門脈塞栓を実施した後に、右肝切除を行ういわゆる2 stage hepatectomy[65]の一期目と原発巣切除を2例に施行した。

上記研究期間中、当科では原発巣と同時に診断された切除可能大腸癌肝転移に対して術前化学療法は施行しておらず、原発巣との同時切除を第一選択としていた。ただし、全身状態不良のため耐術不可能と判断した場合、原発巣による狭窄、出血、消化管穿孔などをきたした症例は同時切除の対象外としていた。

上記研究期間中の当科における肝転移の切除適応は以下の通りであった（1）広がりや数に関わらず、肉眼的に根治切除可能（2）鬱血や虚血の無い予定残肝が正常肝（Indocyanine green 15分値（ICG R15）<10%）において全肝容量の40%以上、障害肝（ICG R15 \geq 10%）において50%以上温存できる（3）切除不能な肝外転移を認めない。また大腸癌肝転移に対する切除術式は非解剖学的肝部分切除を第一選択としている[32]。（2）の基準を満たさない症例については、術前に門脈塞栓術による予定残肝容量の増大を図る[66]、または肝静脈再建による鬱血域の解消を行っている[67]。

原発巣の切除は大腸・肛門外科のチームが担当し、肝切除は肝胆膵外科のチームが施行した。肝切除においては、肝十二指腸間膜を一括遮断する Pringle 法による間欠的肝流入血阻血法を施行下に、ペアン鉗子で肝実質を破碎し、残った脈管を結紮切離、または各種 sealing device を用いて処理する clamp crushing method を基本手技として用いた。

対象とした 127 例の患者背景は以下の通り。結腸癌 78 例、直腸癌 49 例。肝

転移個数中央値 2 (範囲 1-30) 個。肝転移の局在が片葉 67 例、両葉 61 例。Major hepatectomy (Cuinaud の分類[68]による 3 区域以上の区域切除)を 18 例に施行し、複数箇所肝切除を 72 例に施行した。原発巣に対する術前治療として化学療法、放射線療法、化学放射線療法、をそれぞれ 3 例、5 例、6 例に対して施行した。術前に肝動脈塞栓術および門脈塞栓術をそれぞれ 1 例、3 例に施行した。患者背景のまとめを表 6 に示す

表 6 患者背景

年齢	中央値 (範囲)	61 (33-84)
性別	n (%)	
	男性	76 (59.8)
	女性	51 (40.2)
原発部位	n (%)	
	結腸	78 (61.4)
	直腸	49 (38.6)
原発切除術式	n (%)	
	右半結腸切除	17 (13.4)
	横行結腸切除	2 (1.6)
	左半結腸切除	4 (3.1)
	S 状結腸切除	50 (39.4)
	低位前方切除	37 (29.1)
	腹会陰式直腸切断術	14 (11.0)
	その他	3 (2.4)
CEA, ng/mL,	中央値 (範囲)	26.6 (0-6809)
肝転移数	中央値 (範囲)	2 (1-30)
肝転移最大径	cm 中央値 (範囲)	3 (1-28)
肝転移局在	n (%)	
	片葉	66 (51.9)
	両葉	61 (48.1)
術前治療	n (%)	
	なし	109 (85.8)
	化学療法	3 (2.4)
	放射線療法	5 (3.9)
	化学放射線療法	6 (4.7)
	肝動脈塞栓術	1 (0.8)
	門脈塞栓術	3 (2.4)
ICGR15*, %	中央値 (範囲)	6.5 (1.2-24.6)
肝切除術式**	n (%)	
	Major hepatectomy	18 (14.2)
	Minor hepatectomy	109 (85.8)
肝転移単発/多発	n (%)	
	単発	55 (43.3)
	多発	72 (56.7)

* Indocyanine green 血中停滞率 15 分値

** Major hepatectomy, Cuinaud の分類[68]による 3 区域以上の区域切除

** Minor hepatectomy, Major hepatectomy 以外の肝切除

・方法

対象とした同時切除を施行した 127 例の患者背景、臨床病理学的データ、手術手技および術後短期結果を調査した。さらに術後短期成績を原発巣の部位（結腸／直腸）、肝切除術式（Major hepatectomy／Minor hepatectomy）でそれぞれ比較検討した。術後死亡は術後 90 日以内の死亡と定義した。術後合併症は Clavien-Dindo 分類に従った[69]。胆汁漏および術後肝不全は International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) の定義および分類に従った[70, 71]。

・統計学的解析

Kaplan-Meier 法により各群の累積生存率を作成し、log-rank test で有意差検定を行った。量的変数の比較には Student's t-test を、質的変数の比較には Pearson's χ^2 test を用いた。いずれの検討に置いても $P < 0.05$ で統計学的有意差ありとした。統計解析は SPSS statistical software version 19.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

第2節：研究2の結果

術中および術後短期成績を表7にまとめた。手術時間中央値は553（範囲235-1085）分、出血量中央値は815（範囲81-3770）mLであった。術死は無かった。術後在院期間中央値は24（範囲14-94）日であった。術後合併症は、全合併症（Clavien-Dindo分類Grade1以上）を含めると全体の61.4%に発生し、Grade3以上の合併症は25例（18.2%）に発生した。ISGLS分類GradeAの肝不全を1例で認め、集中治療室での管理を要する心不全を1例で認めた。縫合不全に対して2例、術後イレウスに対して1例の再手術を施行した。3例に対して腹腔内膿瘍の経皮的穿刺ドレナージを施行した。縫合不全を2例（1.6%）認め、いずれも低位前方切除の症例であった。胆汁漏は11例（8.6%）に発生し、ISGLS分類ではGradeA4例、GradeB7例であり、GradeCの胆汁漏は認めなかった。病理学的に切除断端陰性であった症例は110例（85.9%）であった。

表 7 同時切除術後短期成績

手術時間 分	中央値 (範囲)	553 (235-1085)
術中出血量 mL	中央値 (範囲)	815 (81-3770)
赤血球輸血 n (%)		30 (24.0)
肝転移切除断端 n (%)		
陰性		110 (86.6)
陽性		17 (13.4)
術後在院日数 日	中央値 (範囲)	24 (14-94)
術後合併症 n (%)		
あり		78 (61.4)
なし		49 (38.6)
合併症分類 n (%)*		
Grade 0		49 (38.6)
Grade 1		9 (7.1)
Grade 2		46 (36.2)
Grade 3a		19 (15.0)
Grade 3b		3 (2.4)
Grade 4a		1 (0.8)
Grade 4b		0
Grade 5		0
胆汁漏 n (%)		
あり		11 (8.6)
なし		116 (91.4)
胆汁漏分類 n (%)**		
Grade A		4 (3.1)
Grade B		7 (5.5)
Grade C		0
縫合不全 n (%)		
あり		2 (1.6)
なし		125 (98.4)
術後イレウス n (%)		
あり		10 (7.9)
なし		117 (92.1)

* Clavien-Dindo 分類に準拠[69]

**ISGLS 分類に準拠[70]

原発巣の部位（結腸／直腸）、肝切除術式（Major hepatectomy／Minor hepatectomy）による術後短期成績の比較をまとめた。原発巣の部位により比較すると、直腸癌は結腸癌に比して手術時間（ 633.4 ± 182.6 分 vs. 524.9 ± 157.8 分, $P = 0.001$ ）、術後在院日数（ 35.0 ± 17.0 日 vs. 25.7 ± 11.8 日, $P < 0.001$ ）が有意に長く、出血量（ 1311.9 ± 708.1 mL vs. 823.1 ± 588.2 mL, $P < 0.001$ ）および術中赤血球輸血（ $P = 0.006$ ）の頻度も有意に多かった。しかし、両群間において、術後合併症および Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症発生率はともに有意な差を認めなかった（ $P = 0.476$; $P = 0.314$ ）。以下の表 8 に原発部位による術後短期成績の比較を示す。

表 8 原発部位による術後短期成績の比較

	原発部位		P value
	結腸	直腸	
n	78	49	
手術時間 分 平均±標準偏差	524.9 ± 157.8	633.4 ± 182.6	0.001*
出血量 mL 平均±標準偏差	823.1 ± 588.2	1311.9 ± 708.1	<0.001*
赤血球輸血 n (%)			
あり	12 (15.4)	18 (36.7)	0.006*
なし	66 (84.6)	31 (63.3)	
合併症 n (%)			
あり	46 (59.0)	32 (65.3)	0.476
なし	32 (41.0)	17 (34.7)	
Grade 3 以上の合併症 n (%)			
あり	12 (15.4)	11 (22.4)	0.314
なし	66 (84.6)	38 (77.6)	
術後在院日数 日 平均±標準偏差	25.7 ± 11.8	35.0 ± 17.0	<0.001*

* 統計学的有意差あり

肝切除術式により比較すると、Major hepatectomy と Minor hepatectomy の両群間で、手術時間 (636.1 ± 168.2 分 vs. 554.6 ± 174.3 分, P = 0.067)、出血量 (1092.5 ± 603.0 mL vs. 997.0 ± 690.9 mL, P = 0.582)、術中赤血球輸血 (33.3% vs. 22.0%, P = 0.295)、術後在院日数 (32.9 ± 18.4 日 vs. 28.7 ± 14.0 日, P = 0.264) においてそれぞれ有意差を認めなかった。また術後合併症および Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症発生率ともに有意な差を認めなかった (P = 0.124 ; P = 0.864)。以下の表 9 に肝切除術式による術後短期成績の比較を示す。

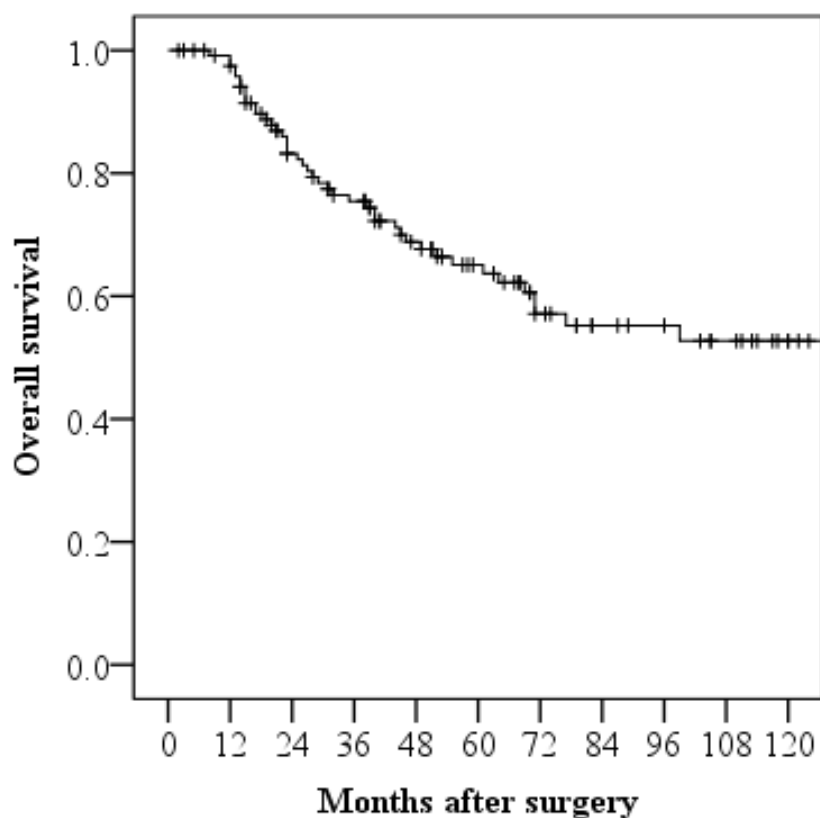
表 9 肝切除術式による術後短期成績の比較

	肝切除術式		P value
	Minor hepatectomy	Major hepatectomy	
n	109	18	
手術時間 分 平均±標準偏差	554.6 ± 174.3	636.1 ± 168.2	0.067
出血量 mL 平均±標準偏差	997.0 ± 690.9	1092.5 ± 603.0	0.582
赤血球輸血 n (%)			
あり	24 (22.0)	6 (33.3)	0.295
なし	85 (78.0)	12 (66.7)	
合併症 n (%)			
あり	64 (58.7)	14 (77.8)	0.124
なし	45 (41.3)	4 (22.2)	
Grade 3 以上の合併症 n (%)			
あり	20 (18.3)	3 (16.7)	0.864
なし	89 (81.7)	15 (83.3)	
術後在院日数 日 平均±標準偏差	28.7 ± 14.0	32.9 ± 18.4	0.264

* 統計学的有意差あり

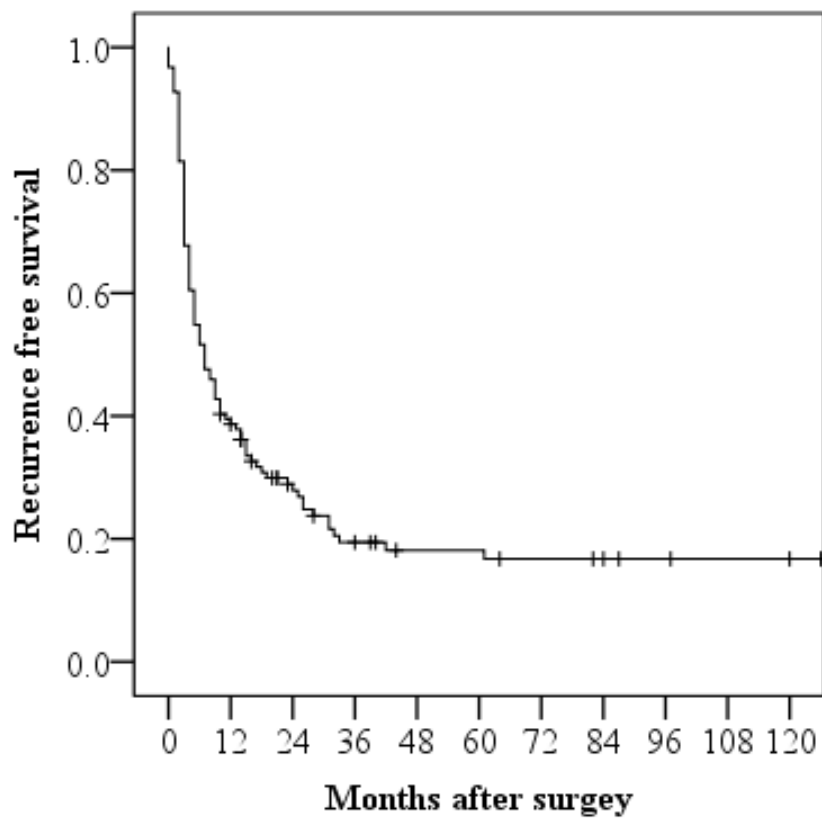
127 例の術後追跡期間中央値は 45 ヶ月（範囲：3～175 ヶ月）であった。3 年・5 年・10 年 OS 率はそれぞれ 74.4%、63.7%、52.4%であった。RFS 中央値は 7.0 ヶ月（95%信頼区間：4.5～9.5 ヶ月）であり、5 年 RFS 率は 17.4%であった。OS および RFS の生存曲線を以下の図 13 に示す。

図 13-A 同時切除術後 全生存曲線



No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
127	114	75	46	11

図 13-B 同時切除術後 無再発生存曲線



No. at risk	1yr	3yrs	5yrs	10yrs
127	46	17	13	6

3年・5年・10年 OS 率はそれぞれ 74.4%、63.7%、52.4%であった。RFS 中央値は 7.0 ヶ月 (95%信頼区間：4.5~9.5 ヶ月) であり、5年 RFS 率は 17.4%であった。

第4章：考察

本研究では、OSについてはいずれの肝転移診断時期においても、各群間に差を認めなかったが、原発巣以前または同時に診断された肝転移（A群）が原発巣切除後に診断された肝転移（B+C+D群）に比較して有意にRFSが短かった。またA群は原発巣切除後6か月以降に診断された肝転移（C+D群）、原発巣切除後12か月以内に診断された肝転移（B+C群）、原発巣切除後12か月以降に診断された肝転移（D群）よりも、有意にRFSが短かった。

「同時性」の定義におけるカットオフポイントを原発と同時、原発切除後6ヶ月、12ヶ月に設定し、予後の比較をおこない、すべてのカットオフポイントにおいて、OSでは有意差がでなかったものの、RFSに関して「同時性」肝転移の予後が悪いという結果になった。6ヶ月および12ヶ月で比較したものに関しては、いずれも「同時性」肝転移の予後がA群の影響を強く受けたためと考えられた。実際、A群を除外して原発巣切除後6ヶ月以内と6ヶ月以降、同様に12ヶ月以内と12ヶ月以降を比較すると、それぞれのグループ間でRFSに有意差を認めなかったことから、A群の影響が強いことを裏付けられると考える。よって「同時性」肝転移の定義として、原発巣と同時に診断された肝転移が妥当であると考えられる。A群の背景因子は他の群に比べて、有意にリスクの高い項目が多く、実際にこの腫瘍条件の悪さが予後の悪さの大きな要因だと考えられ

る。Tsai らは、大腸癌肝転移に対して肝切除を施行した 155 例を対象とした後ろ向き研究で、同時性肝転移が異時性肝転移に比して、肝転移個数が有意に多く、また肝両葉に転移を有する割合が有意に高かったと報告している[72]。

一方、A vs B+C vs D（原発巣と同時に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以内に診断された肝転移 vs 原発巣切除後 12 ヶ月以降に診断された肝転移）の RFS 比較から、B+C 群の生存曲線を見ると、初回肝切除直後は A 群とほぼ同じ曲線となった後に、長期的にはむしろ D 群とほぼプラトーな曲線となっている。B+C 群は A 群よりも予後は有意に良好であるので、この群を「同時性」肝転移に含めることは不適當だと考えるが、上述のような生存曲線の動きをみると、異時性肝転移の中でも 12 ヶ月をカットオフポイントとして分類した方が良い可能性がある。

本研究において、OS で有意差が出なかった要因として、以下の三つが挙げられる。大腸癌肝転移は切除後再発率が 70%を越え、再発後の治療も初回治療と同様に有効性が高く、OS に強く影響するため[73-75]、初回治療効果が見いだしにくくなることが要因の一つと考えた。また、既述のごとく、進行・再発大腸癌に対する化学療法は OS 中央値が 30 ヶ月に迫る現状で、より治療効果の高い肝切除症例に対して、本研究の追跡期間中央値は 36 ヶ月と短いため、OS を評価するには不十分な期間であった可能性がある。一方で、肝転移切除後の RFS

は多くの報告で 10 ヶ月前後と報告される事が多く[24]、RFS に関しては本研究の追跡期間で十分予後の評価に足りたことが要因の一つと考える。これらに加え、EGOSLIM group のカットオフに合わせた A 群 vs B+C 群 vs D 群の初回肝切除術後の比較では、A 群において肝限局再発の割合が有意に高かった。肺転移および肝肺転移に比較して、肝限局転移は有意に予後がよいとされており[76]、この再発形式の違いも OS で差が出なかった要因の一つとして考えられる可能性がある。

大腸癌肝転移において、同時性肝転移が予後不良因子として長く国際的にコンセンサスを得ながらも、今日まで「同時性」の定義は統一されていない。大腸癌肝転移を対象とする多くの臨床試験が施行されてきたが、試験間でも「同時性」肝転移の定義は様々である。また、明確に定義することなく、「同時性」と「異時性」肝転移を分類している研究も多く認められる[23, 77, 78]。こうした現状に対して、EGOSLIM group より「同時性」肝転移の定義を統一するべく、「同時性」肝転移を「原発巣の診断と同時もしくは以前に診断された肝転移」と定義し、異時性肝転移を原発巣の診断または切除後 12 か月以内と 12 か月以後でそれぞれ「早期異時性肝転移」と「後期異時性肝転移」に分類する、という提唱がなされた[36]。本研究の結果から、この新たに提唱された定義は妥当であると考えた。

本研究における制限として、肝転移切除症例のみを対象としており、切除不能肝転移が含まれていないので、あくまで肝切除可能であった肝転移における予後の比較となっている点が挙げられる。実際、原発巣切除後に診断された肝転移に関しては原発巣切除後のフォローアップを全例に行うことで、切除不能肝転移症例を把握することが可能ではある。しかし、同時性肝転移を単施設において切除不能症例も含めた正確な母数を把握することは不可能だと考える。

肝転移の切除率は同時性肝転移が 6.3~24.8%[41, 79]、異時性肝転移が 16.9~46.1%[41, 79, 80]と、同時性肝転移の方が低いと報告されている。これは本研究における切除症例の比較と同様に、腫瘍背景が同時性において、より厳しいということが主要な原因の一つとして考えられる。肝転移の非切除症例を含めた場合は、非切除症例の割合も同時性において、より多いと思われ、切除症例だけの比較よりも予後の差はより開くことが予想される。よって切除症例のみを対象とした本研究結果は大腸癌肝転移症例全体を対象としても適用することが出来ると考える。

原発巣と肝転移の同時切除に関して、同時切除術後の良好な成績と、高い同時切除率（84.7%）を認めた。同時切除率は他の報告において、28-55%と報告されており[55-62, 81]、これらよりも高かった。また肝切除術式選択において、14.2%と低い Major hepatectomy の割合も本研究における特徴的な所見である。

高い同時切除率にも関わらず、術後死亡はなく、また全合併症率（61.4%）も他の報告（21-59.8%[55-62, 81, 82]）とほぼ同等の成績であった（表 10）。

表 10 同時切除と二期切除を比較した過去の報告

著者	年	n	同時切除 / 二期切除, n	同時切除率 %	Major Hx. n (%)	合併症率 %	死亡率, %
Weber[58]	2003	97	35 62	36.1	11 (31.4)	23 32	0 0
Martin[60]	2003	240	134 106	55.8	45 (33.6)	49 67	2.2 2.8
Tanaka[56]	2004	91*	41 37	46.6	6 (15.4)	28 16	0 0
Capussotti[81]	2007	127	70 57	55.1	24 (34.3)	35.7 36.8	0** 0
Turrini[57]	2007	119	57 62	47.9	NA	21 31	3.5 5
Reddy[61]	2007	610	135 475	28.4	36 (26.8)	36.3 38.6	1 0.5
Martin[55]	2009	230	70 160	30.4	(33)	56 55	1.4 1.9
Luo[59]	2010	405	129 276	31.2	44 (34.1)	47.3 54.3	1.5 2
Abbott[62]	2012	144	60 84	41.7	20 (33.3)	38.3 40.5	3.3 1.2
Present study		150	127 23	84.7	18 (14.2)	61.4	0

Hx. Hepatectomy

NA, not available

*二期切除を施行された 13 例は解析から除外

**術後死亡した同時切除の 1 症例が解析から除外

本研究における同時切除の良好な術後成績は、大腸癌肝転移に対しては肝部分切除を基本術式とした当科の方針がこれらの成績の大きな要因の一つとなっ

ていると考える。一方で Major hepatectomy の成績が肝部分切除と同等の成績であったことも、良好な術後成績に寄与したと考えられる。実際、いくつかの報告では、Major hepatectomy を伴う同時切除は二期切除に比して、術後死亡率、合併症率ともに高いと報告されているが[38, 61, 82]、我々の慎重な周術期管理が Major hepatectomy のリスクを軽減したと思われる。実際、インドシアニングリーン (ICG; Indocyanine green) 負荷試験による肝機能検査および非鬱血・非虚血予定残肝容量を評価して、正常肝 (ICG 血中停滞率 15 分値 < 10%) であれば 40% 以上、障害肝 (ICG 血中停滞率 15 分値 \geq 10%) であれば 50% 以上の正常残肝容量を 2 区域以上切除の適応としている。この基準を満たさない場合は門脈塞栓術による予定残肝容量の増大[66]や、肝静脈再建による鬱血域の解消[67]を施行している。本研究では原発巣が直腸の場合も、結腸と比較して術後合併症の発生率は同等であった。低位前方切除 37 例中において縫合不全を 2 例 (5.4%) に認めたが、これは直腸癌手術における他の報告 (3.6-11%[83-85]) と同等であった。

大腸癌同時性肝転移に対する外科的アプローチとして原発巣を先行した後に肝切除を行う古典的二期切除、原発巣と肝転移を同時に切除する同時切除、二期切除のオプションとして肝切除を先行する reverse approach が挙げられる。このうち reverse approach の適応は原発巣による閉塞などの症状が無いことが前提

で、肝転移が進行しており原発巣切除を先行する時間的余裕のない症例や、直腸病変に対する術前化学放射線療法が必要で古典的二期切除では肝切除までの時間が長くかかってしまう症例などが適応とされている[36, 52-54]。本研究では11例（8.6%）に対して直腸癌に対する放射線療法または化学放射線療法を施行しているが、いずれも肝転移の手術までに原発巣への術前治療を行う時間的余裕があることを治療前に肝臓外科医が確認している。同時切除を第一選択としている当科の治療方針であるが、reverse approach の適応については原発巣に対する術前治療の期間と肝転移の進行度によっては検討していく必要があると考える。

大腸癌同時性肝転移に対する適切な外科的アプローチ方法として、短期成績においても統一された見解は得られていないものの、原発巣による狭窄や穿孔の所見がある場合は、原発巣と肝転移の同時切除を施行することはリスクが高いと考えられており、原発巣の切除を先行する二期切除を行うという点に関しては、国際的にもコンセンサスが得られている[36, 40]。実際に同時切除を第一選択としている本研究でも、3例の原発巣による狭窄・出血症状を認めた症例に対して二期切除を施行した。

同時切除は特に短期成績の面から、二期切除に比較して優れているとする報告が増えてきている。二期切除では2回の入院、手術および全身麻酔が必要と

なるため、容易に想像がつく。実際、Lykoudis らによって報告された、大腸癌同時性肝転移に対する同時切除と二期切除を比較した研究の Systematic review では、検討された 18 の論文すべてにおいて術後在院期間は同時切除の方が短かった[86]。また、Abbott らは同時切除と二期切除にかかった医療費を比較して、同時切除がコスト面でより優れていたと報告した[62]。

二期切除に比較した同時切除の腫瘍学的成績に関しては未だ結論がでていない。Turrini らは、同時切除は二期切除に比して手術治療に要する期間が短くなるため、術後補助化学療法を含めた治療期間全体の短縮に寄与する可能性があると提案した[57]。一方、Lembert らは、原発巣の切除から 3 ヶ月以上の観察期間を置いた後に肝転移の再評価を行うことで、微小転移巣の同定が可能になり、肝切除による恩恵を受ける患者選択が可能になると二期切除を推奨した[87]。同時切除と二期切除の間に全生存期間および無再発生存期間の差はないと、多くの報告がなされている[56-58, 82]。多くの報告では、二期切除群の肝転移の状況が同時切除に比して、より進行している傾向があるが、Moug らによって報告された対症例対照研究においても、両群間に生存期間の差は認めなかった[88]。また。

転移個数 4 個以下の切除可能大腸癌肝転移を対象とした第Ⅲ相比較試験である European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40983 試

験[43, 89]において、手術単独に対して周術期 FOLFOX 療法の有効性が示されて以降、欧米では大腸癌肝転移に対する周術期化学療法が主流となっており、特に予後不良とされる同時性肝転移の治療において、化学療法と組み合わせた治療は必須と考えられている[90, 91]。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、切除可能肝転移を有する結腸癌の治療方針は病変の同時または二期切除に合わせて計 6 か月間の周術期化学療法を推奨している[91]。具体的には以下のような選択肢となる。同時切除または二期切除を先行し、6 か月間の術後補助化学療法を行う。原発巣を切除し、2-3 ヶ月肝転移に対する術前補助化学療法を施行し、肝転移を切除して術後補助化学療法を施行する。術前補助化学療法を施行した後に同時または二期切除を行い、術後補助化学療法を施行する。また直腸癌については、原発巣に対する術前化学放射線療法を組み合わせた治療が推奨されている[92]。このように NCCN ガイドライン上の推奨を見ても、化学療法と手術を組み合わせた治療は必要と考えられているが、切除タイミングおよび順序に関して、結論が出ていない。Capssotti らは同時切除を推奨しているが、原発巣漿膜浸潤あり、肝転移が近接臓器に浸潤している、肝転移 4 個以上の場合には、同時切除群が二期切除群に比較して予後が悪く、こうした腫瘍条件の場合は、術前補助化学療法を施行することを推奨している[81]。本研究期間中は直腸病変に対する術前治療を施行した症例は含ま

れるものの、切除可能肝転移に対する術前化学療法は施行しておらず、肝転移に対する化学療法後の同時切除の安全性や有効性については言及できない。本研究においては、5年OS率63.7%と良好なOSを達成することが出来た一方で、RFS中央値7.0ヶ月、5年RFS率16.7%と再発率はやはり高く、更なる治療成績向上のためには、化学療法との組み合わせを考慮した適切な切除タイミングについて今後、検討する必要があると考える。

本研究の制限として後ろ向き研究である点が挙げられるが、原発巣の部位や肝転移の進行度に左右されない同時切除を第一選択とした一貫した治療方針により、先述のように他の報告に見られた二期切除に比べて同時切除において腫瘍条件がより良く、術式においてもよりリスクが低い、といった選択バイアスを可能な限り排除することができたと考える。これにより単群の研究ではあるが、大腸癌同時性肝転移に対する原発巣と肝転移の同時切除の安全性および有効性を示せたものと考ええる。

・ 結論

大腸癌肝転移における同時性肝転移は原発巣の診断と同時もしくは以前に診断された肝転移とするのが妥当である。また、異時性肝転移に関して、原発巣切除後 12 ヶ月をカットオフポイントとしてさらに分類する EGOSLIM group の分類は妥当である可能性がある。

また同時性肝転移に対する原発巣と肝転移の同時切除は短期および長期成績ともに許容できる成績であると考ええる。

第5章：総括と今後の展望

現在、University hospital Medical InformationNetwork (UMIN)臨床試験登録システム (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) 上にて検索可能な、大腸癌肝転移を対象疾患として一般募集中の臨床試験は計 12 試験あり、このうち、選択基準や試験割付因子において「同時性」または「異時性」の定義を必要とするものとして、「切除不能または困難な肝転移を有する KRAS 変異型大腸癌を対象とした mFOLFOX6+ベバシズマブ導入化学療法後における肝転移 R0 切除率・安全性の検討」(UMIN 試験 ID : UMIN000009530)、「KRAS 野生型切除可能大腸癌肝転移に対する術後補助化学療法 mFOLFOX6 と周術期化学療法 mFOLFOX6+セツキシマブの第 III 相ランダム化比較試験」(UMIN 試験 ID : UMIN000007787)「大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/I-ロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法 (mFOLFOX6) vs. 手術単独によるランダム化II/III相試験 (JCOG0603)」(UMIN 試験 ID : UMIN000000653) の 3 試験がある[93]。また、結果公表済みである、当科が実施責任施設として施行した多施設共同ランダム化比較試験「大腸癌肝転移に対する肝切除後の補助化学療法(LV+UFT)の有効性に関する比較研究」においても、「同時性」肝転移は割付調整因子であり、この試験においては原発切除後 12 ヶ月をカットオフポイントして同時性・異時性肝転移と定義した[94]。このように、「同時性」という technical term は臨床試

験においても使用されており、その定義は、現状の様にあいまいなままではなく、早急に統一されるべきである。本研究は「同時性」肝転移を「原発巣の診断と同時もしくは以前に診断された肝転移」と定義した EGOSLIM group の提言を妥当とするものであった。今後国際的なコンセンサスを得ていく必要があると考える。

肝転移と原発巣の同時切除についても、先述の通り、定まった外科的アプローチが無いのが現状である。古くから古典的二期切除・同時切除・reverse approachそれぞれの短期または長期成績およびそれらの比較が報告されてきたが、未だ決定打が無い。この原因として最も大きなものは、これらの外科的アプローチを比較するランダム化比較試験がないことである。これまでになされた報告が観察研究で、その多くが後向き試験であって、本研究のように単群の研究も含まれる。しかし、これからも二期切除か同時切除のどちらを行うべきか、ランダム化比較試験を行うことは現実的ではないと思われ、このテーマに関して、明確な結論を出すことは難しいであろう。今後も各施設・各症例により方針が決定されていくものと思われる。しかし、腫瘍条件によらず、同時切除を安全に施行可能であると示した本研究の意義は、同時切除はリスクが高いとして、盲目的に二期切除を施行する、または原発巣を切除した後に肝転移に対して切除可否を判断することもなく化学療法を施行するといった、実地臨床上よく見

かける光景に対して警鐘を鳴らすところである。特に肝胆膵外科領域はその手術リスクの高さから、hospital volume による手術成績の差が多く報告されている領域であり[95, 96]、同時切除がハイリスクであるならば、安全に施行しうる高次施設へのコンサルテーションを行うといった、そうした啓蒙も今後必要であろうと考える。

今後の大きな課題は、考察にて述べたように肝切除と化学療法との適切な組み合わせを検討することである。大腸癌肝転移に対する術前化学療法は長期間施行されると肝切除術後肝不全のリスク因子となることが知られており、Kishiらは大腸癌肝転移切除症例 219 例の検討で 9 サイクル以上の FOLFOX が術後肝不全の唯一の独立した危険因子であると報告した[97]。現状では、10 サイクル前後を超える術前化学療法により、肝切除術後リスクが高まると考えられている。原発巣切除を含む同時切除においても同じように、術前化学療法の期間を含め、最適な周術期化学療法との組み合わせについての検討が必要と考える。

同時性肝転移に限らず、大腸癌肝転移に対する集学的治療の展望として、従来、本邦では大腸癌肝転移に対する治療は肝切除単独による治療が主であったが、大腸癌肝転移切除後の良好な OS に対して、70%超の高い再発率と 10 か月程度の短い RFS は手術単独治療の限界を感じさせるものである。序文にて述べた、この 20 年における化学療法の著しい進歩もあり、大腸癌肝転移治療も手術

と化学療法を組み合わせ、治療効果の改善を図るべき時代となっている。切除可能な肝転移に対しても、先述した EORTC40983 試験後は、欧米において肝切除前後に化学療法を加える周術期化学療法が主流となっている[90]。また効果的な化学療法の出現により、当初切除不能であった肝転移が切除可能となり肝切除を行う conversion therapy も積極的に行われ、conversion therapy の非切除に比して良好な治療効果も報告されている[98]。一方で、大腸癌肝転移治療における pivotal な試験である EORTC40983 試験は、周術期 FOLFOX4 群が手術単独群に比較して、無増悪生存期間で有意に優れていたものの、最終的な 5 年 OS 率では有意差を認めなかった[43, 89]。このことから、いたずらに欧米のエビデンスを本邦に外挿して周術期化学療法を実地臨床で行うのではなく、あくまで臨床試験として検証していく姿勢が重要であると考え。当科のこれまでの取り組みとして、2004 年 1 月より多施設共同ランダム化比較試験「大腸癌肝転移に対する肝切除後の補助化学療法(LV+UFT)の有効性に関する比較研究」を実施責任施設として行った[94]。2011 年 9 月より術後補助化学療法として「大腸癌肝転移に対する肝切除後の補助化学療法としての SOX 療法の臨床第 I / II 相試験」(UMIN 試験 ID : UMIN 000006396) を、2012 年 2 月より切除可能肝転移に対する周術期化学療法の有用性を検証する多施設共同ランダム化比較試験である「KRAS 野生型切除可能大腸癌肝転移に対する術後補助化学療法 mFOLFOX6 と

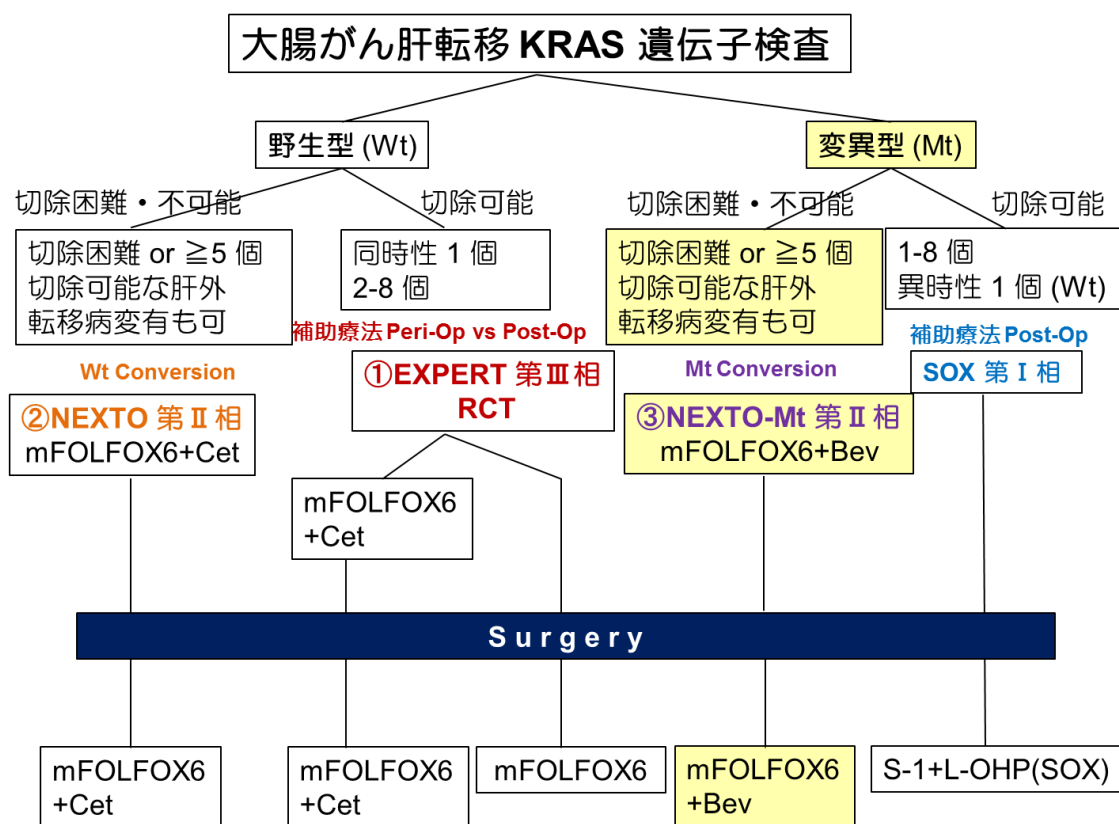
周術期化学療法 mFOLFOX6+セツキシマブの第 III 相ランダム化比較試験」

(UMIN 試験 ID : UMIN000007787) (EXPERT 試験) を、切除不能肝転移に対する集学的治療の有用性を検証すべく、KRAS 野生型および変異型切除不能／困難大腸癌肝転移に対して、2012 年 5 月より「切除不能または困難な肝転移を有する KRAS 野生型大腸癌を対象とした mFOLFOX6+セツキシマブ導入化学療法後における肝転移 R0 切除率・安全性の検討」(UMIN 試験 ID : UMIN000007923)

(NEXTO 試験) を、2012 年 12 月より「切除不能または困難な肝転移を有する KRAS 変異型大腸癌を対象とした mFOLFOX6+ベバシズマブ導入化学療法後における肝転移 R0 切除率・安全性の検討」(UMIN 試験 ID : UMIN000009530)

(NEXTO-mt 試験) をそれぞれ現在行っている。図 14 に 2014 年 6 月時点での東京大学肝胆膵外科における大腸癌肝転移治療アルゴリズムを示す。周術期化学療法と肝切除との適切な組み合わせについては今後も臨床試験として検証していく姿勢が必要であると考ええる。

図 14 東京大学肝胆膵外科における大腸癌肝転移治療アルゴリズム (2014 年 6 月現在)



大腸癌肝転移症例は KRAS 遺伝子検査、切除可否判断によって図のごとく広く臨床試験でカバーされている。

Wt, Wild type; Mt, Mutant type; Peri-Op, Perioperative; Post-Op, Postoperative; Cet, Cetuximab; Bev, Bevasizumab

引用文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65: 5-29. 2015
2. Cancer Research UK.
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/mortality/common-cancers-compared#heading=Zero> Accessed November 30, 2015
3. 平成 26 年人口動態統計月報年計（概数）の概況 .
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/> Accessed November 30, 2015
4. Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. [Epidemiology of colorectal cancer liver metastases]. *Bull Acad Natl Med* 187: 815-822; discussion 822-813. 2003
5. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 13: 1271-1280. 2006
6. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 10: 896-903. 1992
7. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-2947. 2000
8. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de

- Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237. 2004
9. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047. 2000
 10. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 27: 3677-3683. 2009
 11. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmuller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Muller S, Link H, Niederle N, Rost A, Hoffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1065-1075. 2014
 12. Venook AP. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). 2014 ASCO Annual Meeting

13. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P. 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
14. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 90: 1190-1197. 2004
15. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le Bail N, Haller DG. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 21: 2059-2069. 2003
16. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342. 2004
17. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345. 2004

18. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-1664. 2007
19. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417. 2009
20. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. 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
21. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28: 4706-4713. 2010
22. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG.

- New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216. 2000
23. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, Nitta H, Yoshidome H, Hatano E, Ueno M, Takamura H, Baba H, Kosuge T, Kokudo N, Takahashi K, Endo I, Wakabayashi G, Miyazaki M, Uemoto S, Ohta T, Kikuchi K, Yamaue H, Yamamoto M, Takada T. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19: 72-84. 2012
 24. Saiura A, Yamamoto J, Hasegawa K, Koga R, Sakamoto Y, Hata S, Makuuchi M, Kokudo N. Liver resection for multiple colorectal liver metastases with surgery up-front approach: bi-institutional analysis of 736 consecutive cases. *World J Surg* 36: 2171-2178. 2012
 25. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239: 818-825; discussion 825-817. 2004
 26. 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* 248: 626-637. 2008
 27. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, Cottier B, Poston G. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver

- metastases. *Br J Surg* 97: 1110-1118. 2010
28. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94: 982-999. 2006
 29. 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014年版. 東京: 金原出版 2014.
 30. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, Grimes N, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 99: 1263-1269. 2012
 31. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015
 32. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 181: 153-159. 2001
 33. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis: Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg*. 2015
 34. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. 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

35. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11: 38-47. 2010
36. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pahlman L. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 41: 729-741. 2015
37. 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* 230: 309-318; discussion 318-321. 1999
38. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. 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* 77: 1254-1262. 1996
39. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 231: 59-66. 2000
40. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 94: 129-131. 2007
41. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM.

- Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244: 254-259. 2006
42. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg* 142: 269-276; discussion 277. 2007
 43. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. 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
 44. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, Yin D, Wang J. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology* 57: 2346-2357. 2013
 45. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 23: 2619-2626. 2012
 46. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, Rees M. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg* 259: 543-548. 2014

47. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17: 1471-1474. 2010
48. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JH, Mol L, Nagtegaal ID, Punt CJ. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer* 103: 159-164. 2010
49. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 11: 446-459. 2014
50. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 1830-1835. 2008
51. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 231: 743-751. 2000
52. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, Kopetz S, Garrett C, Curley SA, Abdalla EK. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 210: 934-941. 2010
53. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Beets GL, Dejong CH. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 13: 745-752. 2011
54. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver

- metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 93: 872-878. 2006
55. Martin RC, 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 208: 842-850; discussion 850-842. 2009
56. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 136: 650-659. 2004
57. Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bege T, Delpero JR. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 33: 735-740. 2007
58. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 90: 956-962. 2003
59. Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, Peng J, Lan P, Cui J, Cai S, Wang J. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 14: 1974-1980. 2010
60. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 197: 233-241; discussion 241-232. 2003
61. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver

- metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 14: 3481-3491. 2007
62. Abbott DE, Cantor SB, Hu CY, Aloia TA, You YN, Nguyen S, Chang GJ. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *J Am Coll Surg* 215: 262-270. 2012
63. Araki T, Itai Y, Furui S, Tasaka A. Dynamic CT densitometry of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 135: 1037-1043. 1980
64. Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 311: 1863-1869. 2014
65. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232: 777-785. 2000
66. Yamashita S, Hasegawa K, Takahashi M, Inoue Y, Sakamoto Y, Aoki T, Sugawara Y, Kokudo N. One-Stage Hepatectomy Following Portal Vein Embolization for Colorectal Liver Metastasis. *World J Surg*. 2012
67. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Venous reconstruction based on virtual liver resection to avoid congestion in the liver remnant. *Br J Surg* 98: 1742-1751. 2011
68. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12: 351-355. 2005
69. 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* 240: 205-213. 2004
70. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Buchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149: 680-688. 2011
71. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Buchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149: 713-724. 2011
72. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, Lee PH. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 14: 786-794. 2007
73. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, Sakamoto Y, Makuuchi M, Kokudo N. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery* 159: 632-640. 2016
74. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, Shindoh J, Mise Y, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. *Ann Surg*

- Oncol 21: 1817-1824. 2014
75. Takahashi M, Hasegawa K, Oba M, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. Repeat resection leads to long-term survival: analysis of 10-year follow-up of patients with colorectal liver metastases. *Am J Surg* 210: 904-910. 2015
 76. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Nakajima J, Kokudo N. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 251: 902-909. 2010
 77. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 371: 1609-1618. 2014
 78. Zampino MG, Magni E, Massacesi C, Zaniboni A, Martignetti A, Zorzino L, Lorizzo K, Santoro L, Boselli S, de Braud F. First clinical experience of orally active epidermal growth factor receptor inhibitor combined with simplified FOLFOX6 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 110: 752-758. 2007
 79. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, Shenyong Z, Bo X, Li L, Xiangou P, Haohao L, Lechi Y, Tianshu L, Jia F, Xinyu Q, Jianmin X. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 19: 2860-2868. 2012
 80. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T. Characteristics of recurrence and

- surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 141: 67-75. 2007
81. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol* 14: 1143-1150. 2007
 82. Abbott AM, Parsons HM, Tuttle TM, Jensen EH. Short-Term Outcomes after Combined Colon and Liver Resection for Synchronous Colon Cancer Liver Metastases: A Population Study. *Ann Surg Oncol*. 2012
 83. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Yamaguchi T. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 202: 259-264. 2011
 84. Bennis M, Parc Y, Lefevre JH, Chafai N, Attal E, Tiret E. Morbidity risk factors after low anterior resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis: a retrospective series of 483 patients. *Ann Surg* 255: 504-510. 2012
 85. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 251: 807-818. 2010
 86. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 101: 605-612. 2014
 87. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 135: 473-479; discussion

479-480. 2000

88. Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. *Eur J Surg Oncol* 36: 365-370. 2010
89. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1208-1215. 2013
90. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3: iii1-9. 2014
91. Benson AB, 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, Messersmith W, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Colon cancer, version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 12: 1028-1059. 2014
92. Benson AB, 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Leong LA, Lin E, Messersmith WA, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E,

- Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass D. Rectal Cancer, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw 13: 719-728; quiz 728. 2015
93. UMIN 臨床試験登録システム <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
Accessed November 7, 2015
94. Kobayashi A. A randomized controlled trial evaluating efficacy of adjuvant oral uracil-tegafur (UFT) with leucovorin (LV) after resection of colorectal cancer liver metastases: The UFT/LV study. 2014 ASCO Annual Meeting
95. Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ohe K, Kokudo N. Relationship between hospital volume and operative mortality for liver resection: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. Hepatol Res. 2012
96. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, Horiguchi H, Fushimi K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 101: 523-529. 2014
97. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, Motta M, Ravarino N, Risio M, Curley SA, Abdalla EK, Capussotti L, Vauthey JN. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 17: 2870-2876. 2010
98. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 240: 644-657; discussion 657-648. 2004

本研究の公表について

本研究の結果は以下の形で公表した（いずれも筆頭著者・演者は申請者）。

1) Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases.

Co-authors: Hasegawa K, Mise Y, Oba M, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Sunami E, Watanabe T, Kokudo N.

Surgery. 2014 Mar;155(3):478-85.

2) 2013年6月12日 第25回 日本肝胆膵外科学会 口演

転移性肝臓における手術適応とタイミング 大腸癌同時性肝転移に対する原発・肝臓同時切除

共著者：長谷川 潔, 三瀬 祥弘, 大場 大, 石沢 武彰, 金子 順一, 青木 琢, 阪本良弘, 菅原 寧彦, 國土 典宏

3) 2013年4月12日 第113回 日本外科学会定期学術集会 ポスター発表

大腸癌同時性肝転移における原発・肝臓同時切除の短期成績についての検討

共著者：長谷川 潔, 三瀬 祥弘, 大場 大, 石沢 武彰, 金子 順一, 青木 琢, 阪本良弘, 菅原 寧彦, 國土 典宏

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、ご指導を頂いた指導教官である

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科

学/人工臓器・移植外科学 教授 國土典宏先生に深く感謝致します。

また、本研究に関し、貴重なお時間を割いて協力いただき、また日常の議論を

通じて多くの知識や示唆を頂いた東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓

器病態外科学講座 腫瘍外科学 渡邊聡明教授、同講座 肝胆膵外科学/人工臓

器・移植外科学の長谷川潔准教授、阪本良弘准教授、獨協医科大学病院 第二

外科 青木琢教授、日本赤十字医療センター 大腸肛門外科部長 須並英二先

生、さらに共同研究員である三瀬祥弘助教を始めとする医局員の皆様に感謝致

します。