

大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移と 術後転帰に及ぼす影響

島田 哲也

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）
（指導：若井俊文教授）

新潟医学会雑誌別刷 第130巻 第9号
（平成28年9月10日発行）

大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移と術後転帰に及ぼす影響

島田 哲也

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 消化器・一般外科学分野（第一外科）
 （指導：若井俊文教授）

Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Intrahepatic Micrometastasis and Surgical Outcomes in Patients with Colorectal Carcinoma Liver Metastasis

Tetsuya SHIMADA

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
 Graduate School of Medical and Dental Sciences
 (Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

要 旨

【緒言】近年の大腸癌に対する化学療法の進歩に伴い、切除可能な大腸癌肝転移に対しても術前化学療法を行う機会が増えつつある。本研究の目的は、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巣と肝切除後の再発・生存に及ぼす影響を明らかにすることである。

【対象と方法】2005年1月から2013年12月までの間に当科で初回肝切除が施行された大腸癌肝転移74例（術前化学療法施行24例、未施行50例）を対象とした。術前化学療法の治療効果は造影CT検査を用いてRECISTガイドラインに準じて判定した。肝内微小転移巣は肉眼的肝転移巣から非癌肝組織により隔てられた組織学的病巣と定義した。切除標本において、HE染色に加えて免疫組織化学検査（D2-40モノクローナル抗体、CD34モノクローナル抗体）を行って肝内微小転移巣を同定した。肝切除後の経過観察期間の中央値は52か月であった。

【結果】肝内微小転移巣を全74例中45例（61%）に合計278病巣認めた。術前化学療法施行例では、未施行例と比較して、原発巣の病期が進行した症例の占める割合が高く（ $P = 0.001$ ）、同時性肝転移（ $P < 0.001$ ）、多発性肝転移（ $P = 0.006$ ）を高頻度に認めた。術前化学療法が施行された24例中15例が部分奏効（奏効率は63%）を示した。術前化学療法未施行例では肝内微小転移巣を50例中38例（76%）に認めたのに対し、施行例では24例中7例（29%）に認めたのみであった（ $P < 0.001$ ）。術前化学療法施行例、未施行例の肝切除後の5年無再発生存率は各々56%、59%、5年疾患特異的生存率は各々76%、78%であり、いずれも両群間で明確な差を認めなかった（各々 $P = 0.986$ 、 $P = 0.822$ ）。一方、肝内微小転移陽性45例、陰性29例の5年無再発生存率は各々48%、74%であり、陽性例は陰性例と比較して無再発生存率が低く（ $P = 0.036$ ）、肝内微小転移は再発の独立した危険因子であった（ハザード比、2.635、95%

Reprint requests to: Tetsuya SHIMADA
 Division of Digestive and General Surgery,
 Niigata University Graduate School of Medical
 and Dental Sciences,
 1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
 Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科
 消化器・一般外科学分野（第一外科） 島田 哲也

信頼区間, 1.155 - 6.011, $P = 0.021$).

【結語】大腸癌肝転移に対する術前化学療法施行例は, 未施行例と比較して生物学的悪性度が高い特徴を有する腫瘍が多かったにもかかわらず, 肝内微小転移の頻度が少なく, 両者の間で肝切除後の無再発生存率, 疾患特異的生存率はともに明らかな差を認めなかった. したがって, 大腸癌肝転移に対する術前化学療法は, 肝内微小転移巣を減少させることで肝切除後の無再発生存, 疾患特異的生存の改善に寄与している可能性がある.

キーワード：大腸癌肝転移, 肝内微小転移, 術前化学療法, 肝切除

緒 言

大腸癌肝転移に対する唯一の根治的治療は外科切除であるが, 手術単独での成績には限界があり, その5年生存率は20-50%で, 約3分の2の症例で再発が認められる¹⁾. 最も考え得る術後再発の原因の一つに, 潜在的な微小転移巣の遺残が挙げられる²⁾. 近年の大腸癌に対する化学療法の進歩に伴い, この潜在的な微小転移巣の根絶を主目的として, 切除可能な大腸癌肝転移に対しても術前化学療法を行う機会が増えつつある³⁾. しかしながら, 切除可能な大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝切除後の成績を改善するか否かについては, コンセンサスが得られていないのが現状である⁴⁾⁻⁸⁾.

われわれは, 以前に, Cytokeratin 20を用いた免疫組織化学検査による検討で, 術前未治療の大腸癌肝転移切除症例の70%に肝内微小転移巣を認め, 肝内微小転移は肝切除後の予後不良因子の一つであることを報告した⁹⁾. また, 肝内微小転移巣の95%が肉眼的肝転移巣から1 cm未満の領域に存在することを明らかにするとともに, 術前化学療法施行例では肝内微小転移の頻度が減少していたことを報告してきた¹⁰⁾¹¹⁾. しかしながら, 大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移に与える効果と肝切除後の再発・生存との関連は明らかになっていない.

本研究の目的は, 大腸癌肝転移切除症例を対象として術前化学療法施行例と未施行例とを比較することで, 大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巣や肝切除後の再発・生存に与える影響を明らかにすることである.

対象と方法

対象症例

2005年1月から2013年12月までの間に当科で大腸癌肝転移に対して肝切除が実施された症例は90例であった. そのうち, 肝内再発に対して再肝切除を実施した16例を除外した74例を本研究の対象とした. 性別の内訳は, 男性51例, 女性23例であり, 年齢の中央値は67歳(33-83歳)であった. 原発部位の内訳は結腸46例, 直腸28例であり, 原発部位切除時の病期は, AJCCのTNM分類¹²⁾に準じると, Stage Iが5例, Stage IIが19例, Stage IIIが14例, Stage IVが36例であった. 同時性肝転移は31例であり, そのうち6例では原発巣と肝転移巣が同時切除された. 肉眼的肝転移巣の局在は片葉50例, 両葉24例であった. 術前血清CEA値の中央値は9.6 ng/mL (1.6-987.2 ng/mL)であった.

術前化学療法

術前化学療法が施行された24例中, 11例がFOLFOX6 (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin), 8例がCapeOx (capecitabine, oxaliplatin), 4例がIRIS (irinotecan, S-1), 1例がFORFIRI (folinic acid, fluorouracil, irinotecan) で化学療法が開始された. 分子標的薬に関しては, 14例で抗血管内皮細胞増殖因子抗体 (bevacizumab), 1例で抗上皮増殖因子受容体抗体 (panitumumab) が併用されていた. 術前化学療法の治療効果は, 造影CT検査を用いてRECISTガイドライン¹³⁾に準じて判定した. 治療効果判定がPD (Progressive

Disease：進行)のため、FOLFOX6を実施された1例でFOLFIRI + panitumumabへ、IRISを実施された2例でFOLFOX6へ化学療法の内容が変更された。

肝切除術式

肝切除に関しては、肝転移巣の状態(大きさ、個数、局在)や患者の全身状態に応じて術式選択を行った(表1)。肝切除範囲はCouinaud分類に準じて切除区域数(3 segments未滿, 3 segments以上)で、肝切除術式は系統的肝切除および非系統的肝切除で分類した。腫瘍径が小さい、もしくは肝表近くの腫瘍では非系統的肝切除が選択されることが多い傾向にあり、逆に、腫瘍径が大きく、肝実質の比較的深部に位置する腫瘍や全身状態が良好な症例では、肝臓をより広範囲に切除する系統的肝切除術が選択されることが多い傾向にあった。

病理組織学的検索

切除標本において、肝転移個数、最大腫瘍径、組織分化度、術前化学療法の効果、肝切離マージン、肝内微小転移巣を病理組織学的に検索した。肝病巣の肉眼的評価は術前画像および摘出標本の剖面像で行った。衛星結節はTaylorの定義¹⁴⁾に

従って判定し、肉眼的肝転移・肝内微小転移から除外した。本研究では、肉眼的肝転移を計172病巣認め、33例は単発、41例は多発であった。各症例における最大腫瘍径は0.5-9.8 cm(中央値2.9 cm)であった。肝病変の組織型はすべて腺癌であり、その組織分化度の内訳は高分化腺癌8例、中分化腺癌61例、低分化腺癌5例であった。術前化学療法の組織学的効果判定は大腸癌取扱い規約¹⁵⁾に準じて、Grade 0(無効)、Grade 1(軽度の効果)、Grade 2(かなりの効果)、Grade 3(著効)の4段階で行った。肝切離マージンは、腫瘍細胞の有無によりR0(遺残なし)、R1(顕微鏡的遺残あり)と判定した。R0症例では組織学的肝切離マージンを測定し、R1症例では肝切離マージンを0 cmとした。多発症例では、最も短い肝切離マージンを記録した。

肝内微小転移巣の検索に際して、パラフィン包埋ブロック(中央値6個、2-31個)から3 μ mの連続組織切片を4枚作製し、1枚でHE染色、2枚で免疫組織化学を行い、1枚をnegative controlとした。免疫組織化学には、静脈浸潤とリンパ管浸潤を明確に区別するために、リンパ管内皮細胞に特異的なD2-40モノクローナル抗体(SIG-730, Signet Laboratories, Dedham, MA)と静脈・リンパ管の両者の内皮細胞を認識するCD34

表1 大腸癌肝転移74例に対する肝切除術式

肝切除術式	症例数
系統的肝切除	59
亜区域切除	6
区域切除	17
右葉切除	20
左葉切除	5
中央2区域切除	4
外側区域切除+後区域切除	1
拡大右葉切除	3
右3区域切除	2
拡大左葉切除	1
非系統的肝切除	15

モノクローナル抗体 (Dakocytomation, Denmark A/S) を用いた。肝内微小転移巣は、肉眼的肝転移巣から非癌肝組織により隔てられた組織学的病巣と定義した¹⁰⁾。

肝内微小転移巣の分布については、その個数、転移形式、肉眼的肝転移巣辺縁からの距離を組織学的に測定した。肝内微小転移巣の検出率、分布は、検索したパラフィン包埋ブロック数や局在あるいは組織切片数に影響を受けるため、そのバイアスを極力排除するために、肝内微小転移巣の密度 (微小転移個数/mm²) を肉眼的肝転移巣からの距離が 1 cm 未満の近位領域で算出した¹⁰⁾。

術後経過観察

術後合併症、在院死亡を各々 23 例、2 例に認めた。術後合併症うち Clavien - Dindo 分類¹⁶⁾ の Grade IIIb 以上の合併症は 3 例であった。術後補助化学療法を 44 例で実施した。経口 5-FU 系抗癌剤が単剤で 29 例に投与された。経静脈的に FOLFIRI が 5 例、FOLFOX6 が 4 例、5-FU + LV (fluorouracil, folinic acid) が 3 例、CapeOx が 2

例、IRIS が 1 例に投与された。患者は退院後に外来で定期的に経過観察され、肝切除後の経過観察期間の中央値は 52 か月 (範囲：0.2 - 118 か月) であった。

統計学的解析

年齢、最大腫瘍径のカットオフ値はそれぞれのデータの中央値を元に設定した。また、血清 CEA 値のカットオフ値は 5 ng/mL に設定した。17 種類の臨床病理学的因子 (表 2) が無再発生存期間、疾患特異的生存期間に与える影響を検討した。2 群間の頻度検定には Fisher 正確検定を、2 群間の連続変数の比較には Mann - Whitney U 検定を用いた。累積生存率を Kaplan - Meier 法により算出し、log rank 法で検定した。多変量解析は Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて行った。統計学的解析には、PASW statistics 22 software package (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いた。いずれの検定においても両側 P 値を用い、P < 0.05 を統計学的に有意差ありと判定した。

表 2 大腸癌肝転移 74 例の臨床病理学的特徴：術前化学療法未施行例と施行例との比較

	症例数		P 値
	術前化学療法 未施行例	術前化学療法 施行例	
年齢 (≤ 65 / > 65 歳)	22 / 28	13 / 11	0.463
性別 (男性 / 女性)	38 / 12	13 / 11	0.067
原発巣の局在 (結腸 / 直腸)	30 / 20	16 / 8	0.619
原発巣切除時の病期* (I-II / III-IV)	23 / 27	1 / 23	< 0.001
肝転移同定の時期 (同時性 / 異時性)	11 / 39	20 / 4	< 0.001
原発巣切除後の再発までの期間 (≤ 1 / > 1 年)	13 / 37	20 / 4	< 0.001
術前血清 CEA 値 (≤ 5 / > 5 ng/mL)	15 / 35	10 / 14	0.432
肉眼的肝転移巣の局在 (片葉 / 両葉)	38 / 12	12 / 12	0.035
肝切除の範囲 (< 3 / ≥ 3 segments [†])	27 / 23	11 / 13	0.621
肝切除術式 (非系統的肝切除 / 系統的肝切除)	12 / 38	3 / 21	0.358
組織学的肝切除マージン (< 1 / ≥ 1 cm)	34 / 16	16 / 8	1.000
肉眼的肝転移個数 (単発 / 多発)	28 / 22	5 / 19	0.006
最大腫瘍径 (≤ 3 / > 3 cm)	26 / 24	16 / 8	0.790
組織学的分化度* (G1 / G2-G3)	7 / 43	1 / 23	0.317
肝内微小転移の有無 (なし / あり)	12 / 38	17 / 7	< 0.001
術後補助化学療法の有無 (なし / あり)	25 / 25	5 / 19	0.023

*AJCC の TNM 分類¹⁵⁾ に準じて分類した。

[†]Couinaud の肝区域分類に準じる。

結 果

術前化学療法施行の有無による臨床病理学的特徴

本研究の対象74例中、術前化学療法施行が24例、未施行が50例であった。未施行例と比較して、施行例では原発巣の病期が進行した症例の占める割合が高く ($P = 0.001$)、同時性肝転移 ($P < 0.001$)、多発性肝転移 ($P = 0.006$) を高頻度に認め、術後補助化学療法が高率に施行されていた (表2)。

術前化学療法の効果判定

術前化学療法施行24例のRECISTガイドラインを用いた肝切除前の治療効果判定は、PR (Partial Response : 部分奏効) が15例、SD (Stable Disease : 安定) が8例、PDが1例であり、奏効率は63%であった。肝切除後の肝転移巣の組織学的効果判定は、Grade 0が3例、Grade 1が9例、Grade 2が11例、Grade 3が1例であった。

肝内微小転移巣の同定と分布

全74例中45例 (61%) において、肝内微小転移巣を合計278病巣認めた。症例当たりの肝内微小転移巣の中央値は2病巣 (範囲: 0-22病巣) であった。同定された肝内微小転移278病巣中、273病巣 (98%) は肉眼的肝転移巣から1cm未満の近位領域に認められたのに対し、肉眼的肝転移巣から1cm以上の遠位領域に認められたのは5病巣 (1.8%) のみであった。肝内微小転移の進展様式は、類洞浸潤24例、門脈浸潤23例、肝静

脈浸潤19例、グリソン鞘内間質浸潤16例、胆管浸潤10例、肝内リンパ管浸潤9例であった (重複あり)。

肝内微小転移巣の頻度に関しては、術前化学療法未施行例では50例中38例 (76%) で微小転移巣を認めたのに対し、施行例では24例中7例 (29%) に認めたのみであった ($P < 0.001$)。肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの距離に関しては、術前化学療法未施行例が中央値2.0mm (0.1-17mm)、施行例が中央値1.5mm (0.2-8mm) であり、両者の間で明らかな差を認めなかった ($P = 0.551$)。肉眼的肝転移巣から1cm未満の領域における肝内微小転移巣の密度に関しては、術前化学療法未施行例が平均 $70 \times 10^{-4}/\text{mm}^2$ であったのに対し、施行例は平均 $76 \times 10^{-4}/\text{mm}^2$ であり、両者の間で明らかな差を認めなかった ($P = 0.615$)。

肝切除後の無再発生存、疾患特異的生存と関連する因子

単変量解析では、肉眼的肝転移巣の局在 ($P = 0.026$)、術後補助化学療法の有無 ($P = 0.028$)、肝内微小転移の有無 ($P = 0.036$) の3因子が無再発生存と関連していた (表3)。これらの因子を用いて多変量解析を行うと、術後補助化学療法の有無 ($P = 0.041$)、肝内微小転移の有無 ($P = 0.021$) が有意な無再発生存と関連する独立因子として同定された (表3)。

本研究の検討では、単変量解析・多変量解析ともに疾患特異的生存と関連する臨床病理学的因子は認められなかった。

表3 大腸癌肝転移74例の肝切除後無再発生存期間に影響を及ぼす因子

	症例数	5年無再発生存率 (%)	単変量解析 P値	多変量解析		
				ハザード比 (95%CI)	P値	
肉眼的肝転移巣の局在	単発	50	68	0.026	1.000	
	多発	24	40		1.992 (0.944-4.203)	0.070
術後補助化学療法	なし	30	74	0.028	1.000	
	あり	44	48		2.481 (1.037-5.952)	0.041
肝内微小転移	なし	29	71	0.036	1.000	
	あり	45	49		2.635 (1.155-6.011)	0.021

組織学的肝切除マージンに関して、本研究では1 cm未満の症例と1 cm以上の症例との間で無再発生存率、疾患特異的生存率ともに明らかな差を認めなかった(各々 $P = 0.419$, $P = 0.373$)。

術前化学療法が肝切除後の転帰に与える影響

術前化学療法施行24例、未施行50例の5年無再発生存率は各々56%、59%であり、両者の間で無再発生存率に明らかな差を認めなかった(図1; $P = 0.986$)。一方、術前化学療法施行例、未施行例の5年疾患特異的生存率は各々76%、78%であり、両者の間で疾患特異的生存率に明らかな差を認めなかった(図2; $P = 0.822$)。

肝内微小転移が肝切除後の転帰に与える影響

肝内微小転移陽性45例、陰性29例の5年無再

発生存率は各々48%、74%であり、陽性例は陰性例と比較して無再発生存率が低かった(図3; $P = 0.036$)。一方、肝内微小転移陽性例、陰性例の5年疾患特異的生存率は各々73%、83%であり、陽性例は陰性例と比較して疾患特異的生存率が低い傾向にあった(図4; $P = 0.179$)。

考 察

近年の大腸癌に対する化学療法の進歩はめざましく、治療効果の高い薬剤が普及するにつれて、切除可能な大腸癌肝転移に対して術前化学療法を行う機会が増えつつある³⁾。術前化学療法を行う目的は、潜在的な微小転移巣の制御、腫瘍の生物学的悪性度の評価、腫瘍縮小による肝切除範囲の縮小、切除標本における化学療法の奏効性の評価

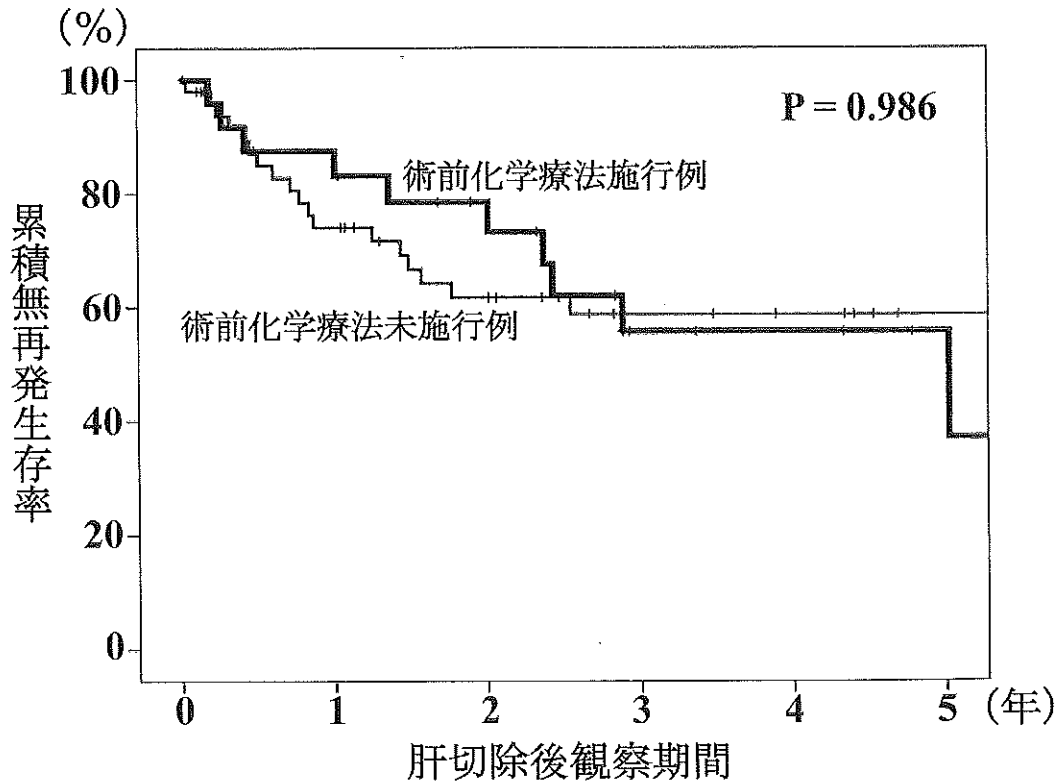


図1 累積無再発生存率曲線：術前化学療法施行24例と未施行50例との比較

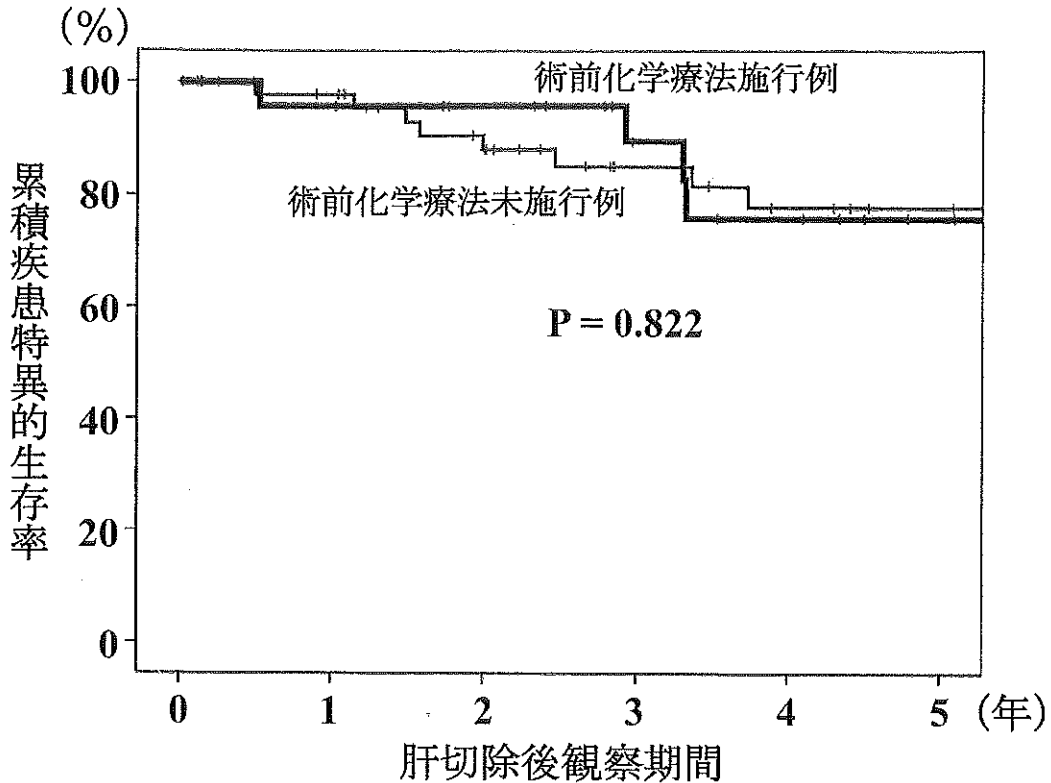


図2 累積疾患特異的生存率曲線：術前化学療法施行24例と未施行50例との比較

などが挙げられる¹³⁾。しかしながら、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が、肝切除後の再発や生存に与える影響に関しては一定の見解が得られていない。本研究の検討では、術前化学療法施行例は、未施行例と比較して原発巣切除時の病期が進行した症例が多く、同時性および多発性の肝転移を高頻度に認めていた。それにもかかわらず、術前化学療法施行例では未施行例と比較して肝内微小転移の頻度が少なく、また、両者の間で肝切除後の無再発生存率、疾患特異的生存率とはともに明らかな差を認めなかった。この結果に関しては、より進行度の高い大腸癌肝転移に対して術前化学療法が実施される傾向にあるという selection bias が影響している。大腸癌肝転移に対する術前化学療法は、肝内微小転移巣を減少させることで、肝切除後の無再発生存、疾患特異的生存の改善に

寄与している可能性がある。

Nordlinger ら¹⁷⁾ は、多施設共同の無作為抽出試験で個数が4個までの切除可能な大腸癌肝転移を対象とし、手術に加えてFOLFOX4による術前、術後の化学療法を施行することが無増悪生存率を改善することを報告した。しかしながら、全生存率に関しては、化学療法施行例の成績は手術単独例の成績よりも良好な傾向がみられたが、両者の間で有意差は認められなかった。この結果を受けて、ヨーロッパや米国のガイドラインでは、切除可能な大腸癌肝転移であっても積極的に周術期に化学療法を導入させるべきとしている¹⁸⁾。一方、本邦では、Nordlinger ら¹⁷⁾ の試験の結果に関しては、全生存率で結果が得られなかったことや試験デザインの問題等から明確なエビデンスとして受け入れられておらず、ガイドライン上も肝転移

切除例に対する術前化学療法の有用性は確立されていないとしている¹⁹⁾。切除可能大腸癌肝転移に対して術前化学療法を施行するうえで、抗癌剤による肝障害のための周術期合併症の増加や非奏効例が切除不能となる危険などの問題点も指摘されている¹⁾。切除可能な大腸癌肝転移に対する術前化学療法は治療成績向上に有効である可能性はあるものの、現時点における実地臨床では、個々の症例に応じてその適応を慎重に判断していくべきである。今後の研究において、術前化学療法がより有効と考えられる対象症例を明らかにしていく必要がある。

肝内微小転移は、大腸癌肝転移切除症例の31-70%に存在すると報告されている²⁾⁹⁾¹⁰⁾²⁰⁾。本研究では、以前のわれわれの研究と同様に、術前化学療法施行例における肝内微小転移巢の頻度

(29%)は、術前化学療法未施行例における頻度(76%)と比較して低率であった。また、前述したように、術前化学療法施行例は、未施行例と比較して、原発巣切除時の病期が進行した症例が多く、同時性肝転移、多発性肝転移を高頻度に認めていた(表2)。肝内微小転移巢は術前画像での検出ができないため、術前化学療法の施行前後で実際に肝内微小転移が消失したか否かの直接的な証明は困難であるが、以上の結果は、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巢を減少させていることを示している。

われわれは、以前に、大腸癌肝転移における肝内微小転移は肝切除後の残肝再発の危険因子であり、肝内微小転移陽性例は陰性例と比較して肝切除後の生存率が低いことを報告した⁹⁾。本研究においても、肝内微小転移陽性例は、陰性例と比較

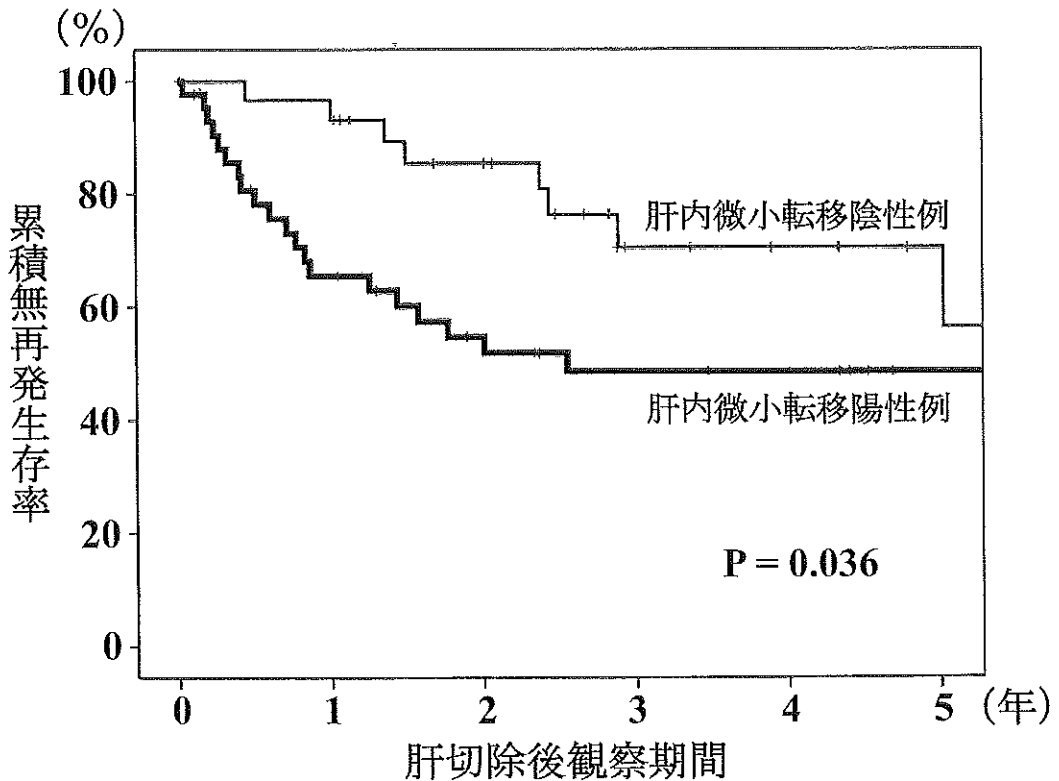


図3 累積無再発生存率曲線：肝内微小転移陽性45例と陰性29例との比較

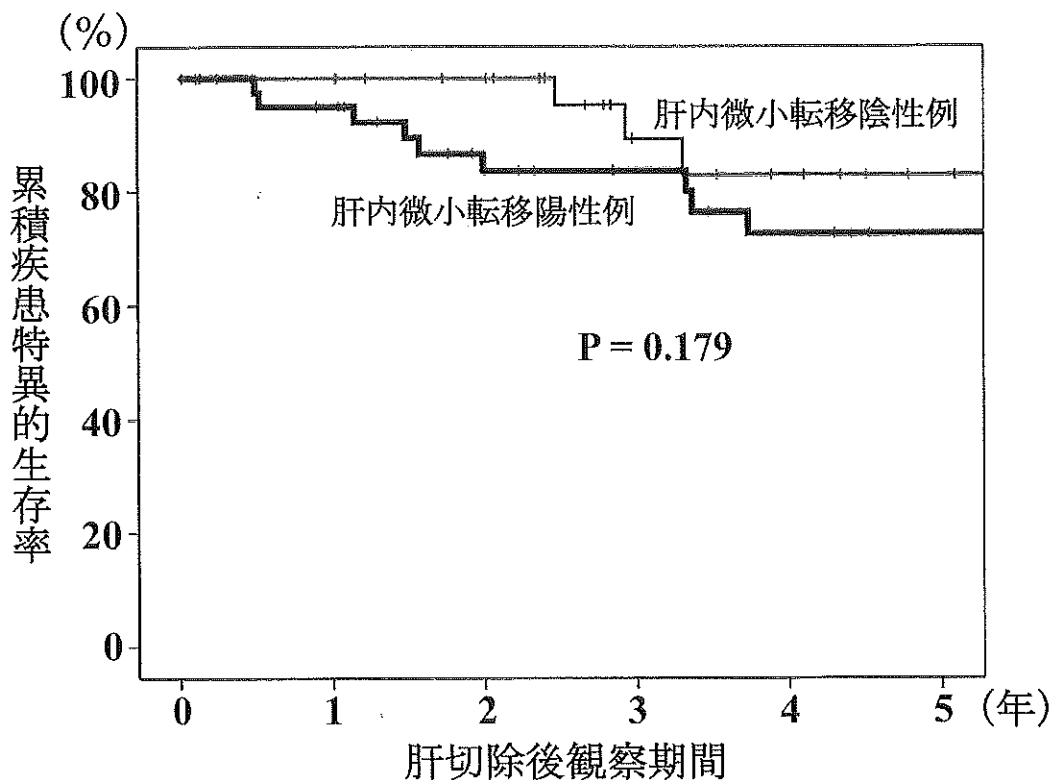


図4 累積疾患特異的生存率曲線：肝内微小転移陽性45例と陰性29例との比較

して無再発生存率が低く（図3）、肝内微小転移は再発の独立した危険因子であった。また、肝内微小転移陽性例は陰性例と比較して疾患特異的生存率が低い傾向がみられた（図4）。肝内微小転移巢の存在は、肝切除後の強い再発危険因子と考えられる。また、前述した通り、大腸癌肝転移に対する術前化学療法は肝内微小転移巢の減少効果が示されている。大腸癌肝転移に対する術前化学療法は、肝内微小転移巢を減少させることで肝切除後の再発のリスクを減少させている可能性がある。

2011年にDhirら²¹⁾は、大腸癌肝転移に対する肝切除時の肝切除マージンに関するmeta-analysisを行い、1cm以上の肝切除マージンの確保が予後の改善に寄与することを報告した。われわれも以前に、肝内微小転移巢の分布と生存解析に基づいて、大腸癌肝転移に対する肝切除におけ

る肝切除マージン1cm確保の妥当性を報告した¹⁰⁾。しかしながら、これらの報告は近年進歩の著しい化学療法と肝切除マージンとの関連については検討されておらず、化学療法が術前に施行された大腸癌肝転移に対する肝切除時の適切な肝切除マージンに関しては未だ明らかではない。本研究における検討では、肝内微小転移巢のほとんどが肉眼的肝転移巢から1cm未満の領域に存在し、術前化学療法施行によりその頻度は減少するが、その分布（距離・密度）に関しては明らかな変化を認めなかった。すなわち、肝内微小転移巢が存在すれば、術前化学療法はその分布には明らかな影響を与えていなかった。肝内微小転移巢は術前・術中に検出できないことを考慮すると、本研究の結果は、術前化学療法が施行された大腸癌肝転移に対する肝切除においても、現在、推奨され

ている肝切除マージン 1 cm 確保が妥当であることを示唆している。

結 論

大腸癌肝転移に対する術前化学療法施行例は、未施行例と比較して生物学的悪性度が高い特徴を有する腫瘍が多かったにもかかわらず、肝内微小転移の頻度が少なく、また、両者の間で肝切除後の無再発生存率、疾患特異的生存率とともに明らかな差を認めなかった。したがって、大腸癌肝転移に対する術前化学療法は、肝内微小転移巣を減少させることで肝切除後の無再発生存、疾患特異的生存の改善に寄与している可能性がある。しかしながら、必ずしも切除可能な大腸癌肝転移に術前化学療法を実施するべきとは言えず、現時点の実地臨床では、個々の症例に応じてその適応を慎重に判断していくべきである。肝内微小転移は、大腸癌肝転移に対する肝切除後の再発の強い危険因子である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合病院研究科消化器・一般外科学分野、若井俊文教授、坂田純講師に深謝いたします。

文 献

- 1) 加藤健志：大腸癌肝転移に対する周術期化学療法。日本大腸肛門病学会誌 67: 877 - 887, 2014.
- 2) Nanko M, Shimada H, Yamaoka H, Tanaka K, Masui H, Matsuo K, Ike H, Oki S and Hara M: Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg Today* 28: 707 - 713, 1998.
- 3) 海堀昌樹, 岩本慈能, 石崎守彦, 松井康輔, 岡崎智, 神原達也, 井上健太郎, 徳原克治, 吉岡利彦, 権 雅憲：大腸癌肝転移に対する肝切除術を考慮した術前化学療法。日本外科系連合学会誌 37: 696 - 701, 2012.
- 4) Pinto Marques H, Barroso E, de Jong MC, Choti MA, Ribeiro V, Nobre AM, Carvalho C and Pawlik TM: Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal liver metastasis: does timing of systemic therapy matter? *J Sur Oncol* 105: 511 - 519, 2012.
- 5) Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A and Morris DL: Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 17: 492 - 501, 2010.
- 6) Kim JY, Kim JS, Baek MJ, Kim CN, Choi WJ, Park DK, Namgung H, Lee SC and Lee SJ: Prospective multicenter phase II clinical trial of FOLFIRI chemotherapy as a neoadjuvant treatment for colorectal cancer with multiple liver metastases. *J Korean Surg Soc* 85: 154 - 160, 2013.
- 7) Zhu D, Zhong Y, Wei Y, Ye L, Lin Q, Ren L, Ye Q, Liu T, Xu J and Qin X: Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One* 9: e86543, 2014.
- 8) Bonney GK, Coldham C, Adam R, Kaiser G, Barroso E, Capussotti L, Laurent C, Verhoef C, Nuzzo G, Elias D, Lapointe R, Hubert C, Lopez-Ben S, Krawczyk M and Mirza DF: Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; an international multi-center data analysis using livermetsurvey. *J Surg Oncol* 111: 716 - 724, 2015.
- 9) Yokoyama N, Shirai Y, Ajioka Y, Nagakura S, Suda T and Hatakeyama K: Immunohistochemically detected hepatic micrometastases predict a high risk of intrahepatic recurrence after resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 94: 1642 - 1647, 2002.
- 10) Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K, Ajioka Y and Hatakeyama K: Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 15: 2472 - 2481, 2008.
- 11) 野上 仁：大腸癌肝転移の術前化学療法が肝内微小転移に与える効果。新潟医学会雑誌 127: 538 - 547, 2013.
- 12) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG,

- Greene FL and Trotti A: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed, Springer, New York, pp143 - 164, 2010.
- 13) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D and Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228 - 247, 2009.
- 14) Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD and Mahut C: A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 173: 467 - 471, 1997.
- 15) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第8版，金原出版，東京，2013。
- 16) Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL and Makuuchi M: The Clavien - Dindo classification of surgical complications five - year experience. *Ann Surg* 250: 187 - 196, 2009.
- 17) 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 and 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* 2013; 14: 1208 - 1215, 2008.
- 18) Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets - Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne - Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S and Cervantes A: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23: 2479 - 2516, 2012.
- 19) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。2014年版，金原出版，東京，2014。
- 20) Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S and Nakajima N: Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 42: 632 - 639, 1999.
- 21) Dhir M1, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F and Are C: Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta - analysis. *Ann Surg* 254: 234 - 242, 2011.

(平成28年3月9日受付)