

# 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

野上 仁

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科分野（第一外科）

（指導：若井俊文教授）

## Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Intrahepatic Micrometastasis in Patients with Colorectal Carcinoma Liver Metastasis

Hitoshi NOGAMI

*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、切除可能な大腸癌肝転移に対して腫瘍の生物学的評価や潜在的転移巣の治療、切除範囲の縮小を目指した術前化学療法を行う機会が増えてきているが、術前化学療法を施行した大腸癌肝転移における適切な肝切離マージンは解明されていない。本研究の目的は、術前化学療法施行例と未施行例から摘出された標本を用いて、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巣に与える効果を検討し、術前化学療法施行例における適切な肝切離マージンを解明することである。

【材料と方法】2005年1月から2011年12月までに、当科で肝切除が行われた大腸癌肝転移63例（術前化学療法施行21例、未施行42例）を対象とし、切除標本における肝内微小転移巣の頻度、分布を算出した。術前化学療法の治療効果判定は造影CT検査を用いてRECISTガイドラインに準じて行い、組織学的効果判定は大腸癌取り扱い規約に準じて行った。肝内微小転移巣の定義は、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し、肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの組織学的距離および肉眼的肝転移巣から1cm未満の近位領域における肝内微小転移巣の密度（微小転移個数/mm<sup>2</sup>）を算出した。

【結果】術前化学療法施行21例中13例が部分奏効を示し、奏効率は62%であった。術前化学療法のRECIST評価は組織学的効果判定と有意に関連していた（ $P = 0.048$ ）。肝内微小転移巣を63例中39例（62%）に計260病巣認めた。肝内微小転移巣の頻度は、術前化学療法未施行42例中34例（81%）に認めたのに対し、術前化学療法施行例では21例中5例（24%）と有意に低かった（ $P < 0.001$ ）。肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの距離は、術前化学療法未施行例で中央値2.25 mm（範囲：0.1-17 mm）、施行例で中央値1.5 mm（範囲：0.2-8 mm）であった（ $P = 0.313$ ）。肉眼的肝転移巣から1cm未満の近位領域における肝内微小転移巣の密度は、未施行例で $75.9 \times 10^{-4}$  個/mm<sup>2</sup>、施行例で $87.7 \times 10^{-4}$  個/mm<sup>2</sup>であった（ $P = 0.526$ ）。

【結語】術前化学療法施行により肝内微小転移巣の頻度は減少するが、分布（距離・密度）には

Reprint requests to: Hitoshi NOGAMI  
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） 野上 仁

影響を与えない。現在、大腸癌肝転移において推奨されている肝切離マージン 1 cm 確保は、術前化学療法を施行した症例においても推奨される。

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，肝切離マージン

## 緒 言

## 材料と方法

大腸癌肝転移に対する肝切離断端における癌遺残陰性が、局所再発率を減少させ、予後の改善に寄与することにはコンセンサスが得られている<sup>1)–4)</sup>。著者らは肝切離断端における癌遺残陰性を確保するためには、肝切離マージンを 1 cm 以上確保することが望ましいことを明らかにしてきた<sup>5)</sup>。近年、切除可能な大腸癌肝転移に対して腫瘍の生物学的評価や潜在的転移巣への治療、切除範囲の縮小を目指した術前化学療法を行う機会が増えてきているが<sup>6)–8)</sup>、術前化学療法を施行した大腸癌肝転移における適切な肝切離マージンは未だ解明されていない。

肝切離断端における癌遺残の有無は、肝切離ラインの設定や肝切除範囲の選択だけでなく、癌の進展、特に術前画像診断や術中肉眼所見だけでは同定できない肝内微小転移巣の影響を受ける。肉眼的肝転移巣周囲の肝内微小転移巣に関しては、衛星結節の頻度は 2.5 % であり<sup>9)</sup>、Glisson 鞘を介した進展は 14.5 % に認め、いずれも肉眼的肝転移巣から 5 mm 未満の近傍に存在したとする報告<sup>10)</sup>がある一方で、肝内微小転移巣は 31–56 % と高頻度にみられるとする報告とがある<sup>11)–13)</sup>。我々は、cytokeratin 20 を用いた免疫組織化学の検討で 70 % の症例に肝内微小転移巣が同定され<sup>14)</sup>、通常の HE 染色でも 57 % の症例に肝内微小転移巣が存在することを明らかにし<sup>4)</sup>、肝内微小転移巣の 95 % が肉眼的肝転移巣から 1 cm 未満の近位領域に存在することも解明してきた<sup>5)</sup>。

本研究の目的は、術前化学療法施行例と未施行例から摘出された標本を用いて、大腸癌肝転移に対する術前化学療法が肝内微小転移巣に与える効果を検討し、術前化学療法施行例における適切な肝切離マージンを解明することである。

### 1. 検討対象

2005 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で肝切除が行われた大腸癌肝転移は 68 例であり、肝内再発に対する再肝切除 5 例を除いた 63 例を対象とした。その内訳は、男性 45 例、女性 18 例であり、年齢中央値は 67 歳 (33–83 歳) であった。63 例中 21 例で FOLFOX もしくは FOLFIRI を用いた術前化学療法が行われており、うち 9 例で抗 VEGF 抗体であるベバシズマブを用いた分子標的治療も併用されていた。一方、ラジオ波焼灼療法を施行した症例はなかった。原発部位別の内訳は、結腸 37 例、直腸 26 例であり、病期は AJCC の TNM 分類<sup>15)</sup> に準じて、Stage I 3 例、Stage II 16 例、Stage III 12 例、Stage IV 32 例であった。同時性肝転移は 27 例であり、うち 5 例には原発巣と肝転移巣の同時切除が行われていた。肉眼的肝転移巣の局在は片葉 41 例、両葉 22 例であった。術前の CEA 中央値は 10.2 ng/mL (1.6–987.2 ng/mL) であった。なお、術前化学療法の治療効果判定は造影 CT 検査を用いて、RECIST ガイドライン<sup>16)</sup> に準じて行った。

肝切除の範囲は Couinaud 分類に準じて切除区域数にて分類した (3 segments 未満, 3 segments 以上)。また、切除術式は系統的肝切除と非系統的肝切除に分類した。術式は、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選択された。非系統的肝切除術は腫瘍径が小さい、もしくは肝表近くの腫瘍で選択されることが多い傾向にあり、一方、腫瘍径が大きく、比較的肝実質の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を選択する傾向にあった。

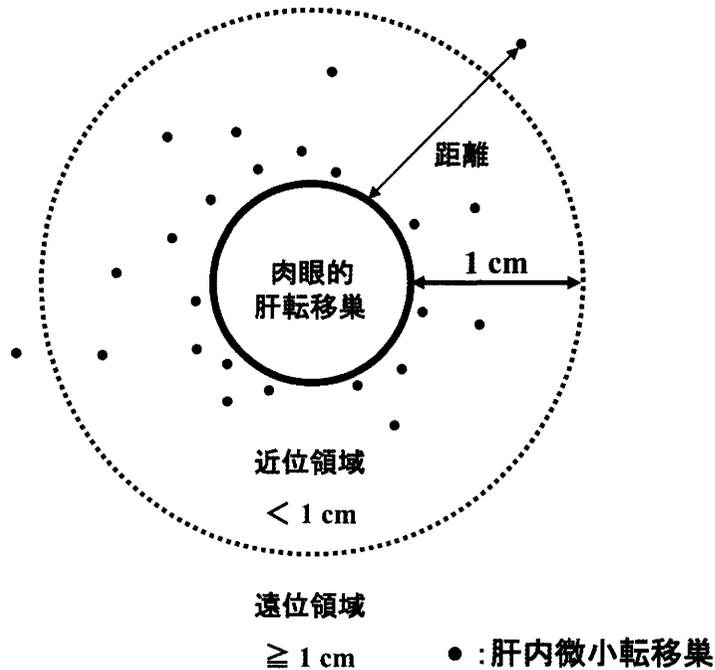


図1 肝内微小転移の模式図

距離は肉眼的肝転移巣から肝内微小転移巣までの組織学的実測距離を示している。肉眼的肝転移巣を囲む破線円形の内側領域は、肉眼的肝転移巣から1 cm未満の近位領域を示している。破線円形の外側領域は、肉眼的肝転移巣から1 cm以上の遠位領域を示している。

## 2. 病理組織学的検索

切除標本における肝転移個数、各症例における最大腫瘍径、術前化学療法の効果判定、肝内微小転移巣の検索、肝切離断端の検索を病理組織学的に行った。本研究では、肉眼的肝転移巣を計146病巣認めた。30例は単発であり、33例は多発であった。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。なお、衛星結節はTaylorの定義<sup>17)</sup>に従って判定し、肉眼的肝転移・肝内微小転移巣から除外した。各症例における最大腫瘍径は0.5-9.8 cmであり、中央値は2.8 cmであった。肝病変の組織型はすべて腺癌であり、その分化度別の内訳は、高分化腺癌3例、中分化腺癌55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<sup>18)</sup>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。肝切離マージンの検索は組織学的に行い、腫瘍細胞の有無によりR0(遺残なし)、R1(顕微鏡的遺残あり)とした。R0では、組織学的肝切離マージンを測定し、R1では肝切離マージンを0 cmとした。腫瘍が多発している症例では、肉眼的肝転移巣に最も近いマージンを記録した。

肝内微小転移巣の検索には、パラフィン包埋ブロック(中央値6個、2-31個)から3- $\mu$ mの連続組織切片を4枚作製し、1枚はHE染色、2枚は免疫組織化学を行い、1枚は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

表1 術前化学療法施行例と未施行例の臨床病理学的特徴

	未施行例	施行例	P 値
年齢 ( $\leq 65 / > 65$ 歳)	20/22	11/10	0.793
性別 (男性/女性)	32/10	13/8	0.253
術前血清 CEA 値 ( $\leq 5 / > 5$ ng/mL)	12/30	8/13	0.567
原発巣の局在 (結腸/直腸)	23/19	14/7	0.424
原発巣切除時の病期* (I-II/III-IV)	18/24	1/20	0.001
肝転移同定の時期(同時性/異時性)	10/32	17/4	< 0.001
肉眼的肝転移巣の局在 (片葉/両葉)	31/11	10/11	0.052
肝切除の範囲 ( $< 3 / \geq 3$ segments)	23/19	10/11	0.606
肝切除術式 (系統的/非系統的)	32/10	19/2	0.307
組織学的肝切離マージン ( $0 / < 1 / \geq 1$ cm)	1/28/13	0/17/4	0.441
肉眼的肝転移個数 (単発/多発)	26/16	4/17	0.002
最大腫瘍径 ( $\leq 3 / > 3$ cm)	24/18	13/8	0.790
組織学的効果判定 (G1/G2/G3)	2/38/2	1/17/3	0.418
肝内微小転移の有無 (なし/あり)	8/34	16/5	< 0.001

\*病期は AJCC の TNM 分類<sup>15)</sup>に準じて行った。

表2 術前化学療法施行 21 例の RECIST 評価と組織学的効果判定との関連

組織学的効果判定	RECIST 評価				P 値
	CR	PR	SD	PD	
Grade 0	0	0	3	1	0.048
Grade 1	0	3	4	0	
Grade 2	0	9	0	0	
Grade 3	0	1	0	0	

術前化学療法の治療効果判定は RECIST ガイドライン<sup>16)</sup>に準じて、CR (complete response), PR (partial response), SD (stable disease), PD (progressive disease) の 4 段階で行った。術前化学療法の組織学的効果判定は大腸癌取扱い規約<sup>18)</sup>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。

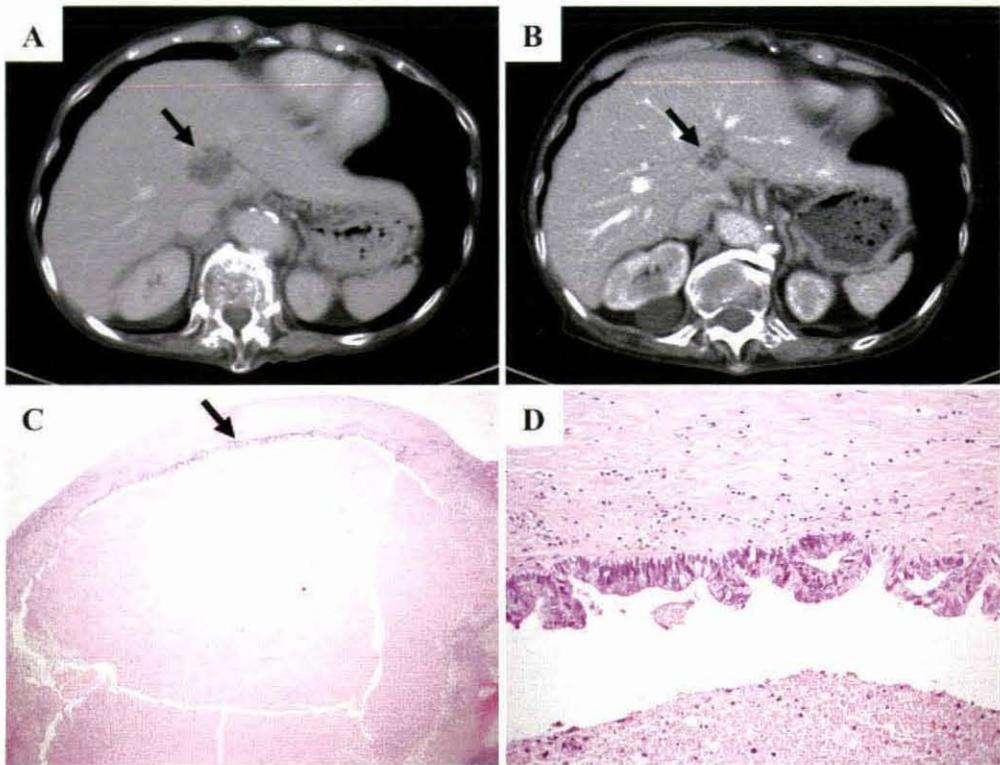


図2 組織学的効果判定 Grade 2 (かなりの効果) 症例における標的病変の術前化学療法前後の CT 像と HE 染色による組織像。

- (A) 化学療法前の標的病変 (矢印) の腫瘍径は  $29 \times 29$  mm であった。  
 (B) 化学療法後の標的病変 (矢印) の腫瘍径は  $15 \times 13$  mm であり、標的病変の縮小率は 48%、PR (部分奏効) と判定された。  
 (C) 肝切除された標的病変の HE 染色組織像 ( $\times 20$ ) では、肝転移巣の大部分は壊死に陥っているが、一部に残存腫瘍細胞 (矢印) を認め、組織学的効果判定は Grade 2 (かなりの効果) と判定された。  
 (D) 残存腫瘍の強拡大組織像 ( $\times 200$ )。

的な D2-40 モノクローナル抗体 (SIG-730, Signet Laboratories, Dedham, MA) および静脈・リンパ管の両者の内皮細胞を認識する CD34 モノクローナル抗体 (Dakocytomation, Denmark A/S) を用いた。肝内微小転移の定義は、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した<sup>5)</sup>。肉眼的肝転移巣は術前の画像診断で同定できたものとし、術中もしくは切除標本の検索で認めた病巣は除外した。なお、cytokeratin 20 を用いた免疫組織化学は本研究では行わ

なかった。

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/ $\text{mm}^2$ ) 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 (図 1)<sup>5)</sup>。

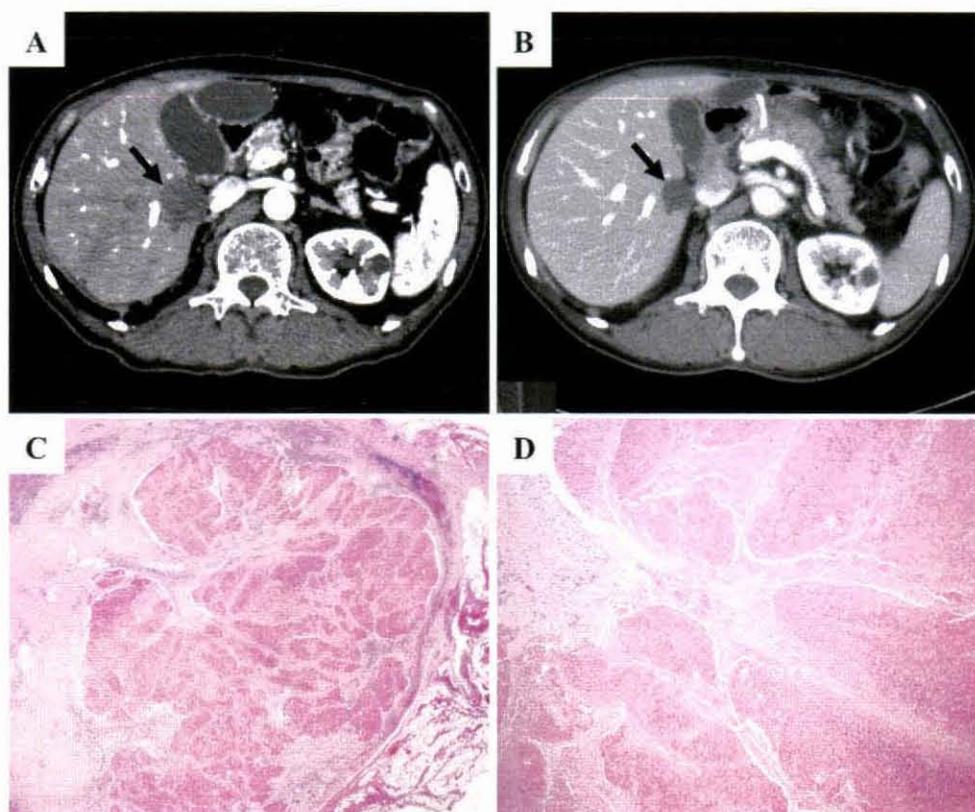


図3 組織学的効果判定 Grade 3 (著効) 症例における標的病変の術前化学療法前後のCT像とHE染色による組織像。

- (A) 化学療法前の標的病変 (矢印) の腫瘍径は  $31 \times 31$  mm であった。  
 (B) 化学療法後の標的病変 (矢印) の腫瘍径は  $20 \times 20$  mm であり、標的病変の縮小率は 35 %、PR (部分奏効) と判定された。  
 (C) 肝切除された標的病変のHE染色組織像 ( $\times 0.75$ ) では、肝転移巣は完全壊死に陥っており、組織学的効果判定は Grade 3 (著効) と判定された。  
 (D) 標的病変の拡大組織像 ( $\times 40$ )。

### 3. 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、CEAのカットオフ値は  $5 \text{ ng/mL}$  に設定した。統計学的検討は、PASW statistics 17 software package (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて解析した。2群間における頻度検定には Fisher's の直接確率法、Pearson の  $X^2$  検定を用い、2群間における連続変数の比較には Mann-Whitney U 検定を用い

た。いずれの検定においても両側  $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 術前化学療法施行例の臨床病理学的特徴

本研究 63 例中、術前化学療法施行 21 例、未施行 42 例であった。未施行例に比べ、施行例では原発巣の病期が進行した症例が多く ( $P = 0.001$ )、

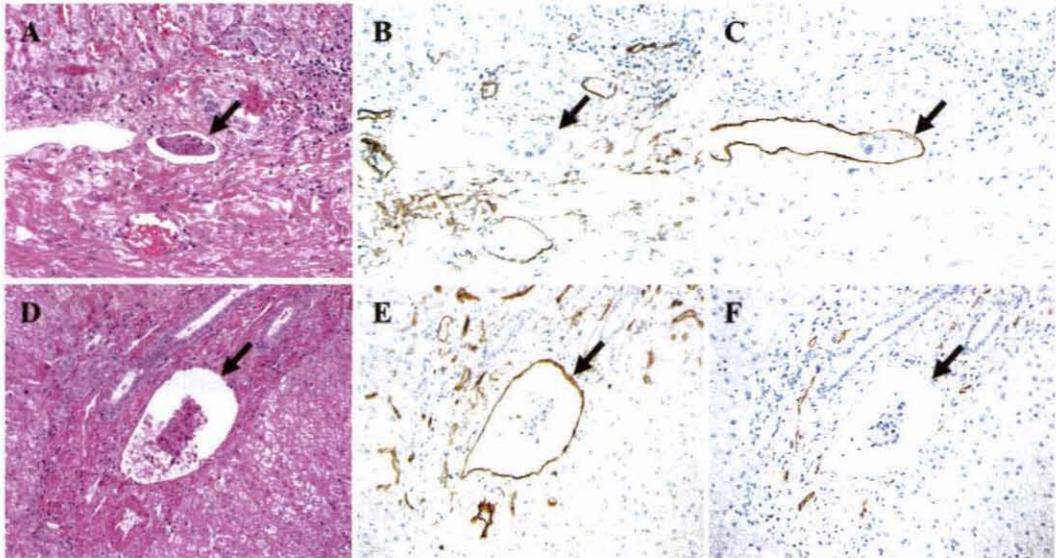


図4 肝内微小転移巣の進展様式

- (A) - (C) 肝内リンパ管浸潤, (D) - (F) 門脈浸潤.  
 (A) HE染色にて胆管に伴走する脈管内に癌細胞(矢印)を認める.  
 (B) 抗CD34モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学では, CD34陰性を示す内皮細胞に覆われた脈管内に癌細胞(矢印)を認める.  
 (C) D2-40モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学ではD2-40陽性を示す内皮細胞に覆われた脈管内に癌細胞(矢印)を認め, リンパ管浸潤であると理解できる.  
 (D) HE染色にて動脈と胆管に伴走する脈管内に癌細胞(矢印)を認める.  
 (E) 抗CD34モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学では, CD34陽性を示す内皮細胞で覆われた脈管内に癌細胞(矢印)を認める.  
 (F) D2-40モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学では, D2-40陰性を示す内皮細胞で覆われた脈管内に癌細胞(矢印)を認め, 門脈浸潤であると理解される.

同時性肝転移を高頻度に認め ( $P < 0.001$ ), 多発性肝転移も高頻度に認めた ( $P = 0.002$ ; 表1).

RECISTガイドラインによる効果判定では, 進行(Progressive Disease)1例, 安定(Stable Disease)7例, 部分奏効(Partial Response)13例であり(表2), 奏効率は62%であった. 組織学的効果判定では, Grade 0(無効)4例, Grade 1(軽度の効果)7例, Grade 2(かなりの効果)9例(図2), Grade 3(著効)1例(図3)であり, 術前化学療法のRECIST評価は組織学的効果判定と有意に関連していた ( $p = 0.048$ ; 表2).

## 2. 肝内微小転移巣の同定

肝内微小転移巣を63例中39例(62%)に計260病巣認めた. 肝内微小転移巣の頻度は, 術前化学療法未施行42例中34例(81%)に認めたのに対し, 術前化学療法施行例では21例中5例(24%)と有意に低かった ( $P < 0.001$ ; 表1). 肝内微小転移の進展様式は, 肝内リンパ管浸潤16病巣(図4A-C), 門脈浸潤52病巣(図4D-F), 肝静脈浸潤58病巣, 類洞浸潤86例, 胆管浸潤14病巣, グリソン鞘内間質浸潤34病巣であった. 肝内微小転移巣は症例当たり中央値6病巣(範囲:

1-22 病巣) 認めた. 肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの距離は, 中央値 2.25 mm (範囲: 0.1-17 mm) であった. 同定された肝内微小転移 260 病巣は, 肉眼的肝転移巣から 1 cm 未満の近位領域に 255 病巣 (98%) 認めた. 一方, 1 cm 以上の遠位領域には 5 病巣 (2%) しか認めず, 遠位領域で低頻度であった. 肝内微小転移巣を認めた 39 例における近位領域での肝内微小転移巣の密度は  $77.5 \times 10^{-4}$  個/mm<sup>2</sup> であった.

### 3. 術前化学療法施行例における肝内微小転移巣の分布

肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの距離は, 術前化学療法未施行例で中央値 2.25 mm (範囲: 0.1-17 mm), 施行例で中央値 1.5 mm (範囲: 0.2-8 mm) であり, 2 群間において明らかな差は認めなかった ( $P = 0.313$ ; 図 5). また, 肉眼的肝転移巣から 1 cm 未満の近位領域における肝内微小転移巣の密度は, 未施行例で  $75.9 \times 10^{-4}$  個/mm<sup>2</sup>, 施行例で  $87.7 \times 10^{-4}$  個/mm<sup>2</sup> であり, 2 群間において明らかな差を認めなかった ( $P = 0.526$ ).

## 考 察

近年, 切除可能な大腸癌肝転移に対して腫瘍の生物学的評価や潜在的転移巣の治療, 切除範囲の縮小を目指した術前化学療法を行う機会が増えてきている<sup>6)-8)</sup>. しかし, 大腸癌肝転移における術前化学療法が肝内微小転移巣の頻度と分布に与える抗腫瘍効果について検討した報告はないため, 術前化学療法を施行した大腸癌肝転移における適切な肝切除マージンは未だ解明されていない. 本研究では, 大腸癌肝転移に対する術前化学療法は, 肝内微小転移巣の頻度を減少させる効果はあるが, 分布 (距離・密度) には影響を与えないことを解明した.

大腸癌肝転移における肝内微小転移は 31~70% の症例に存在すると報告されている<sup>4)5)11)-14)</sup>. 本研究では, 術前化学療法未施行例に比べ, 施行例では原発巣の病期が進行した症例が多かったにも

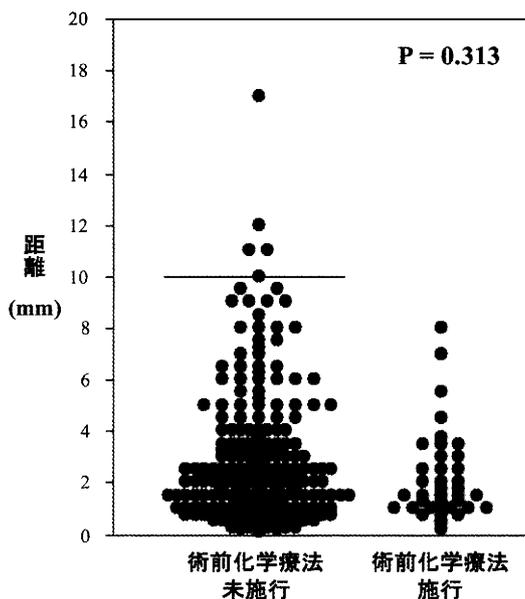


図 5 肉眼的肝転移巣から肝内微小転移巣までの組織学的実測距離の分布

肉眼的肝転移巣から各肝内微小転移巣までの距離は, 術前化学療法未施行例と施行例との間に明らかな差を認めなかった ( $P = 0.313$ ). 実線は距離 1 cm を示している.

かわらず, 肝内微小転移巣の頻度は未施行例よりも施行例の方が有意に低かった (表 1). さらに, 術前化学療法の RECIST 評価は組織学的効果判定と有意に関連していた (表 2). 以上の結果から, 大腸癌肝転移において術前化学療法を施行することにより, 術前に CT 検査による腫瘍の生物学的な化学療法への効果判定は臨床上有用であり, 潜在的転移巣を減少させる効果がある.

2011 年 Dhir ら<sup>19)</sup> は, 357 論文 中 18 論文 ( $n = 4821$ ) を基盤とした meta-analysis により大腸癌肝転移に対する肝切除マージンの意義を報告し, 1 cm 以上の肝切除マージンを確保することが予後の改善に寄与すると結論している. 術前化学療法を施行した大腸癌肝転移における適切な肝切除マージンは未だ解明されていない. 本研究では, 術前化学療法施行により肝内微小転移巣の頻

度は減少するが、分布(距離・密度)には影響を与えないことを解明し、術前化学療法を施行した症例においても、現在、大腸癌肝転移において推奨されている肝切離マージン1 cm 確保が推奨される。

大腸癌肝転移の肝内進展をきたす経路には、理論上、原発巣からの転移と肝転移巣からの再転移が挙げられる。大腸癌原発巣からの肝転移は、通常、血行性転移で起こると考えられていることから、肝内リンパ管浸潤自体が肝転移巣からのリンパ行性“再転移”であるといえる(図4A-C)<sup>4)5)</sup>。本研究において、肝内微小転移の98%が肉眼的肝転移巣から1 cm 以内の近位領域に分布しており、同領域における肝内微小転移巣の平均密度は $77.5 \times 10^{-4}$ 個/mm<sup>2</sup>であった。これらの値は、以前我々<sup>5)</sup>が報告した近位領域における肝内微小転移巣の頻度95%、平均密度 $74.8 \times 10^{-4}$ 個/mm<sup>2</sup>とほぼ同等であった。大腸癌原発巣からランダムに肝臓に血行性転移してくると仮定すると、1 cm 未満の近位領域における肝内微小転移巣の密度が高いという事実は、大部分の肝内微小転移巣はすでに存在する肝転移巣からの再転移であることを示唆している。

本研究の限界としては、後ろ向き研究であること、症例数が少ない(63例)ことが挙げられる。しかしながら、本研究においては群間であまりに顕著な差を認めなかったことから、これらのバイアスが結果に大きな影響を与えていないと判断した。

術前化学療法施行例において、理論上は肝切離マージン1 cm を確保することで、肝内微小転移巣の大部分を根絶することが可能である。肝内微小転移巣の有無は術前画像診断や術中肉眼所見だけでは同定できないため、現在大腸癌肝転移において推奨されている肝切離マージン1 cm 確保は、術前化学療法を施行した症例においても推奨される。

## 結 論

術前化学療法施行により肝内微小転移巣の頻度は減少するが、分布(距離・密度)には影響を与

えない。現在、大腸癌肝転移において推奨されている肝切離マージン1 cm 確保は、術前化学療法を施行した症例においても推奨される。

## 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・一般外科分野、若井俊文教授、同分子診断病理学分野、味岡洋一教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF and 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.
- 2) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemo KD, Yeo CJ and Cameron JL: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235: 759-766, 2002.
- 3) Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L and Vauthey JN: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 241: 715-722, 2005.
- 4) Korita PV, Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Takizawa K, Cruz PV, Ajioka Y and Hatakeyama K: Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg Oncol* 14: 3472-3480, 2007.
- 5) 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.

- 6) Benoist S and Nordlinger B: The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 16: 2385 - 2390, 2009.
- 7) 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.
- 8) Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC and Clavien PA: Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 255: 237 - 247, 2012.
- 9) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Sakamoto M and Hirohashi S: Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221: 74 - 78, 1995.
- 10) Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T and 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.
- 11) 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.
- 12) Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Yasuda K, Inomata M and Kitano S: Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 95: 105 - 111, 2002.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Springer 2010, New York, pp143 - 164, 2010.
- 16) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC and Gwythe 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.
- 17) 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.
- 18) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。第7版，金原出版，東京，pp 40 - 44, 2010.
- 19) Dhir M, 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 25 年 3 月 22 日受付)