

## 大腸がん肝転移の切除限界～“Possible” versus “Optimal”

岸 庸二

防医大誌 (2020) 45 (3) : 77-86

**要旨：**大腸がん肝転移の治療において、治癒、長期生存を目指すために肝切除は必須であるが、Stage IV大腸がんであることを踏まえ、適切な切除適応の判断が求められる。切除限界は、肝機能と予測残肝容積に基づいて規定される。化学療法の発達によって、切除不能→可能へのconversionが得られるようになり、肝両葉多発転移などの進行症例に対しても、門脈塞栓術後に大量肝切除を行うなど、切除限界を追及して長期予後が得られる機会が増えた。一方で、術前化学療法による奏功の程度を見極めて、積極的な切除が腫瘍学的に適切かを見極める姿勢も重要である。術前化学療法においては、選択される薬剤により、腫瘍径の縮小、形状の変化など、画像による奏功の判断は異なることがある。また、化学療法による肝障害も、薬剤、投与期間によって、障害のタイプ及び程度が異なることを認識し、適切なレジメンを選択する必要がある。肝切除後の5年無再発生存率20%、5年総生存率50%という乖離には、再肝切除が果たす役割の大きさが一因にある。再発形式で最も多いのは残肝再発であり、再切除の可能性を残すために極力、肝実質を温存する部分切除を行うことが推奨されている。再肝切除の適応については、初回切除同様、技術的な限界に加え、無再発生存期間なども含めて、適否を判断することが求められ、ときに短期間の経過観察や化学療法を先行させたのちに肝切除の適応を見極める姿勢も有効である。

索引用語： 大腸がん肝転移 / 肝切除 / 切除適応 / 化学療法

## はじめに

大腸がん肝転移に対する肝切除術が一般的になったのは、この20年ほどであり、化学療法の進歩とともに、その適応も拡大されてきた。個数が多いほど予後が悪いのは一般的であるが、化学療法の奏功や、遺伝子的背景を含めて解析すると、個数が多くても長期予後が得られる症例も少なからず存在する。

がんに対する外科切除を考慮する場合には、「技術的に切除可能か？」と同時に、「がんの治療として切除が適切か？」という側面からも適応を判断する必要がある。本稿では、大腸がん肝転移の切除適応に関する考え方の歴史の変遷、今後の課題について解説する。

## 肝切除の技術的限界

門脈を介した肝内転移を起こすことから門脈支配領域を切除する解剖学的切除が有効とされている肝細胞がん<sup>1)</sup>と異なり、大腸がん肝転移においては、切除断端を意識した部分切除が妥当とされている<sup>2)</sup>。従って、術式は、非解剖学的部分切除が基本となるが、腫瘍の位置、特に肝内脈管との関係において規定され、主要脈管に近接した腫瘍を切除するためには解剖学的切除や血管合併切除再建が適応となる。

術式決定においては、腫瘍の根治性と同時に、切除限界、すなわち「肝機能に応じて許容される残肝 (future liver remnant [FLR]) の容積が確保できるか」を術前に正確に評価をする必要がある。図1に示す自験例では、腫瘍が右肝静脈本幹を巻き込んでおり、シンプルには右

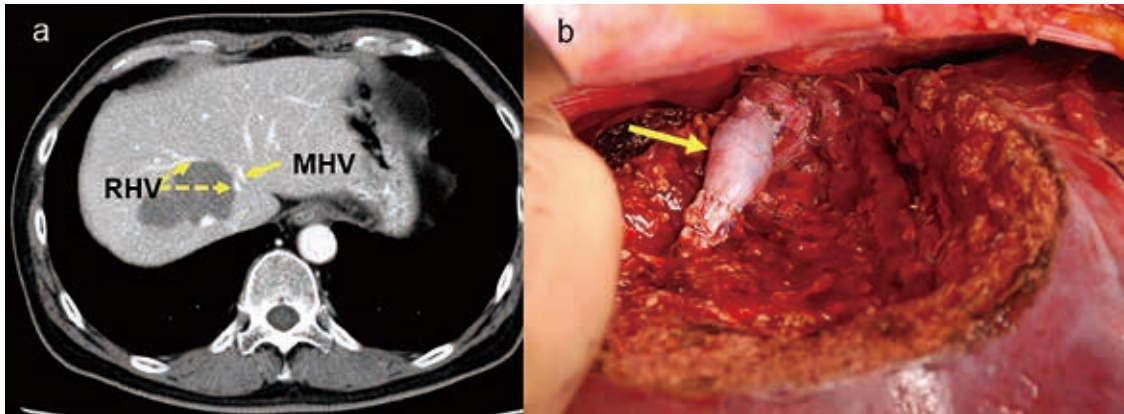


図1. 大腸がん肝転移切除の自験例。a CT画像。腫瘍は右肝静脈本幹を巻き込んでいる。b 右肝切除では残肝容積が不十分と判断し、肝S8部分切除+右肝静脈合併切除再建(右外腸骨静脈グラフト, 矢印)を行った。略語: MHV, 中肝静脈; RHV, 右肝静脈

肝切除が良い適応と考えられたが、左肝容積が不十分であり、右外腸骨静脈グラフトを用いた右肝静脈再建を伴う肝S8部分切除を選択した。本邦では一般的に、肝機能検査の指標としてindocyanine green (ICG) 検査が用いられ、CTによるvolumetryによってFLR容積を計測する。Synapse Vincent (FUJIFILM日本) などのsoftwareを用いることで、非解剖学的切除であっても容易にFLR容積を見積もることが可能である。FLRの最低許容量として、これまでの報告では、正常肝症例において、標準肝容積(体表面積から計算される想定肝容積)の20%という基準が最小であるが<sup>3)</sup>、正常肝の場合は全肝容積(total liver volume)の25~30%、障害肝では40%程度、が一般的な基準である。

右肝切除、三区域切除などの大量肝切除において、FLR容積が基準以下と想定される場合には、術前に門脈塞栓術(portal vein embolization [PVE])<sup>4)</sup>を行って、FLRを肥大させることで、切除適応を拡大することが可能である。通常、PVE後2~4週間で30%ほど体積を増加させることが可能とされている<sup>5)</sup>。両葉多発腫瘍に対してPVEを行うと、FLRが肥大する数週間間にFLR内の腫瘍が増大し、切除不能になる可能性が懸念される<sup>6)</sup>。これを克服するために、二期的肝切除が考案された<sup>7)</sup>。例えば、両葉多発腫瘍で、右肝切除+左肝部分切除が妥当と判断されるものの、左肝容積が小さい場合に、第一期手術として、左肝の部分切除のみを行い、PVEにて左肝容積の増大を得た後に、第二期手

術として右肝切除を行うというものである。PVE後の待機期間である3~4週間をさら短縮させる方法として、ALPPS<sup>8)</sup>が報告された。第一期手術において門脈結紮に加えて、肝実質離断を行うことで、1週間でFLR容積が60~80%増加させることが可能とされる<sup>9)</sup>。肝離断に伴って産生される炎症性サイトカインが高速度の肝再生に寄与している可能性が動物実験から示唆されているが<sup>10, 11)</sup>、詳細な機序は不明であり、FLRの容積増大に伴って肝機能も同等に回復しているのかという懸念もある<sup>12, 13)</sup>。ALPPSは、胆汁瘻をはじめとした術後合併症率の高さ、5%を越える術後死亡率等<sup>9, 14)</sup>、PVEの役割にとって代わるにはいまだ課題は多い。一方、PVEに切除肝側の肝静脈塞栓を追加する<sup>15)</sup>ことでPVE単独に比べてFLRの肥大率を増加させることができるという報告が最近相次ぎ、ALPPSと比較してより安全な、liver venous deprivation (LVD) 法として注目されている<sup>16-18)</sup>。

#### 腫瘍学的切除限界と化学療法

肝腫瘍個数は重要な予後因子の一つであるが<sup>19)</sup>、絶対的な切除限界としての個数は規定されていない。技術的に肝切除可能であっても、切除によって長期予後が期待できない場合には、“not optimally resectable”という言葉が使われ、最近の進行大腸がんにおける臨床試験のeligibility criteriaにも使用されている<sup>20)</sup>。具体的な個数基準が定められているわけではないが、概ね肝転移“5個以上”を切除不適切とし、

術前化学療法を推奨するというのが一般的である。外科切除の適応は外科医のみならず、腫瘍内科医、放射線科医、病理医など多職種チーム (Multidisciplinary team) で検討して決めるべきという、欧米由来の考えが背景にあり、こうした体制が本邦でも普及しつつある<sup>21)</sup>。肝臓外科の立場では、「技術的に切除可能か」の視点で切除適応を考えがちであるが、「大腸がん Stage IVである」という前提を忘れてはならず、技術的限界と切除妥当性のバランスを保ちながら治療方針を決めることが求められる。肝切除後の5年総生存率が50%を越える一方、5年無再発生存率は20%程度であることから、手術治療のみで長期生存を得ることは難しいことが伺える。“切除不適切肝転移”の定義は確立しておらず、今後は原発巣の部位や<sup>22)</sup>、KRAS, BRAF変異<sup>23, 24)</sup>をはじめとした生物学的要素も加味しながら、切除可能肝転移に対しても術前化学療法を導入することが適切と思われる。

術前化学療法の意義としては、①腫瘍のダウンステージングによる予後改善、②切除不能か

ら切除可能へのConversionによる切除適応の拡大、③肝切除が適切な症例の選別、などが挙げられる。このうち、③に関しては議論の分かれるところで、化学療法中の腫瘍増悪 (PD) は予後不良因子ではあるが、PD症例すべてに切除適応がないとも言い切れない<sup>25)</sup>。

化学療法による奏功は予後と相関し、病理学的にcomplete response (CR) が得られた症例の予後はもちろんのこと、奏功の程度によっても予後が分けられることが報告されている (図2)<sup>26)</sup>。日常診療においては、術前画像による、奏功度の判定が求められ、通常は、腫瘍径や個数の変化を基準にしたRECIST基準が用いられるが、これが必ずしも、病理学的奏功度を反映するわけではないことも認識する必要がある。画像上の変化として、腫瘍サイズの縮小がなくとも、腫瘍の造影効果が消失し、内部構造が均一な液状構造様に変化するという所見があり、“morphologic response”として、Chunら<sup>27)</sup>により提唱された。Morphologic responseは、Bevacizumab 使用例で多くみられ、RECISTよりも予後をよく反映

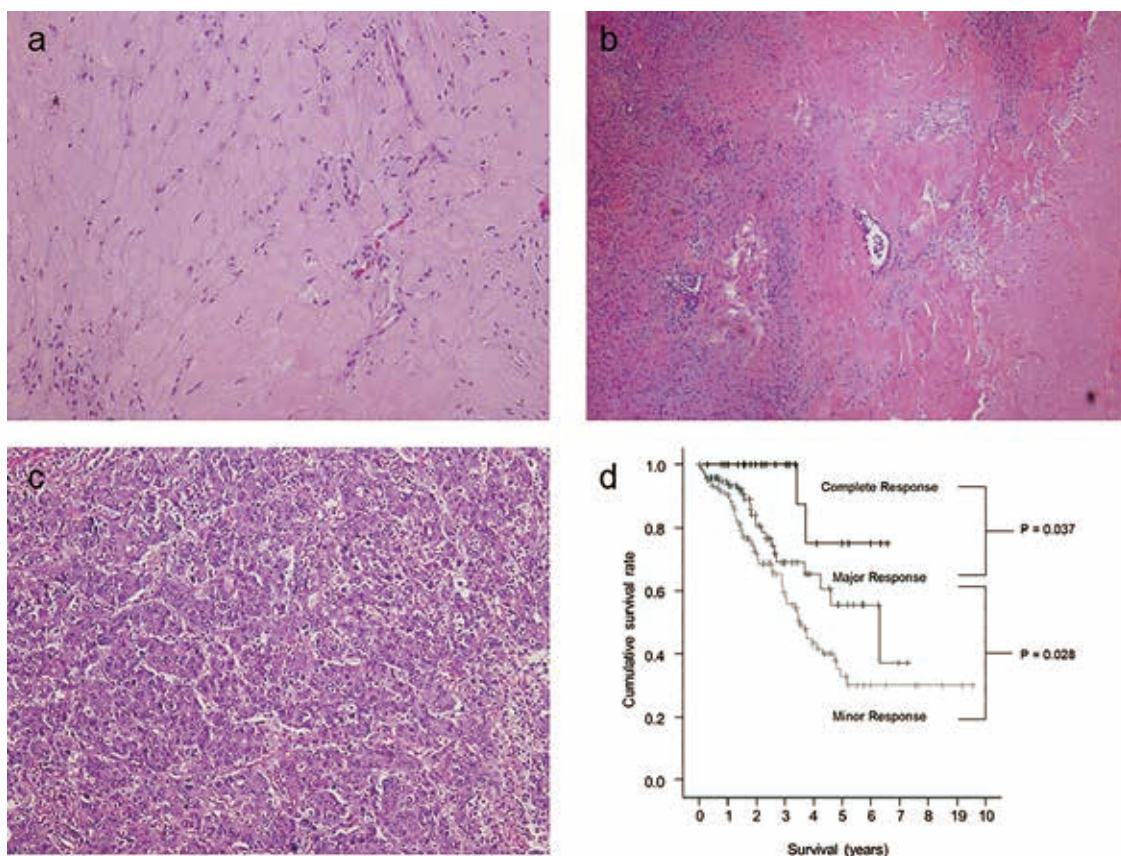


図2. 病理学的奏功度の分類。a, Complete response (遺残腫瘍無し) ; b, Major response (遺残腫瘍 1-49%) ; c, Minor response (遺残腫瘍50%以上)。d, 奏功度別の生存率。(参考文献26より, 許可を得て引用)

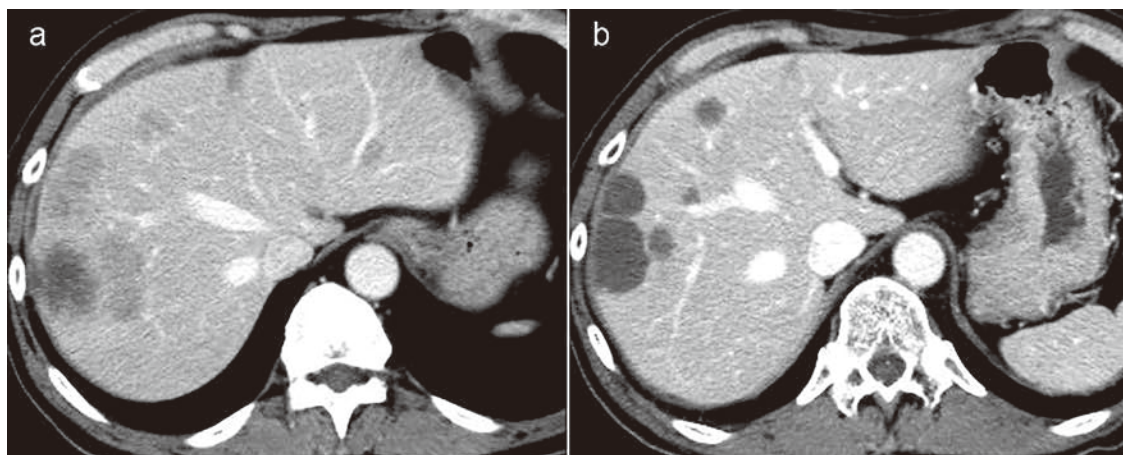


図3. Radiologic responseの一例。FOLFOX+Bevacizumab 10コース施行前 (a) 後 (b) のCT像。

していると報告されている<sup>28)</sup>。図3に示すのはその1自験例である。この腫瘍は、FOLFOX+Bevacizumabによる化学療法10コース施行後、サイズの縮小はわずかであるが、辺縁の造影効果が消失し、ほぼ均一な低濃度結節として描出されている。切除の結果、病理学的に隣がん取り扱い規約の薬物・放射線治療効果判定基準に準じたGrade 3相当の奏功 (marked response, がんの推定残存率10%未満)<sup>29)</sup>と診断された。一方で、Cetuximabなどでは、腫瘍の変性よりも縮小傾向が表れやすいとされており、レジメンによって奏功度の評価方法を変える試みも求められる。また昨今では、化学療法が著効して、画像上消失してしまう病変 (disappearing liver metastases [DLM]) に遭遇する機会が増えてきた。DLMは切除をする必要があるのか、もしくは病理学的CRが得られているのか、が議論されるようになってきた。当初はCTによる評価が中心で、CTによるDLMのうち、8割で組織学的な腫瘍の遺残もしくは経過観察中の再燃があり、病理学的CRとは異なるとする報告もあった<sup>30)</sup>。近年では、MRI検査、とくにGadoxetic acid造影剤を用いたEOB-MRIは、とくに5 mm以下の小病変の検出力がCTより優れており<sup>31)</sup>、Taniら<sup>32)</sup>の報告では、CTによるDLM111個中、EOB-MRI及び術中造影超音波の両者、前者のみ、後者のみ描出された病変が43個、21個、19個あり、そのうち、43病変(100%)、15病変(71%)、3病変(16%)に腫瘍遺残が確認され、EOB-MRIの有用性が示されている。現在、ヨーロッパと本邦の国際共同試験として行われている、

MRI拡散強調画像に着目して、DLMの陰性的中率を評価するDREAM試験 (NCT02781935)<sup>33)</sup>の結果も期待される。

一方、術前化学療法の負の側面として、とくに肝切除を行う立場から、肝障害に注意を払う必要がある。Chemotherapy-induced hepatic injury (CHI) などと総称されることが多いが、具体的には、オキサリプラチン使用例で起こるとされる類洞内皮障害、イリノテカン使用例で頻度の高い脂肪肝などがよく知られており<sup>34,35)</sup>、これらは術後合併症、mortalityのリスクにもなる<sup>36,37)</sup>。Bevacizumabは、血管新生阻害剤の一つであり、消化管穿孔などの有害事象が知られており、肝切除前の使用により、術後肝不全のリスクが懸念されるが、これまで、Aussilhouら<sup>38)</sup>による、特に60歳以上患者においてBevacizumabの使用はPVE後のFLR肥大率を低下させるという報告以外、Bevacizumabによって肝再生率や肝不全のリスクは変わらないとする報告が一般的である<sup>39,40)</sup>。通常、Bevacizumabの血中半減期の2倍に相当する6~8週間の休薬後の肝切除が推奨されている<sup>41)</sup>。一方で、オキサリプラチンにBevacizumabを併用すると、併用しない場合と比較して、類洞障害の頻度が少ないという逆説的な効果もわかっている<sup>42,44)</sup>。類洞障害では、類洞内圧が上昇することから、臨床的に門脈圧亢進症の病態となることが想定されるが、実際、オキサリプラチンにBevacizumabを併用したほうが、非併用例と比較して、脾腫や血小板減少の頻度が少ないことが示されている<sup>45)</sup>。さらに、Bevacizumab併用例の方が、PVE後や肝切

除後のFLR容積の増大率が高いという報告もある<sup>46)</sup>。肝不全のリスクは、化学療法のレジメンや特定の薬剤との関連の他、投与期間も重要で、長期間の化学療法は、奏効率を改善させる効果はあまりない一方、術後肝不全のリスクを高めるとい報告もあり<sup>44)</sup>、Responseが期待できるレジメンを短期間投与した後に肝切除を行うのが理想的である。また、化学療法後の全肝容積萎縮率が大きいと術後肝不全のリスクが高まるが<sup>47)</sup>、萎縮を来たしてもPVEによって良好なFLRの肥大が得られれば、肝不全のリスクは高まらないという報告があり<sup>48)</sup>、簡便な肝不全の予測指標として有用と思われる。CHIが可逆的なのか否かについては、不明な点も多いが、2週間以上の化学療法休薬によりICG15分停滞率が改善するという報告もあり<sup>49)</sup>、CHIすなわち切除不可というわけでは決してなく、丁寧な肝機能評価によって切除適応を評価することが重要である。

## 再肝切除

前述したごとく、大腸がん肝転移に対する肝切除後の無再発生存期間と総生存期間には大きな乖離がある。再発後治療の寄与を示唆するものであるが、最も多い再発形式は残肝再発であり、化学療法のみならず再肝切除の役割も大きく、多くの報告で、長期生存における再肝切除の有用性が謳われるきた<sup>50-53)</sup>。最近になり、“salvageability”という言葉が用いられるようになってきた<sup>54)</sup>。「再発後にいかに再切除を中心とした根治治療ができるか」が、長期生存達成するために重要で、例えば、salvageabilityを維持、すなわち、再肝切除の可能性を温存するために、大量肝切除を避け、肝実質をできる限り温存する部分切除（parenchymal sparing hepatectomy）（図4）を繰り返す方がいいとする報告がある（図5）<sup>55)</sup>。Obaら<sup>56)</sup>は、初回切除から切除不可能再発もしくは死亡までの期間をtime to surgical failure (TSF) と定義し、TSFの方が無再発生存期間と比較して、総生存



図4. 肝両葉多発転移症例に対するParenchymal sparing hepatectomyの1自験例。

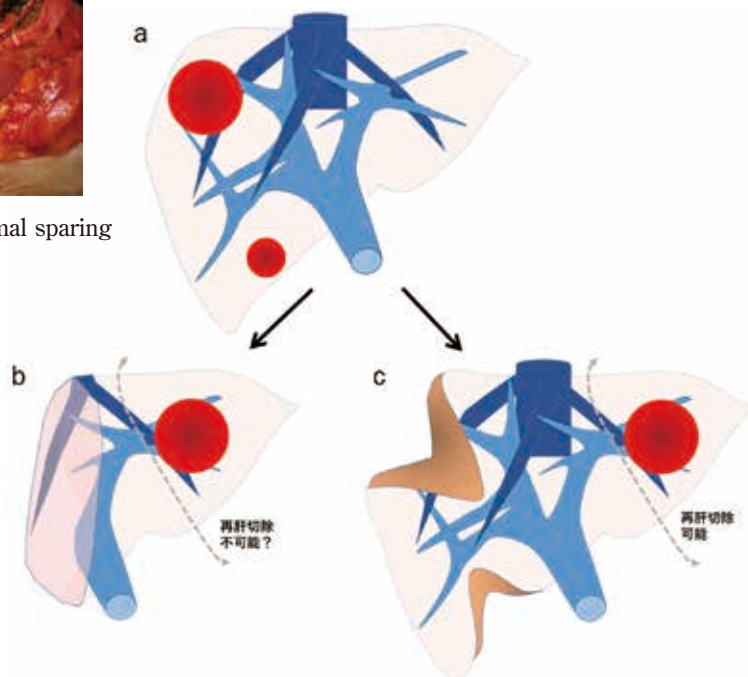


図5. Salvageability維持のため、a 右葉の2個の腫瘍に対し、b 右肝切除を行うと、残肝再発に対して再切除困難となるが、c 部分切除にとどめた場合、同じ残肝再発でも再切除による根治が期待できる。

期間とより強く相関し、surrogate endpointとして有用な長期成績の指標であると提唱している。

通常、再肝切除の適応は、初回肝切除と同様の基準、すなわち、ICGをはじめとした肝機能と残肝容積率によって決められる。腫瘍学的に切除が“optimal”か否かについては、腫瘍個数、肝外転移の有無に加えて、無再発期間(disease free interval [DFI])も考慮される。当然、短いDFIは予後不良因子である<sup>56-60)</sup>。Kishiら<sup>61)</sup>は、DFIが短い場合であっても、再発後、6か月以下の経過観察もしくは化学療法を先行し、腫瘍増悪がなければ、切除によって長期予後が得られたとし、いわゆる“watch and wait”の有用性を報告している。

また、再切除の際には、癒着によって手術時間や出血量がかさむことが多い。肝切除後に癒着性イレウスを起こすことは稀であるが、再肝切除の可能性を踏まえて、初回切除の際より、積極的に癒着防止材を使用することが推奨される<sup>62)</sup>。

## さいごに

大腸がん肝転移の治療において、長期生存、治癒を得るために今後も肝切除が中核を担い続けることは間違いないが、疾患としては、大腸がんのステージIVであるという認識を忘れてはならない。腫瘍の局在によっては、残肝容積が許容限界近くになる大量肝切除や、血管再建を伴う切除など、ハイリスク手術に挑むことも求められるが、常に、大腸がんの治療として“optimal”かを意識して、適応を考える姿勢が重要である。現在、KRAS, BRAF変異以外に、様々な遺伝子変異の情報が得られるようになっている。こうした情報も、従来の腫瘍個数、DFI、化学療法の奏功度に加え、“optimal”の判断基準に含められることで、個別化医療が浸透し、適切な治療による予後のさらなる改善につながることを期待される。

## 利益相反

無し

## 文 献

1) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically

- guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 161: 346-350, 1985.
- 2) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S. Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 221: 74-78, 1995.
- 3) Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three Hundred and One Consecutive Extended Right Hepatectomies: Evaluation of Outcome Based on Systematic Liver Volumetry. *Ann Surg.* 250: 540-548, 2009.
- 4) Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamazaki S, Hasegawa H. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma [in Japanese]. *J Jpn Soc Clin Surg.* 45: 1558-1564, 1984.
- 5) Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 94: 1386-1394, 2007.
- 6) Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T, Ikari T, Yanagisawa A, Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* 34: 267-272, 2001.
- 7) Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 240: 1037-1049; discussion 1049-1051, 2004.
- 8) de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg.* 255: 415-417, 2012.
- 9) Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralczyk A, Horbelt R, Kroemer A, Loss M, Rummele P, Scherer MN, Padberg W, Konigsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 255: 405-414, 2012.
- 10) Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, Limani P, Tschuor C, Graf R, Humar B, Clavien PA. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Ann Surg.* 260: 839-846; discussion 846-837, 2014.
- 11) Garcia-Perez R, Revilla-Nuin B, Martinez CM, Bernabe-Garcia A, Baroja Mazo A, Parrilla Paricio P. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation (ALPPS) vs Selective Portal Vein Ligation (PVL) for Staged Hepatectomy in a Rat Model. Similar Regenerative Response? *PLoS one.* 10: e0144096, 2015.
- 12) Tanaka K, Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D,

- Hiroshima Y, Koda K, Endo I, Ichikawa Y, Taguri M, Tanabe M. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): short-term outcome, functional changes in the future liver remnant, and tumor growth activity. *Eur J Surg Oncol.* 41: 506-512, 2015.
- 13) Sparrelid E, Jonas E, Tzortzakakis A, Dahlen U, Murquist G, Brismar T, Axelsson R, Isaksson B. Dynamic Evaluation of Liver Volume and Function in Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 21: 967-974, 2017.
  - 14) Chan A, Zhang WY, Chok K, Dai J, Ji R, Kwan C, Man N, Poon R, Lo CM. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy. *Ann Surg.* doi:10.1097/SLA.0000000000003433. Online ahead of print. 2019.
  - 15) Nagino M, Yamada T, Kamiya J, Uesaka K, Arai T, Nimura Y. Left hepatic trisegmentectomy with right hepatic vein resection after right hepatic vein embolization. *Surgery.* 133: 580-582, 2003.
  - 16) Hwang S, Lee SG, Ko GY, Kim BS, Sung KB, Kim MH, Lee SK, Hong HN. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. *Ann Surg.* 249: 608-616, 2009.
  - 17) Panaro F, Giannone F, Riviere B, Sgarbura O, Cusumano C, Deshayes E, Navarro F, Guiu B, Quenet F. Perioperative impact of liver venous deprivation compared with portal venous embolization in patients undergoing right hepatectomy: preliminary results from the pioneer center. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 8: 329-337, 2019.
  - 18) Kobayashi K, Yamaguchi T, Denys A, Perron L, Halkic N, Demartines N, Melloul E. Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience. *Surgery.* 167: 917-923, 2020.
  - 19) 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, Takayama T, Yamaue H, Yamamoto M, Takada T. Optimal cut-off value for the number of colorectal liver metastases: a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 21: 169-175, 2014.
  - 20) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoecklmaier-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Kohne CH. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol.* 25: 1018-1025, 2014.
  - 21) 島田安博. 金光幸秀. 大城泰平 (ed). 国立がん研究センター MDT大腸がん治療戦略. 医学と看護社: 千葉県, 2013.
  - 22) Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, Maru D, Clarke CN, Passot G, Conrad C, Chun YS, Aloia TA, Vauthey JN. Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases. *Ann Surg.* 267: 514-520, 2018.
  - 23) Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D, Sasaki K, Beer A, Schwarz C, Loes IM, Smolle M, Kamphues C, He J, Pawlik TM, Kaczirek K, Poultsides G, Lonning PE, Cameron JL, Burkhart RA, Gerger A, Aucejo FN, Kreis ME, Wolfgang CL, Weiss MJ. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg.* 153: e180996, 2018.
  - 24) Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, Song J, Li L, Dagenborg VJ, Fretland AA, Rosok B, De Rose AM, Ardito F, Edwin B, Panettieri E, Larocca LM, Yamashita S, Conrad C, Aloia TA, Poston GJ, Bjornbeth BA, Vauthey JN. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 269: 120-126, 2019.
  - 25) Vigano L, Capussotti L, Barroso E, Nuzzo G, Laurent C, Ijzermans JN, Gigot JF, Figueras J, Gruenberger T, Mirza DF, Elias D, Poston G, Letoublon C, Isoniemi H, Herrera J, Sousa FC, Pardo F, Lucidi V, Popescu I, Adam R. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 19: 2786-2796, 2012.
  - 26) Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 26: 5344-5351, 2008.
  - 27) Yun Shin Chun 1, Jean-Nicolas Vauthey, Piyaporn Boonsirikamchai, Dipen M Maru, Scott Kopetz, Martin Palavecino, Steven A Curley, Eddie K Abdalla, Harmeet Kaur, Chusilp Charnsangavej, Evelyne M Loyer Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA.* 302: 2338-2344, 2009.
  - 28) Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, Zimmiti G, Curley SA, Charnsangavej C, Aloia TA, Vauthey JN. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 30: 4566-4572, 2012.
  - 29) 日本膵臓学会 (ed). 膵癌取り扱い規約 *General Rules for the Study of Pancreatic Cancer.* 金原出版株式会社: 東京, 2016.

- 30) Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 24: 3939-3945, 2006.
- 31) Tanaka M, Kishi Y, Esaki M, Nara S, Miyake M, Hiraoka N, Nagino M, Shimada K. Feasibility of Routine Application of Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion-Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 23: 3991-3998, 2016.
- 32) Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. *J Surg Oncol.* 117: 191-197, 2018.
- 33) Diffusion-Weighted MRI for Liver Metastasis (DREAM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781935> (参照2020-5-26)
- 34) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 15: 460-466, 2004.
- 35) Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 94: 274-286, 2007.
- 36) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 247: 118-124, 2008.
- 37) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 24: 2065-2072, 2006.
- 38) Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol.* 16: 1553-1559, 2009.
- 39) Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 15: 2765-2772, 2008.
- 40) Millet G, Truant S, Leteurtre E, Hebbbar M, Zerbib P, Huet G, Boleslawski E, Pruvot FR. Volumetric analysis of remnant liver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients. *Ann Surg.* 256: 755-761; discussion 761-752, 2012.
- 41) Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol.* 23: 4853-4855, 2005.
- 42) Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 110: 2761-2767, 2007.
- 43) Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 35: 515-520, 2009.
- 44) 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.
- 45) Overman MJ, Ferrarotto R, Raghav K, George B, Qiao W, Machado KK, Saltz LB, Mazard T, Vauthey JN, Hoff PM, Hobbs B, Loyer EM, Kopetz S. The Addition of Bevacizumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy: Impact Upon Hepatic Sinusoidal Injury and Thrombocytopenia. *J Natl Cancer Inst.* 110: 888-894, 2018.
- 46) Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Sasaki K, Pour MZ, Deshwar A, Wang J, Ghasebeh MA, Damaskos C, Rezaee N, Pawlik TM, Wolfgang CL, Kamel IR, Weiss MJ. Preoperative bevacizumab and volumetric recovery after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 116: 1150-1158, 2017.
- 47) Yamashita S, Shindoh J, Mizuno T, Chun YS, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Hepatic atrophy following preoperative chemotherapy predicts hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases. *J Hepatol.* 67: 56-64, 2017.
- 48) Omichi K, Yamashita S, Cloyd JM, Shindoh J, Mizuno T, Chun YS, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN, Tzeng CD. Portal Vein Embolization Reduces Postoperative Hepatic Insufficiency Associated with Postchemotherapy Hepatic Atrophy. *J Gastrointest Surg.* 22: 60-67, 2018.
- 49) Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, Takemura T, Kokudo N, Makuuchi M. Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Annals of surgical oncology.* 17: 2747-2755, 2010.
- 50) Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, Encke A, Blumgart L, Fong Y. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg.* 235: 863-871, 2002.
- 51) Shaw IM, Rees M, Welsh FK, Bygrave S, John TG.



- Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg*. 93: 457-464, 2006.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) Butte JM, Gonen M, Allen PJ, Peter Kingham T, Sofocleous CT, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny NE, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol*. 22: 2761-2771, 2015.
- 55) 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*. 263: 146-152, 2016.
- 56) 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.
- 57) Vigano L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, Ijzermans JN, Mirza DF, Elias D, Adam R. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol*. 21: 1276-1286, 2014.
- 58) D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 18: 1096-1103, 2011.
- 59) Kulaylat AN, Bhayani NH, Stokes AL, Schubart JR, Wong J, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, Kaifi JT, Gusani NJ. Determinants of repeat curative intent surgery in colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 18: 1894-1901, 2014.
- 60) Neal CP, Nana GR, Jones M, Cairns V, Ngu W, Isherwood J, Dennison AR, Garcea G. Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Med*. 6: 331-338, 2017.
- 61) Kishi Y, Nara S, Esaki M, Shimada K. Feasibility of "Watch-and-Wait" Management before Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Dig Surg*. 36: 233-240, 2019.
- 62) Shimizu A, Hasegawa K, Masuda K, Omichi K, Miyata A, Kokudo N. Efficacy of Hyaluronic Acid/Carboxymethyl Cellulose-Based Bioresorbable Membranes in Reducing Perihepatic Adhesion Formation: A Prospective Cohort Study. *Dig Surg*. 35: 95-103, 2018.

## Resectability of colorectal liver metastases: “Possible” versus “Optimal”

Yoji KISHI

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2020) 45 (3) : 77 – 86

**Abstract:** Hepatectomy is essential to obtain long-term survival in patients with colorectal liver metastases. Resectability is determined according to preoperative liver function and future liver remnant liver volume, and preoperative chemotherapy is effective for downstaging initially advanced or unresectable disease. In such cases, aggressive resection, such as major hepatectomy, which allows minimal remnant liver volume, is indicated as a curative treatment. However, to determine the indications for hepatectomy, both technical resectability and feasibility as a treatment for stage IV colorectal cancer should be considered according to the number of tumors, disease-free interval, and/or response to chemotherapy. It is also important to note that radiologic response by computed tomography includes morphological change, such as disappearance of heterogeneous attenuation, as well as tumor shrinkage. Evaluation of chemotherapy-induced hepatic injury is also important. The type and degree of injury differ according to the drug combinations and treatment duration. It is ideal to obtain remarkable response with short-term chemotherapy, especially before hepatectomy. Postoperative 5-year-recurrence-free and overall survival rate is approximately 20% and 50%, respectively, suggesting the contribution of treatment after recurrence. To preserve the opportunity for repeat hepatectomy, parenchyma-sparing hepatectomy rather than major hepatectomy is recommended.

**Key words:** Colorectal liver metastases / hepatectomy / resectability  
/ not optimally resectable / portal vein embolization / future liver  
remnant / preoperative chemotherapy / morphologic response