

総説

大腸癌肝転移に対する治療戦略

兒玉英謙

国立病院機構仙台医療センター 外科

地域医療機能推進機構仙台南病院 外科

抄録

大腸癌において最も頻度の高い遠隔転移は肝転移であり、その治療成績が予後に大きく影響する。肝転移巣ならびに原発巣がともに切除可能な場合には、どちらの切除も考慮すべきである。しかし、化学療法を先行するかどうかが、同時切除もしくは異時切除のどちらが望ましいかについては、議論の分かれるところである。異時切除の場合も原発巣か肝転移のどちらの切除を先行するかという選択肢がある。肝転移切除後の再発率は高く、治療成績の向上のため様々な臨床試験が行われてきたが、切除可能肝転移に対する術前・術後の化学療法の有効性については未だエビデンスは十分とは言えない。いくつかの臨床試験で無再発生存率の改善を認めたが、生存率の改善は得られなかった。しかし、化学療法の進歩により切除不能大腸癌に対する奏効割合は上がってきており、切除可能となる conversion 例の割合も増加している。また二期的肝切除の新たなアプローチとして ALPPS 手術が報告され、切除適応の拡大が期待されている。より低侵襲なアプローチとして腹腔鏡下肝切除の割合も増加しており、その良好な短期成績が報告されている。このように大腸癌肝転移の治療選択肢は多岐にわたるため、外科、消化器内科、腫瘍内科、放射線科、病理部、緩和医などが参画する multidisciplinary team が多角的に検討した上で治療方針を決めることが重要である。

キーワード：大腸癌、肝転移、化学療法、conversion therapy

(2021 年 5 月 7 日受稿、2021 年 5 月 9 日受理、連絡先：兒玉英謙・〒981-1103 仙台市太白区中田町前沖 143 独立行政法人地域医療機能推進機構仙台南病院 外科)

【はじめに】

大腸癌の遠隔転移の頻度は 2000～2004 年の大腸癌研究会・全国登録によると肝 10.9%、肺 2.4%、腹膜 4.5% などとなっており、肝転移の報告が最も多い¹⁾。遠隔転移巣ならびに原発巣がともに切除可能な場合には、どちらの切除も考慮すべきである。肝転移に対して治癒が期待できる治療は肝切除のみであり、肝切除群の 3 年、5 年生存率は 52.8%、39.2%と非切除群の 9.2%、3.4%に比較して良好な治療成績である²⁾。しかし肝切除後の再発率は 50～70%と高率で、手術単独での治療には自ずと限界がある。このため治療成績の改善のためには肝切

除に化学療法を組み合わせた集学的治療の開発が必要である。これまで様々な術前、術後の化学療法が試みられており、最近明らかにされた知見も含めて大腸癌肝転移の治療の概要について述べる。

【手術の適応と術式について】

大腸癌ガイドライン 2019 年版には、肝切除の適応基準として以下の 5 項目が掲載されている³⁾。

- ① 耐術可能。
- ② 原発巣が制御されているか、制御可能。
- ③ 肝転移巣を遺残なく切除可能。
- ④ 肝外転移がないか、制御可能。

⑤ 十分な残肝機能。

すなわち転移個数や大きさに関わらず安全に治癒切除が可能であれば切除を考慮し、原発巣や肝外転移が切除出来ない場合にも化学療法や放射線治療などで制御可能であれば肝転移の切除は許容される。肝転移巣が安全に切除可能かどうかは、CTを用いた残肝容積の測定と indocyanine green (ICG) 検査が有用である。切除の基準についてはいわゆる幕内基準⁴⁾や兵庫医大予後得点⁵⁾、予定残肝 ICG 消失率 [(ICG-k 値) × (予定残肝の全肝容積に対する体積比) ≥ 0.05] などが指標として用いられる⁶⁾。アジアロシンチ (^{99m}Tc-GSA シンチ) による機能的評価を用いる方法も報告されている⁷⁾。大腸癌肝転移の場合、肝機能は正常であることが多いが、アルコール性肝障害や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の合併や術前化学療法による薬剤性肝障害の可能性などに留意する必要がある。

術式については、系統的肝切除と部分切除では予後に差はないとされており、再発した場合の再肝切除を考慮して出来るだけ肝実質や主要脈管を温存する術式 (parenchyma preserving hepatectomy) の理論的優位性が報告されている⁸⁾。切除断端に癌が露出しない切除が重要とされるが、切除断端の距離が 1cm 以上を推奨する報告と、癌の露出がなければよいとする報告がある⁹⁾。残肝再発に対しては再肝切除で 21 ~ 52% の 5 年生存率が報告されており、残肝再発例に対しては前述の肝切除の適応基準を満たせば切除を考慮すべきである¹⁰⁾。

残肝容積が不足する場合は門脈塞栓術が有用である。門脈塞栓術によって残肝容積が約 10% 増加し、およそ 4 ~ 6 週間で肝切除が可能になると報告されている。両葉多発例では二期的肝切除が企図されることもあり、この場合は 1 回目に温存予定肝葉の部分切除を行い、肉眼的に治癒切除が可能と判断された場合に門脈塞栓術を追加し、2 回目で塞栓した肝葉の切除を行う¹¹⁾。いずれも塞栓術後の待機期間中に病状が進行して切除不能となる可能性がある。そこで、より短期間に残肝容積の増大を得るため二期的切除の 1 回目に肝離断を付加する術式 ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) が新たに報

告された。手術の安全性に課題は残るが、2 回目の手術がより早期に可能で待機期間中に肝転移が増悪するリスクを軽減出来ることから切除適応の拡大が期待されている¹²⁾。

【切除可能な同時性肝転移の治療戦略：①手術先行の場合】

切除可能と判断される同時性肝転移については、化学療法を先行する (neoadjuvant chemotherapy: NAC) か、手術を先行する (upfront surgery) かの選択肢があり、手術先行の場合は原発巣と肝転移を同時切除するか、異時切除とするかを判断しなくてはならない。異時切除の場合も、原発巣 (primary first) か肝転移 (liver first) かどちらの切除を先行するかという選択肢がある。後述するように切除可能肝転移に対する NAC の有効性については明確なエビデンスはなく、少なくとも再発リスクの低い症例では手術先行が第一選択になると考えられる。しかし再発の高リスク群では手術を先行した結果、術後早期に再発を生じて不幸な転帰を辿る場合がある。切除不能大腸癌における conversion therapy の有用性に鑑みて、再発高リスク群では化学療法の先行が望ましい可能性があり、これについては後述する。

手術先行で同時切除を選択する場合は、合併症の増加に注意が必要である。同時切除は異時切除と比較して術後合併症などの短期成績に差は認めず、再発や生存期間についても同等との報告¹³⁾もある一方で、同時切除の方が手術関連死亡が高いとする報告もある¹⁴⁾。肝切除量が大きくなると術後合併症が増加する可能性があり、欧米からのコンセンサスでは直腸切除や広範囲な肝切除の同時切除は推奨されていない¹⁵⁾。他にも、原発巣切除後に微小転移が顕在化するかどうか観察期間をおいた方が肝再発率が減少するとの考えから、異時切除を推奨する意見もある¹⁶⁾。また原発巣による出血や狭窄、穿孔などのリスクが高い場合は、準緊急的に原発巣切除を先行せざるを得ない場合もある。以上のことを踏まえて手術の安全性は勿論のこと、腫瘍学的にも問題ない場合に限り同時切除を選択すべきと考えられる。

一方異時切除の場合は、原発巣が症候性の場合も含めて実臨床では **primary first** が選択されることが多い。デメリットとして待期期間中に肝転移が進行し、切除不能になる可能性が挙げられる。このような場合には、原発巣が症候性であってもストマ造設に留めたり、**liver first** を考慮すべきである。原発巣が無症候性であれば原発巣切除に固執せず、肝切除後は化学療法で経過をみる選択肢も考えられる。参考までに最近、原発巣が無症候性の切除不能大腸癌に対し、原発巣切除後に化学療法を行う群と化学療法先行群を比較する臨床試験 JCOG1007 (iPACS) の結果が発表され、原発巣切除は予後に寄与しないことが報告された¹⁷⁾。このように遠隔転移を伴う大腸癌の場合は、腫瘍学的にどの因子が **critical** であるかを見極めた上で、治療方針を決めることが重要である。

近年の内視鏡手術の進歩により、腹腔鏡下に同時切除を行い良好な短期成績を得たとの報告もある¹⁸⁾。腹腔鏡下の同時切除で一度に治療が完結出来れば患者さんのメリットは大きいと考えられ、単発性の肝転移で手術難易度が低い症例では良い適応と考えられる。大腸癌治療ガイドラインによると大腸癌に対する腹腔鏡下手術は、本邦での開腹手術との比較試験 (JCOG0404) で 5 年生存率は開腹手術群 90.4%、腹腔鏡下手術群 91.8% と同等であった。しかし、横行結腸や直腸癌が除外されていることや、肥満例、T4 症例などはサブグループ解析で予後が悪い傾向があり注意が必要である。また大腸癌肝転移に対する腹腔鏡下手術についても本邦や海外での他施設共同研究で安全性や有効性について開腹手術と同等であると報告されているが、長期成績については開腹手術とのランダム化比較試験はない。腹腔鏡下手術では術式選択の際に温存される肝実質が開腹手術と比べて減少する可能性があること、高難度の肝切除は施設基準を満たすことや前向き登録が義務となっており、適応は慎重に選択すべきである。

なお、肝転移に対するラジオ波などの熱凝固療法については、切除と比較して局所再発が明らかに多いことから第一選択としないことが推奨されている³⁾。

【切除可能な同時性肝転移の治療戦略：②化学療法先行の場合】

再発の高リスク症例では、まずは化学療法を考慮する場合がある。大腸癌肝転移切除後の予後規定因子として、肝転移個数、腫瘍径、原発巣のリンパ節転移陽性、DFI (disease free interval) 12 ヶ月未満、CEA 高値などが報告されている。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の Clinical Risk Factor のような、リスク予測のためのスコアリングシステムについても様々な報告がある。本邦でも Beppu らが日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究として、国内 11 施設、727 症例の予後予測因子の検討を行い、同時性転移 3 点、原発巣のリンパ節転移陽性 3 点、肝転移個数 2-4 個 4 点、5 個以上 9 点、腫瘍径 5cm 以上 2 点、肝外転移有 4 点、CA19-9>100 IU/ml 4 点の 6 因子から得られる合計スコアで 3 年および 5 年無病生存率を予測できることを報告した (JHBPS ノモグラム)。10 点以上の症例の生存期間中央値は 22 ヶ月と不良で、切除不能大腸癌に対する化学療法群と同様であった¹⁹⁾。再発の高リスク群の治療成績を向上させるためには何らかの補助療法が必要であり、逆に低リスク群については後述する RCT の結果からも補助化学療法の意義は低いと考えられる。

術前化学治療に期待されることとしては、術後より良好なコンプライアンス、微小転移巣の早期治療や切除断端の確保、化学療法の奏効判定が可能などが挙げられる。術前治療による組織学的奏効度は予後に関連することが報告されており²⁰⁾、効果判定の方法として RECIST 基準の他に、早期腫瘍縮小率 (early tumor shrinkage:ETS)、最大腫瘍縮小率 (deepness of response:DpR)、腫瘍マーカーの減少、腫瘍の形態学的変化 (morphologic response) などの報告がある。morphologic response については、RECIST 基準で腫瘍の大きさに変化が無い場合も、内部の造影効果が消失し境界が明瞭かつ平滑であれば組織学的奏効度は高く、予後も良好であることが報告され、化学療法の効果判定に有用とされる²¹⁾。また、増悪期間中に手術を行った場合と比較して、治療が奏効している期間に手術を行った方が予後は良好との報告もあり、切

除のタイミングを逃さないように病変の評価を行う必要がある²²⁾。

一方、術前治療のデメリットとして抗癌剤による有害事象によって肝予備能が低下したり、治療が奏効しないと切除不能になる可能性が挙げられる。通常は1ヵ月程の休薬で肝予備能は改善するとされるが、オキサリプラチンによる肝類洞拡張症候群 (blue liver) やイリノテカンによる脂肪肝炎 (yellow liver) に代表されるような肝障害により、術後の死亡率や合併症率が増加することが報告されている^{23, 24)}。NACによる肝障害は治療期間が長いと増加し、6サイクル (12週) 以上で術後肝障害のリスクが増加するとの報告もある^{24, 25)}。Bevacizumab 併用により、オキサリプラチンによる類洞拡張が抑制されるという報告もあるが、術後合併症として創傷治癒遅延を起こす可能性が指摘されているため、術前6週間のBevacizumab 休薬が推奨されている²⁶⁾。

また腫瘍の縮小の結果、6～12サイクルの薬物療法で肝転移の20～25%が消失すると報告されている。しかし画像上CRとなった病変 (disappearing liver metastasis: DLM) も、切除してみると病理診断で33～83%は癌が残存していたとの報告もある^{27, 28)}。DLMは将来的に再発してくる可能性があり、病変が認識不能となる前に切除するか、解剖学的メルクマールを用いてDLMも含むように切除するのが望ましい。他方でDLMが術中超音波でも同定不能である場合、再肝切除の可能性を考慮して残肝容量を温存するため無理に切除しないという意見もある。現在、DLMに対するCTとMRIの術前診断能の妥当性に関する日欧共同の観察研究 (JCOG1609INT) が進行中で、その結果が待たれる^{29, 30)}。

以上の議論をまとめると、術前治療の至適期間について明確なエビデンスはないが、病変の消失や肝障害のリスクも考慮して、治療奏効例においては2～4ヶ月で最大腫瘍縮小効果を待たず (つまり奏効期間中に) 切除にいくことが望ましい²⁵⁾。当院の術前化学療法施行群の検討でも、術前治療を半年以上施行した症例の予後は有意に不良であった。このような症例はもともと腫瘍学的な進行度が高いた

めとも考えられるが、長期の術前治療によって肝予備能が低下し、横隔膜浸潤やグリソン浸潤を来して手術侵襲や合併症のリスクがより大きくなる可能性があることを忘れてはならない。

【切除可能肝転移に対する術前、術後の化学療法】

R0 切除後の補助化学療法については、いくつかのRCTが行われている。Hasegawa らのRCTではUFT/LV 内服治療により3年無再発生存率 (DFS) はUFT/LV 群 38.6 %、手術単独群 32.3% (HR:0.56, p=0.003) と有意に改善されたが、5年生存率はUFT/LV 群 66.1%、手術単独群 66.8%と改善は得られなかった³¹⁾。ASCO2020 で発表された手術単独群と mFOLFOX6 による補助療法群を比較する臨床試験 JCOG0603 においても、3年DFSは補助化学療法群 52.1%、手術単独群 41.5% (HR:0.63, p=0.002) と改善を認めたが、3年生存率は補助化学療法群 86.6%、手術単独群 92.2% (HR:1.35[0.84-2.19])、5年生存率は補助化学療法群 69.5%、手術単独群 83.0% (HR:1.25[0.78-2.00]) と生存期間の改善は認めなかった。理由としてFOLFOX9 コースの完遂率が36.0%とコンプライアンスが低かったこと、再発形式が手術単独群は肝のみ43%、肝・肺が8%と肝臓に多かったのに対して、補助化学療法群は肝・肺以外が37%、肺のみ26%と肝臓以外の再発が多かったこと、また再発後のR0-1切除の割合が手術単独群60%に対して補助化学療法群53%と低く、次治療が手術単独群はオキサリプラチンベースが64%、補助化学療法群ではイリノテカンベースが50%といった再発後の治療の不均衡も関連していると考えられた^{32, 33)}。このように術後補助療法については明確なエビデンスはない状況である。

周術期化学療法についてもNordlinger らがFOLFOX4を術前・術後に各6サイクル施行する群と手術単独群を比較する臨床試験EORTC40983 (EPOC) を行ったが、3年無増悪生存率 (PFS) の改善は認めたが、5年生存率は周術期群 52.4%、手術単独群 48.3% (HR0.87, p=0.303) と有意差を認めなかった。理由として対象が4個以下の肝転移症例で、うち約50%が再発の可能性が低い単発

性であること、術後化学療法 6 コース完遂率が 43.9%とコンプライアンスの低さが指摘されている³⁴⁾。EPOC 試験の結果を受けて、分子標的薬による化学療法への上乗せ効果を狙って化学療法群 (oxaliplatin base) と cetuximab 併用群を比較する New EPOC 試験が行われたが、PFS 中央値は化学療法群 20.5 ヶ月、cetuximab 併用群 14.1 ヶ月と cetuximab 併用群で有意に不良であり (HR=1.49, p=0.030)、切除可能症例に対する周術期化学療法における分子標的薬の効果は否定された³⁵⁾。現在、upfront に切除する群と術前にオキサリプラチンベースの化学療法を 6 サイクル施行する NAC 群を比較する前向き試験 (CHARISMA) が進行中で、結果が待たれるところである³⁶⁾。

このように、切除可能肝転移に対する術前や術後の化学療法が生存期間の改善に寄与するかどうかは不明瞭である。しかし肝転移切除後の再発率は高く、補助化学療法による再発抑制効果が示されたことから、大腸癌治療ガイドラインでも補助化学療法を行うことを弱く推奨としている (CQ19)³⁾。当院でも再発のリスクの高い症例や術前化学療法が奏効した症例などでは、可能であれば補助化学療法を組み合わせるようにしている。今後の臨床試験によってその有効性が実証されることが期待される。

【切除不能大腸癌に対する conversion therapy】

予後不良な切除不能例の治療成績を改善するには、集学的治療によって切除可能とする conversion 例をいかに増やすかが重要である。化学療法の奏効割合と肝転移の R0 切除率は相関しており、conversion 例は非切除例よりも予後は良好である³⁷⁾。そのため、より有効な治療薬やレジメンの開発や、All RAS や BRAF の検索、癌遺伝子パネル検査などを用いてよりの確に治療を選択することが求められる。RAS 野生型に対する 6 つの RCT (FIRE-3 試験、CALGB/SWOG80405 試験、PEAK 試験、CRYSTAL 試験、PRIME 試験、20050181 試験) の統合解析によって、RAS/BRAF 野生型では原発巣の占拠部位が右側の場合は BEV 併用が、左側の場合は抗 EGFR 抗体薬の併用がより推奨されることが報告された³⁸⁾。RAS 変異また

は BRAF 変異型では原発巣の占拠部位に関わらず BEV 併用が推奨されること、また BRAF 変異型では FOLFOXIRI (TripleT) と BEV 併用療法の有用性が報告された (TRIBE 試験)³⁹⁾。切除不能大腸癌肝転移に対する FOLFOXIRI+BEV と FOLFOX+BEV 療法を比較した OLIVIA 試験においても、FOLFOXIRI+BEV の奏効割合は有意に高く (81% vs. 62%)、R0 切除も約半数に可能 (49% vs. 23%) で、conversion therapy への有用性が期待されている⁴⁰⁾。また、2020 年 11 月には本邦でも BRAF 変異型大腸癌に対する新規治療として BRAF 阻害剤 (エンコラフェニブ)、MEK 阻害剤 (ビニメチニブ) と cetuximab 併用療法が承認された。このように個々の症例に適したテーラーメードの治療を実現していくことで、治療成績の改善が期待されている。

【おわりに】

大腸癌肝転移の治療はいかに治癒切除にもっていくかが重要で、特に同時性の場合は多様なアプローチの中からの的確な decision making が求められる。そのためには様々な専門医から成る multidisciplinary team の存在が欠かせないことを強調したい。

最後に本稿の執筆にあたりお世話になりました仙台医療センターの外科、消化器内科、腫瘍内科、放射線科、病理部、緩和医の先生方に深く感謝致します。

利益相反について：本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

文献一覧

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌全国登録 2000～2004 年
- 2) Kato T, Yasui K, Hirai T, et. al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum. 2003;46(suppl):S22-S31

- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版 東京：金原出版株式会社 2019
- 4) Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et. al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection:decision tree incorporating indocyanine green test. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12:16-22
- 5) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, et. al. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. Ann Surg. 1984;200:658-663
- 6) Nagino M, Kamiya J, Nishio H, et. al. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer:surgical outcome and long-term follow-up. Ann Surg. 2006;243:364-372
- 7) Hirai I, Kimura W, Fuse A, et. al. Evaluation of preoperative portal embolization for safe hepatectomy, with special reference to assessment of nonembolized lobe function with 99mTc-GSA SPECT scintigraphy. Surgery. 2003;133:495-506
- 8) von Heesen M, Schuld J, Sperling J, et. al. Parenchyma-preserving hepatic resection for colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg. 2012;397:383-395
- 9) Sadot E, Koerkamp BG, Leal JN, et. al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer:Surgical technique or biologic surrogate?. Ann Surg. 2015;262:476-485
- 10) Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, et. al. Survival benefit of repeat surgeries for successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. Surgery. 2016;159:632-640
- 11) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et. al. Two-stage hepatectomy:a planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. 2000;232:777-785
- 12) Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et. al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-stage extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg. 2012;255:405-414
- 13) Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastasis from colorectal cancer – systematic review. Colorectal Dis. 2008;11:3-10
- 14) Thelen A, Jonas S, Benckert C, et. al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007;22:1269-1276
- 15) Adam R, De Gramont A, Figueras J, et. al. Jean-Nicolas Vauthey of EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer:a multidisciplinary international consensus. Oncologist. 2012;17(10):1225-1239
- 16) Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, et. al. Interval period tumor progression:does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? J Gastrointest Surg. 2008;12:1391-1398
- 17) Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et. al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol. 2021;39:1098-1107
- 18) Kawasaki S, Ishizawa T, Fujimoto Y, et. al. Impact on operative outcomes of laparoscopic

- simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Asian J Endosc Surg.* 2021;14(1):34-43
- 19) Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, et. al. 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.* 2012;19(1):72-84
- 20) Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et. al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.* 2007;18(2):299-304
- 21) Shindo J, Loyer EM, Kopetz S, et. al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4566-4572
- 22) Adam R, Pascal G, Castaing D, et. al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240:1052-1061
- 23) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et. al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065-2072
- 24) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247:118-124
- 25) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem, et. al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006;243(1):1-7
- 26) Ribero D, Wang H, Donadon M, et. al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110:2761-2767
- 27) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et. al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?. *J Clin Oncol.* 2008;26:1635-1641
- 28) Elias D, Goere D, Boige V, et. al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3188-3194
- 29) Evrard S, Audisio R, Poston G, et. al. From a comic opera to surcare an open letter to whom clinical research in surgery is a concern: announcing the launch of SURCARE. *Ann Surg.* 2016;264:911-912
- 30) Kataoka K, Nakamura K, Caballero C, et. al. Collaboration between EORTC and JCOG- how to accelerate global clinical research partnership. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47:164-169
- 31) Hasegawa K, Saiura, Takayama T, et. al. Adjuvant oral uracil-tegafur with leucovorin for colorectal cancer liver metastases: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016 Sep 2;11(9):e0162400
- 32) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, et. al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603.

- Jpn J Clin Oncol. 2009;39(6):406-9
- 33) Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et. al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer: JCOG0603 study. ASCO2020:abst#4005
 - 34) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et. al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1007-1016
 - 35) Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et. al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:398-411
 - 36) Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, et. al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. BMC Cancer. 2015;15:180
 - 37) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et. al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? J Clin Oncol. 2009;27:1829-1835
 - 38) Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et. al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2018;29:44-70
 - 39) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et. al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16:1306-1315
 - 40) Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et. al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomized phase II trial. Ann Oncol. 2015;26(4):702-708