

全身化学療法不応後の切除不能大腸癌肝転移に対する

肝動注化学療法の実態調査

Retrospective analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy  
for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer  
refractory to current standard systemic chemotherapy

実施計画書

研究代表者：

稲葉 吉隆

愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL : 052-762-6111 FAX : 052-764-2966 E-mail : 105824@aichi-cc.jp

研究事務局：

佐藤 洋造

愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL : 052-762-6111 FAX : 052-764-2966 E-mail : ysato@aichi-cc.jp

作成年月日： 2016年1月12日

## 1. 研究目的

全身化学療法不応後の切除不能大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法の実態を調査する。

主要評価項目：肝動注化学療法開始からの全生存期間

副次的評価項目：肝動注化学療法実施期間、腫瘍縮小割合、病勢制御割合、治療効果に影響を及ぼす因子の探索、有害事象の種類と頻度

## 2. 研究背景・研究計画

本邦でのがん統計 (1) では、大腸癌は癌種別罹患数 (2011 年) が 2 位、死亡数 (2013 年) が 3 位となっている。2007 年生存率集計 (2) によると大腸癌全体での 5 年生存率は 72.1% であるが、遠隔転移を有する IV 期の場合は 17.4% と不良である。大腸癌の転移部位としては肝が最多であり、この制御が重要課題である (3-4)。根治切除可能な肝転移の治療は肝切除が推奨されているが (5)、肝転移を含めた切除不能進行・再発大腸癌の標準治療は全身化学療法であり、生存期間の延長がランダム化比較試験により証明されている。

切除不能進行・再発大腸癌に対する全身化学療法の治療成績は当初、フルオロウラシル (5-FU)・ロイコボリン療法による生存期間が 12 ヶ月程度であったが (6)、1990 年代にイリノテカン、オキサリプラチンが開発され、フルオロウラシル・ロイコボリンとの併用療法が導入され、FOLFORI 療法および FOLFOX 療法の治療成績は 20 ヶ月を超え、飛躍的に向上した (7-8)。さらに、分子標的治療薬として抗血管内皮細胞増殖因子抗体薬であるベバシズマブと抗上皮成長因子受容体抗体薬であるセツキシマブおよびパニツムマブが開発され、上記殺細胞性抗がん剤との併用により、現在では生存期間中央値は 30 ヶ月程度に延びている (9-10)。また、経口フッ化ピリミジン製剤であるカペシタビンや S-1 を 5-FU・ロイコボリンの代わりに使用できるようになり、薬剤選択の幅も広がっている (11)。なお、抗上皮成長因子受容体抗体薬は RAS 遺伝子に変異のある場合には効果が期待できないことが報告され、抗上皮成長因子受容体抗体薬は RAS 遺伝子野生型のみへの使用が推奨されている (12)。

現時点では、フッ化ピリミジン (5-FU、カペシタビン、S-1 など)、オキサリプラチン、イリノテカンといった殺細胞性抗がん剤に加えて、分子標的治療薬として抗血管内皮細胞増殖因子抗体薬であるベバシズマブと抗上皮成長因子受容体抗体薬であるセツキシマブまたはパニツムマブを併用した治療法が、一次・二次治療として用いられている。

更に最近では、レゴラフェニブとトリフルリジン・チピラシル (TAS-102) が三次治療以降の後方ライン治療として承認されている。レゴラフェニブは、標

準化学療法施行後に病勢進行が認められた三次治療以降の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で、有意に全生存期間を延長したことが確認されている(レゴラフェニブ群6.4月/プラセボ群5.0ヵ月、ハザード比0.77、 $p=0.0052$ ) (13)。TAS-102は、標準治療無効進行再発大腸癌に対して生存期間の有意な延長が、国内ランダム化第Ⅱ相試験(TAS-102群9.0ヵ月/プラセボ群6.6ヵ月、ハザード比0.56、 $p=0.001$ ) (14)、国際共同第Ⅲ相試験(TAS-102群7.1ヵ月/プラセボ群5.3ヵ月、ハザード比0.68、 $p<0.0001$ ) (15)で示されている。

一方、大腸癌は最も肝転移をきたす頻度の高い癌種であるが、切除不能大腸癌肝転移には、FOLFORI療法およびFOLFOX療法導入前までは5-FUによる肝動注化学療法が本邦では広く行われていた。肝動注化学療法の一次治療としての成績は、国内の第Ⅱ相試験で生存期間中央値が19~26ヵ月と示されている

(16-17)。IVR技術を用いた、肝動注リザーバー・カテーテルシステムの設置による肝動注化学療法は副作用も軽微で、高い実行性が示されていた(18)。欧米でも肝動注化学療法の生存期間中央値は12~17ヵ月であったが、全身化学療法とのランダム化比較試験およびそれらのメタ分析で生存期間における優位性が示されなかった(19)。その後、上述のような全身化学療法の向上により、欧米はもとより本邦でも肝動注化学療法が実施される機会は減少していった。

そういった状況ではあるが、肝動注の薬理学的有利性(20)を前提に、肝動注療法を含めた治療戦略の検討がなされ、全身化学療法と肝動注化学療法の併用による良好な治療成績が報告されている(21-23)。また、標準的全身化学療法後になお肝転移が予後規定因子である場合での、肝動注療法の検討も見られる。本邦での後方視的な多施設共同研究によると、フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンの3剤による全身化学療法が不応となった大腸癌肝転移55例に対する5-FUによる肝動注化学療法の成績は、奏効率18.2%、病勢制御率70.9%、生存期間中央値6.7ヵ月であり、Grade3以上の有害反応は、白血球減少3.6%、高ビリルビン血症1.8%と報告されている(24)。

現在では、これら3剤に分子標的治療薬の2剤(抗血管内皮細胞増殖因子抗体薬と抗上皮成長因子受容体抗体薬)を加えた5剤を併用したレジメンが一次、二次治療として行われることが標準となっているが、この5剤使用後でも肝動注療法により長期生存が得られたとする報告もみられる(25)。三次治療以降の後方ライン治療として承認されているレゴラフェニブとトリフルリジン・チピラシル(TAS-102)の報告される副作用(13-15)に比べて肝動注の副作用(16, 24)は軽微であるため、なお肝転移が予後規定因子である場合には、肝動注療法が選択される場合はあると思われる。

2015年11月に東京で開催された第40回リザーバー研究会でのシンポジウム「リザーバーこれまでの歩みと継承」においても、数十施設で全身化学療法不

応後の大腸癌肝転移に対する肝動注療法を実施しているとのことであったが、実際にはその肝動注に有用性があるのかどうかははっきりしない状況であった。

そこで、リザーバー研究会参加施設を中心に、標準的化学療法としての5剤使用後の肝動注療法の実臨床での治療成績を把握するための調査研究を計画した。

### 3. 調査対象

#### 3.1 適格条件

以下の条件をすべて満たす症例を適格として情報を収集する。

##### 1) 切除不能大腸癌肝転移症例。

- ・組織学的に大腸癌であることが確認されている。
- ・臨床的に切除不能肝転移であり、予後規定因子と判断されている。
- ・肝転移以外の病変（原発病変、肝外転移）を有していても可とする。

##### 2) 標準的全身化学療法実施している。

- ・フッ化ピリミジン、オキザリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ、セツキシマブまたはパニツムマブの5剤を使用している
- ・RAS 遺伝子異常の場合はセツキシマブまたはパニツムマブを除く4剤を使用している

##### 3) 標準的全身化学療法後にリザーバー肝動注化学療法を実施している。

- ・肝動注療法のレジメンは問わない。
- ・肝局所療法（切除、アブレーション、動脈塞栓療法または動脈化学塞栓療法など）の実施歴は問わない。

#### 3.2 調査対象期間

セツキシマブが使用可能となった2008年9月以降から2015年12月を調査対象期間とする。

#### 3.3 データ収集期間

プロトコール承認から1年間でデータを集積することを目標とする。

### 4. 調査方法

#### 4.1 症例の抽出

本研究参加施設は該当期間における大腸癌肝転移に対するリザーバー肝動注化学療法実施件数を把握し、適格条件に該当する症例に関して調査する。

## 4.2 調査項目

以下の項目を調査する。

- ・性別
- ・肝動注開始時年齢
- ・肝動注開始時全身状態：ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-performance status)
- ・進行再発大腸癌としての全身化学療法開始日
- ・肝動注開始日
- ・肝動注最終日
- ・転帰
- ・死亡の場合の死因
- ・最終確認日
- ・原発部位
- ・原発切除の有無
- ・肝転移発症状況：同時性・異時性
- ・根治的肝局所療法の有無：切除・アブレーション・放射線治療
- ・RAS 遺伝子変異の有無
- ・全身化学療法歴：5 剤・4 剤
- ・その他の化学療法の有無：Regorafenib・TAS-102・治験・その他
- ・肝動注前の肝局所療法の有無
- ・肝動注レジメン
- ・肝動注との併用療法の有無
- ・肝動注後の治療の有無
- ・肝動注開始時の肝外病変の状況
- ・肝動注最良効果 (肝転移のみ)：mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
- ・肝動注に関連した G3 以上の有害反応：CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0)
- ・肝動注終了理由
- ・肝動注カテーテルのアクセス経路
- ・肝動注カテーテル留置方法
- ・肝動注カテーテル・リザーバーの種類
- ・肝動注リザーバーシステムトラブルの有無

## 4.3 調査票

エクセルシートで作成した調査票に調査項目データを記入 (入力) する。

## 5. データ解析

### 5.1 解析対象データ

参加施設からのデータから適格条件に合わないものを除外して解析する。

### 5.2 主要評価項目の解析

#### 5.2.1 肝動注化学療法開始からの全生存期間

肝動注開始日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間を調査する。調査対象期間最終日での生存例や追跡不能例は最終生存確認日をもって打ち切りとする。生存期間中央値は **Kaplan - Meier** 法により求める。

### 5.3 副次的評価項目の解析

#### 5.3.1 肝動注化学療法実施期間

肝動注開始日から最終日までの期間を調査する。**Kaplan - Meier** 法により肝動注化学療法実施期間中央値を算出する。

#### 5.3.2 腫瘍縮小割合、病勢制御割合

肝転移巣の腫瘍評価を **mRECIST** に則って行う。スライス厚 **5mm** 以下の **CT** で最大径 **10mm** 以上の肝転移病変を **5** 病変まで選択し標的病変として、総径和評価を行う。画像判定日の間隔は施設により一定ではないが、その都度の **CT** で判定された最良効果をもとに腫瘍縮小割合、病勢制御割合を算出する。

#### 5.3.3 治療効果に影響を及ぼす因子の探索

肝動注治療開始時の **PS** や肝外病変の状況等をもとに検討する。施設間差や前治療の影響なども含めて多角的な評価を試みる。

#### 5.3.4 有害事象の種類と頻度

肝動注に関連した **G3** 以上の有害反応や肝動注リザーバーシステムトラブルの有無を調査する。

### 5.4 目標症例数

全身化学療法不応後の切除不能大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法の実態調査であるため、データ収集のための目標症例数は設定できない。その症例数そのものが、実態を把握するためのデータとなる。

なお、事前調査では、愛知県がんセンター中央病院における該当する症例数は **43** 例、静岡県立静岡がんセンターでは **40** 例、奈良県立医科大学病院では **15** 例であった。

## 6. データ収集・管理

### 6.1 データ収集方法

研究代表者は研究参加施設代表者にエクセルシートで作成した調査票をメールで送信する。各施設研究代表者は施設でのデータを統括して、データ入力された調査票を研究代表者に送信する。

### 6.2 データ管理

研究代表者は収集した調査票を愛知県がんセンター中央病院の情報管理システム内の情報共有サーバー（共有フォルダ）に移して管理する。なお、データの移管後はメールに添付された調査票を削除する。

研究事務局は共有フォルダ内の各施設調査票を統合してデータベースを作成し、共有フォルダ内に保管する。

### 6.3 情報の匿名化

各施設で照合番号を症例ごとに付与し、連結可能な匿名化処理を行う。各施設でのデータ管理は施設代表者に委ねる。

### 6.4 情報の二次利用

調査情報もとに得られた結果を他の臨床研究との比較等のため、二次利用することがあり得る。

## 7. 倫理的事項

本調査研究は、研究実施計画書、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施する。

### 7.1 インフォームド・コンセント

後方視的な調査研究であるため、該当患者への個別のインフォームド・コンセントは必要ではないが、実施施設は研究内容の情報を施設ホームページ等に公開し、対象患者からの問い合わせには適切に対処する。

### 7.2 倫理審査委員会の承認

本調査研究の実施に際して、実施施設の倫理審査委員会における研究実施計画書の承認を得る。倫理審査委員会の承認後は、施設研究代表者はその承認文書の写しを研究事務局に送付し、原本を保管する。

## 8. 調査結果の公表

調査票回収後は速やかに解析を行い、その結果をリザーバー研究会等の関連する学会・研究会で発表し、英文誌に公表する。公表論文の著者は筆頭を研究代表者・事務局とし、本研究の計画に携わった共同研究者（研究運営委員）、登録症例数の多い施設代表者の順として共著者とする。学会・研究会発表は研究代表者・事務局が指名した者が行う。

## 9. 研究登録

本調査研究は、調査開始に先立ち事前に UMIN 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録する。また、リザーバー研究会ホームページに概要を公表し、施設参加を募る。

## 10. 利益相反と研究資金源

本調査研究の実施に際しては、リザーバー研究会を通して施設参加を募るが、研究の実施や公表に関する意思決定、結果の解析等は研究代表者・研究事務局を含む研究運営委員会が行う。本調査研究に関しては特定の資金源はないため、研究組織全体に関して起こり得る利益相反は発生しない。なお、各研究者個人に関する利益相反に関しては、各施設の規定により管理するものとする。



## 1 1. 研究組織

### 10.1 研究代表者・プロトコール作成責任者

稲葉吉隆

愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR部 部長

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL : 052-762-6111 FAX : 052-764-2966 E-mail : 105824@aichi-cc.jp

### 10.2 研究事務局

佐藤洋造

愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR部 医長

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL : 052-762-6111 FAX : 052-764-2966 E-mail : ysato@aichi-cc.jp

### 10.3 研究運営委員会

稲葉吉隆 (愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR部 部長)

佐藤洋造 (愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR部 医長)

新槇 剛 (静岡県立静岡がんセンター IVR科 部長)

田中利洋 (奈良県立医科大学病院 放射線科・IVRセンター 准教授)

西尾福英之 (奈良県立医科大学 放射線科・IVRセンター 助教)

松枝 清 (がん研究会有明病院 画像診断センター・画像診断部 部長)

### 10.4 参加施設 (施設代表者)

愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR部 (稲葉吉隆)

がん研究会有明病院 画像診断センター・画像診断部 (松枝 清)

静岡県立静岡がんセンター IVR科 (新槇 剛)

奈良県立医科大学病院 放射線科・IVRセンター (田中利洋)

(リザーバー研究会参加施設を中心に研究参加を募る)

### 10.5 個人情報管理者

岩田広治

愛知県がんセンター中央病院 医療情報管理部 部長

## 1 1 . 参考文献

1. がん登録・統計 がん情報サービス URL : [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
2. がん診療連携拠点病院院内がん登録 2007 年生存率集計報告書 国立がん研究センター・がん対策情報センター URL : [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/hosp\\_c\\_reg\\_surv.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_reg_surv.html)
3. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984;199(5):502-8.
4. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol.* 1976;2(3):285-8.
5. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H, Yamamoto J. 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(10Suppl):S22-31.
6. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 2000;321(7260):531-5.
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):23-30.
8. Tournigand C, André 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.* 2004;22(2):229-37.
9. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
10. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1346-55.

11. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi K, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1278-86.
12. Van Cutsem E1, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-9.
13. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
14. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, Tsuji A, Yamaguchi K, Muro K, Sugimoto N, Tsuji Y, Moriwaki T, Esaki T, Hamada C, Tanase T, Ohtsu A. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):993-1001.
15. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
16. Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y. Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 40(6):526-30, 1997
17. 熊田 卓、荒井保明、伊藤和樹、高安幸生、中村健治、有吉 寛、田島和雄：大腸癌肝転移に対する大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続動注療法—多施設共同研究—。日本癌治療学会雑誌 28(9):p1449,1993.
18. Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, Aramaki T, Takeuchi Y, Kichikawa K.

- Radiologic Placement of Side-hole Catheter with Tip Fixation for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 14(1):63-8,2003.
19. Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: The end of an era? *J Clin Oncol.* 25(35):5649-54, 2007.
  20. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol.* 1984;2(5):498-504.
  21. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, Gönen M, Schwartz L, Morse M, Leonard G, D'Angelica M, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4888-96.
  22. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Hussein F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boige V, Elias D, Delpero JR, Luboinski M; gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4881-7.
  23. Arai Y, Ohtsu A, Sato Y, Aramaki T, Kato K, Hamada M, Muro K, Yamada Y, Inaba Y, Shimada Y, Boku N, Takeuchi Y, Morita S, Satake M. Phase I/II study of radiologic hepatic arterial infusion of fluorouracil plus systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(10):1261-1267.
  24. Nishiofuku H, Tanaka T, Aramaki T, Boku N, Inaba Y, Sato Y, Matsuoka M, Otsuji T, Arai Y, Kichikawa K. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for patients with liver metastases from colorectal cancer refractory to standard systemic chemotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(5):305-10.
  25. 菅原俊祐、荒井保明、曾根美雪、富田晃司：全身化学療法に抵抗性の大腸癌肝転移症例に対し、肝動注療法により 15 ヶ月以上の生存が得られた一例。第 40 回リザーバー研究会抄録集:p23,2015.