



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

結腸癌

2009年 第3版

つづく

www.nccn.org



監訳：大腸癌研究会
制作：臨床研究情報センター

NCCN結腸癌委員会メンバー

* Paul F. Engstrom, MD/Chair †
Fox Chase Cancer Center

Juan Pablo Arnoletti, MD ¶
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

* Al B. Benson, III, MD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Jordan D. Berlin, MD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Yi-Jen Chen, MD, PhD §
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Michael A. Choti, MD ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Raza A. Dilawari, MD ¶
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Dayna S. Early, MD ☐
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Peter C. Enzinger, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

Marwan G. Fakih, MD †
Roswell Park Cancer Institute

James Fleshman, Jr., MD ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Charles Fuchs, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jean L. Grem, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

James A. Knol, MD ¶
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Lucille A. Leong, MD †
City of Hope Cancer Center

Edward Lin, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Mary F. Mulcahy, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Eric Rohren, MD, PhD ☐
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

David P. Ryan, MD ☐
Massachusetts General Hospital Cancer Center

* Leonard Saltz, MD † ‡ ☐
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

David Shibata, MD ¶
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research
Institute at the University of South Florida

John M. Skibber, MD ¶
The University of Texas M. D. Anderson Cancer
Center

William Small, Jr., MD §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

Constantinos T. Sofocleous, MD, PhD ☐
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

James Thomas, MD ‡
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J.
Solove Research Institute at The Ohio State
University

Alan P. Venook, MD † ‡
UCSF Comprehensive Cancer Center

Christopher Willett, MD §
Duke Comprehensive Cancer Center

† 腫瘍内科学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
¶ 外科/腫瘍外科学
≠ 病理学
‡ 血液学/血液腫瘍学
☐ 内科学
☐ 消化器病学
☐ 放射線診断学/インターベンショナルラジオロジー
* 作成委員会メンバー

[NCCNガイドライン委員会に関する情報開示](#)

つづく

目次

[NCCN結腸癌委員会メンバー](#)[ガイドライン更新の要約](#)

臨床像および初回治療：

- [浸潤癌を伴う有茎性ポリープ（腺腫\[管状、管状絨毛状、または絨毛状\]）（COL-1）](#)

- [浸潤癌を伴う無茎性ポリープ（腺腫\[管状、管状絨毛状、または絨毛状\]）（COL-1）](#)

- [切除に適した結腸癌（COL-2）](#)

- [転移が疑われるか、または確認された大腸腺癌（COL-5）](#)

[組織学的進行度、補助療法およびサーベイランス（COL-3）](#)[再発および精査（COL-9）](#)[病理学的レビューの原則（COL-A）](#)[手術の原則（COL-B）](#)[切除不能進行・転移癌に対する化学療法（COL-C）](#)[Stage IIIに対するリスク評価の原則（COL-D）](#)[補助療法の原則（COL-E）](#)[放射線療法の原則（COL-F）](#)[サバイバーシップの原則（COL-G）](#)[ガイドライン索引](#)[結腸癌のガイドラインを印刷する](#)

これらのガイドラインは、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。これらのガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Networkは、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。このガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Networkにある。無断転載を禁止する。NCCNの書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2009

[ガイドラインのヘルプは
ここをクリック](#)

[進行度分類](#)

[考察](#)

[参考文献](#)

臨床試験： NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー： 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

ガイドライン更新の要約

結腸癌ガイドライン2009年第2版から2009年第3版への変更の要約は以下の通りである：

COL-6

- 治療の選択肢の化学療法は「2～3ヵ月」と明記された。
- 補助療法について、6ヵ月の「周術期治療」が望ましいと明記された。
- 「この設定においては、FOLFOXIRIは推奨されない」との脚注「x」がページに追加された。

COL-7

- 補助療法について、6ヵ月の「周術期治療」が望ましいと明記された。

COL-9

- 連続的なCEA上昇の初回精査に「PETを考慮する」が追加された。

COL-10

- 過去12ヵ月以内にFOLFOXによる補助療法の治療歴がある切除不能例に対する推奨治療法として、「FOLFIRI ± セツキシマブ（KRAS野生型遺伝子のみ）」が追加された。

COL-11

- 化学療法治療歴のない切除可能例に対する切除後の治療が「FOLFOX ± ベバシズマブ」から「有効な化学療法レジメン（COL-Cを参照）」に変更された。
- 過去12ヵ月以内にFOLFOX補助療法の治療歴がある切除不能例に対する推奨治療法として、「FOLFIRI ± セツキシマブ（KRAS野生型遺伝子のみ）」が追加された。

COL-C 1 of 6

- FOLFOXIRIに関する推奨：初回増悪後の治療が「5-FU/ロイコボリン + ベバシズマブ」から「セツキシマブ（KRAS 野生型遺伝子のみ） + イリノテカン、併用療法に耐えられない患者には、（併用ではなく）セツキシマブ単剤（KRAS 野生型遺伝子のみ）またはパニツムマブ（KRAS 野生型遺伝子のみ）を考慮する」に変更された。

COL-C 3 of 6

- 脚注「5」が「複数の生物学的製剤を含む併用療法は推奨されない」から「抗がん剤、抗EGFR、および抗VEGFを含む併用療法は推奨されない」に変更された。

COL-G 2 of 3

- オキサリプラチン誘発性の神経障害：ガバペンチンおよび三環系抗うつ薬の推奨が削除され、「鎮痛薬の使用または疼痛の専門医への紹介を考慮する」に置き換えられた。
- 骨盤部照射後の性機能障害の項目が削除された。

MS-1

- 考察の節にもアルゴリズムに対応する記述が追加された。

ガイドライン更新の要約

結腸癌ガイドライン2009年第1版から2009年第2版への変更の要約は以下の通りである：

[COL-C 1 of 6](#)および[COL-C 3 of 6](#)に、セツキシマブを一次治療として使用する場合は、二次治療またはその後の治療にセツキシマブやパニツムマブを使用すべきではないことを明記した脚注6が追加された。脚注5におけるASCO抄録の参考文献がNEJM1月の刊行版に更新された。

結腸癌ガイドライン2008年第4版から2009年第1版への変更の要約は以下の通りである：

COL-3

- T3、N0、M0（高リスクの特徴なし）に対して推奨される補助療法の選択肢から、5-FU/ロイコポリン/オキサリプラチンが削除された。
- 新たなサバイバーシップの原則の節にリンクが追加された（COL-G）。

COL-4

- 新たなサバイバーシップの原則の節にリンクが追加された（COL-G）。

COL-5

- 精査の項目に、肝胆道切除および肺転移切除の経験を積んだ外科医を含む集学的チームによる評価が追加された。
- MRIに対する推奨が削除され、造影CTが不適切な場合にのみMRIを考慮すべきであると記載した脚注「t」が追加された。
- 切除不能病変は、「潜在的に（切除可能に）変更可能」と「変更不可能」を含むものとして定義された。これらのカテゴリに関する追加のガイダンスおよび記述が手術の原則の節（COL-B 2 of 3）に追加された。

COL-6

- 切除可能な転移に対して以下の初回治療の選択肢が追加された：FOLFOXまたはFOLFIRIまたはCapeOX ± セツキシマブ（KRAS野生型遺伝子のみ）。
- 術前補助化学療法について「2～3カ月」という説明が追加された。
- 肝動注療法の推奨がアルゴリズム本文から脚注「x」に移動された。

COL-7

- 切除不能な転移に対して以下の初回治療の選択肢が追加された：FOLFOXまたはFOLFIRIまたはCapeOX ± セツキシマブ（KRAS野生型遺伝子のみ）。
- FOLFOXIRIレジメンが初回治療の選択肢にカテゴリ2Bとして追加された。
- 「切除可能状態への変更に関する2ヵ月毎の再評価の推奨」が初回治療の後に追加された。
- 肝動注療法の推奨がアルゴリズム本文から脚注「x」に移動された。

COL-9

- KRAS遺伝子検査の推奨および病理学的レビューの原則の節への参照に関して、脚注「z」が追加された。

COL-10

- 「切除可能状態への変更に関する2ヵ月毎の再評価の推奨」が初回治療の後に追加された。
- KRAS遺伝子検査の推奨および病理学的レビューの原則の節への参照に関して、脚注「z」が追加された。
- 肝動注療法の推奨がアルゴリズム本文から脚注「x」に移動された。
- 治療法の選択肢として経過観察が、脚注からアルゴリズム本文の初回治療の後に移動された。
- 治療は最長6ヵ月間と考えるべきであると明記した新たな脚注「aa」が追加された。

COL-11

- 術前補助化学療法について「2～3カ月」という説明が追加された。
- 肝動注療法の推奨がアルゴリズム本文から脚注「x」に移動された。
- 治療法の選択肢として経過観察が、脚注からアルゴリズム本文の初回治療の後に移動された。
- 治療は最長6ヵ月間と考えるべきであると明記した新たな脚注「aa」が追加された。

つづく

ガイドライン更新の要約

結腸癌ガイドライン2008年第4版から2009年第1版への変更の要約は以下の通りである：

COL-A 3 of 4

- KRAS遺伝子変異検査および結果の使用について追加の定義および指示を提供するために、KRAS遺伝子変異検査の項目が追加された。

COL-A 4 of 4

- KRAS情報を裏付けるために参考文献34-36が追加された。

COL-B 2 of 3

肝 - 以下の箇条書きの項目がページに追加された：

- 切除可能な転移巣および原発巣を有する患者は、両方の部位を根治目的で切除されるべきである。これらの病変は肝切除または結腸切除の複雑性、併存疾患、術野、および外科医の技術に応じて、一期的手術または分割的方法で切除可能とする。
- 残存肝容量が不十分となるために最適な肝転移の切除ができない場合には、術前門脈塞栓術または分割的肝切除を利用する方法を考慮する。
- 一部の施設では、化学療法に抵抗性/不応性であり、明らかな全身性の広がりを認めず、主に肝転移を認める選択された患者に対して、肝動脈塞栓術を使用している（カテゴリー3）。
- 原体外照射療法は、患者に症状がないか、臨床試験の設定でない場合は使用すべきでない。

肺 - 以下の箇条書きの項目がページに追加された：

- 切除不能であるが完全なアブレーションが可能な場合はアブレーションを考慮してもよい。
- 切除可能な同時性転移を有する患者は、同時あるいは分割的方法により切除できる。

新規の項目 - 切除可能な病変への変更についての評価に関する推奨の
新規項目が追加された。

COL-B 3 of 3

- COL-B 2 of 3の推奨を裏付けるために参考文献6、10～13、および28～31が追加された。

COL-C 1 of 6

- 治療が適した患者 - 一次治療として以下の選択肢が追加された：
FOLFOXまたはFOLFIRIまたはCapeOX ± セツキシマブ（KRAS野生型遺伝子のみ）、FOLFOXIRI（カテゴリー2Bに指定）。
- FOLFOXIRIの後に増悪した患者に対する治療法の選択肢として、5-FU/ロイコポリン + ベバシズマブが追加された。5-FU/ロイコポリン + ベバシズマブで増悪した場合に推奨される治療法の選択肢はセツキシマブまたはパニツムマブである。

COL-C 2 of 6

- 強力な治療法が適さない患者に対する治療の選択肢として、セツキシマブが追加された（カテゴリー2B指定）。

COL-C 3 of 6

- 脚注5がページに追加された：複数の生物学的製剤を含む併用療法は推奨されない。
- 脚注10がページに追加された：FOLFOXIRIへの生物学的製剤の追加に関してはデータが不十分である。

COL-F

以下の箇条書きの項目が修正された：

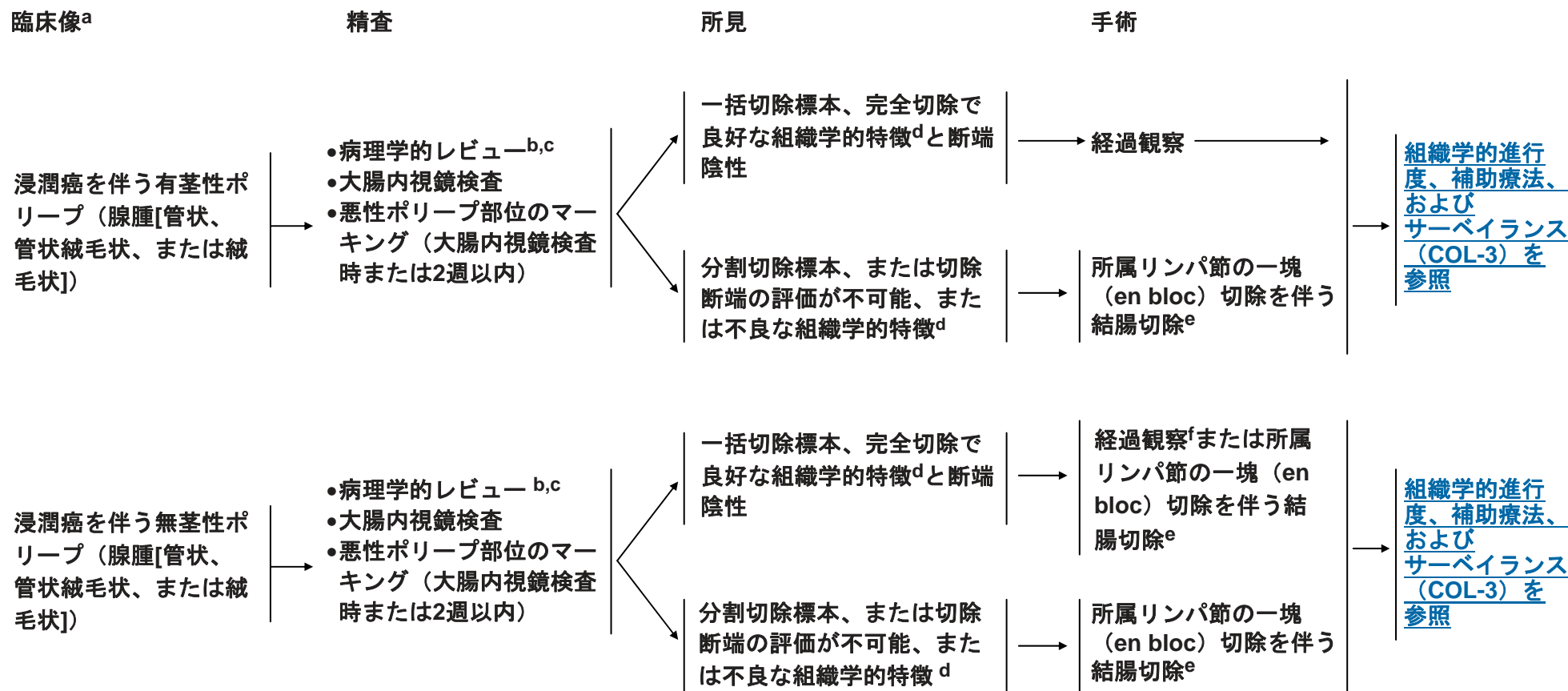
- 強度変調放射線療法（IMRT）またはトモセラピーは、臨床試験の設定でのみ使用すべきである。

最後の2つの箇条書きの項目がページに追加された：

- 一部の施設では、化学療法に抵抗性/不応性であり、明らかな全身性の広がりを認めず、主に肝転移を認める選択された患者に対して、肝動脈塞栓術を使用している（カテゴリー3）。
- 原体外照射療法は、患者に症状がないか、臨床試験の設定でない場合は使用すべきでない。

COL-G

- 本ガイドラインの新規の節としてサバイバーシップの原則が追加された。



^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)、家族性大腸腺腫症 (FAP)、およびattenuated FAPが疑われる患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照。

^b 浸潤癌 (pT1) の存在を確認する。pTisは転移能をもたない。

^c 分子マーカーが治療の決定 (予測マーカー) および予後に有用であるかどうかは確立されていない。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

^d [病理学的レビューの原則 \(COL-A\)](#) - 内視鏡的に切除された悪性ポリープを参照。

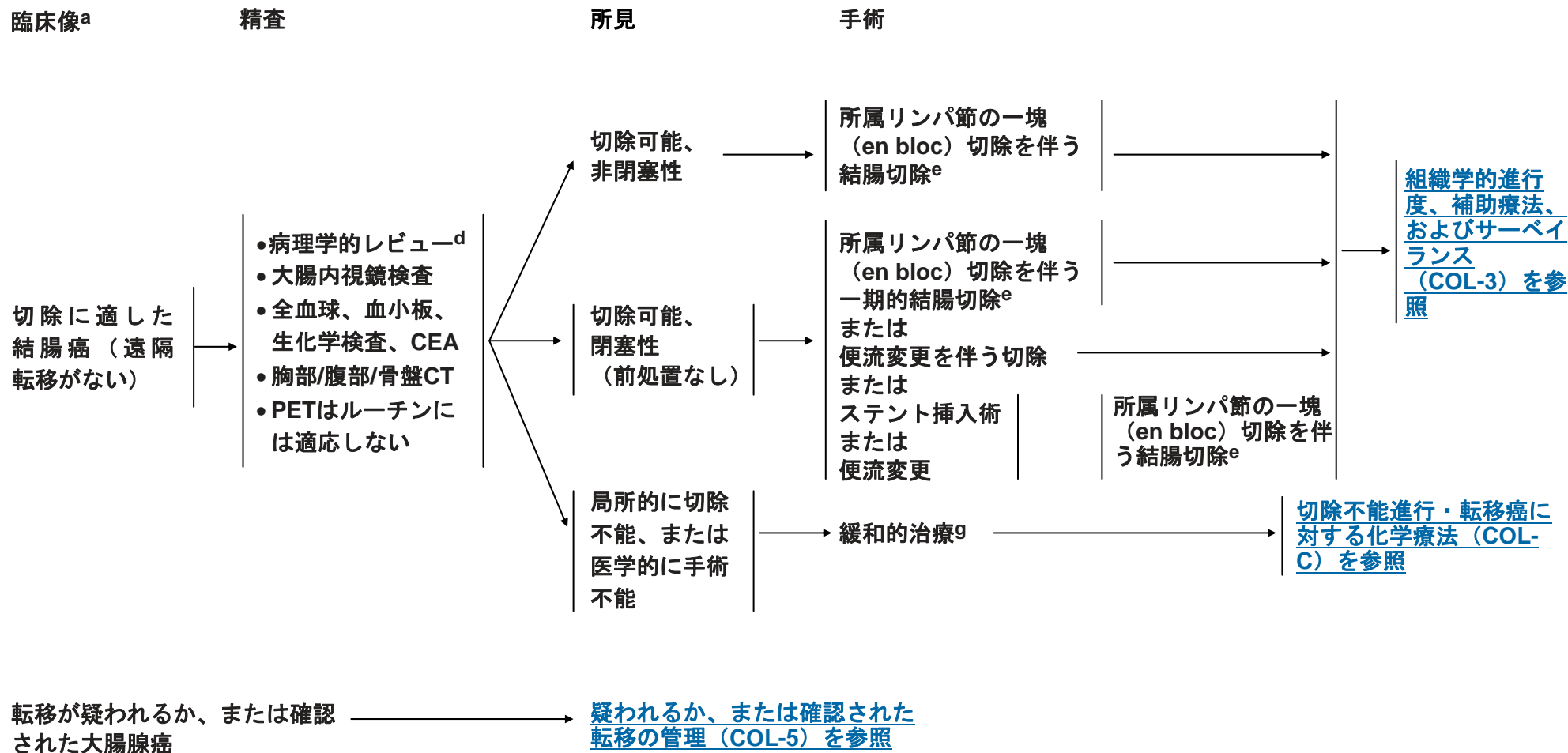
^e [手術の原則 \(COL-B 1 of 3\)](#) を参照。

^f リンパ節転移のリスクが10~15%であることを理解した上で、経過観察が考慮されることがある。Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1991;34(4):323-8.

[その他の臨床像 \(目次\) に戻る](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

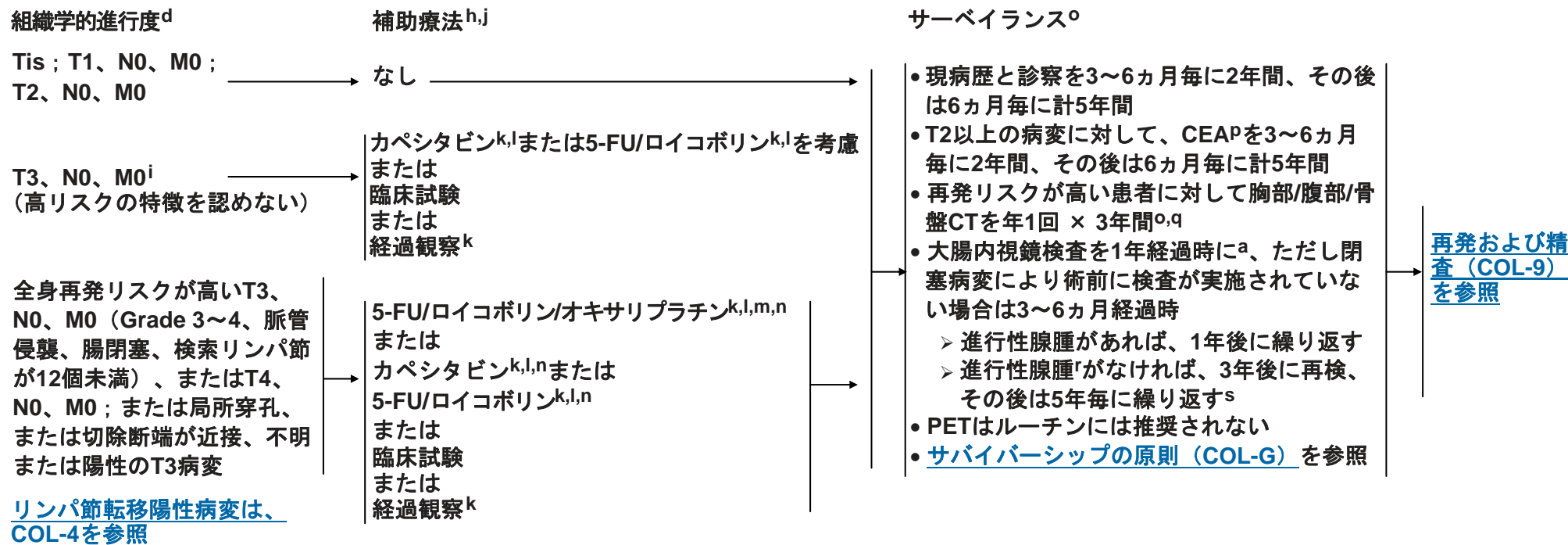
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)、家族性大腸腺腫症 (FAP)、およびattenuated FAPが疑われる患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照。
^d [病理学的レビューの原則 \(COL-A\)](#) - 切除に適した結腸癌、組織学的進行度、およびリンパ節の評価を参照。
^e [手術の原則 \(COL-B 1 of 3\)](#) を参照。
^g 緩和的治療には、制御不能な出血に対するRT、閉塞に対するstent挿入術、支持療法が含まれる。

[その他の臨床像 \(目次\) に戻る](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。
 臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)、家族性大腸腺腫症 (FAP)、およびattenuated FAPが疑われる患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照。

^d [病理学的レビューの原則 \(COL-A\)](#) - 組織学的進行度を参照。

^h Stage IIに対する補助療法を支持するデータは存在しないが、特定の高リスクStage IIの患者 (脈管侵襲、低分化な組織型、不十分なリンパ節サンプリング) はよりリスクが高いと考えられ、化学療法を考慮する必要があるだろう。

ⁱ N0と考えられるが、検査されたリンパ節が12個未満の患者は、進行度の評価が適切とはいえず、高リスク集団として考えるべきである。[病理学的レビューの原則 \(COL-A\)](#) - リンパ節の評価を参照。

^j 補助療法を決定するための分子マーカーの使用を推奨するデータは不十分である。

^k [Stage IIIに対するリスク評価の原則 \(COL-D\)](#) を参照。

^l [補助療法の原則 \(COL-E\)](#) を参照。

^m 治療法の選択肢には、FOLFOX (5-FU持続静注、ロイコボリン、オキサリプラチン) またはFLOX (5-FU急速静注、ロイコボリン、オキサリプラチン) がある。研究間で比較したところ、Grade 3~4の下痢はFOLFOXよりもFLOXでかなり高頻度である。

ⁿ 固定している臓器に穿通しているT4病変にはRTを考慮する。[放射線療法の原則 \(COL-F\)](#) を参照。

^o Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519.

^p 患者が更なる治療の潜在的な候補である場合。

^q CTは再発リスクが高い患者 (例、腫瘍による脈管侵襲、または低分化な腫瘍) に有用であろう。

^r 絨毛状ポリープ、1 cm超のポリープ、または高異型度。

^s Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130:1865-71.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

組織学的進行度^d補助療法^jサーベイランス^o

T1-3、N1-2、M0
またはT4、N1-2、M0

5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン（カテゴリー1）^{l,m,n}
または
カペシタピン^{l,n}
または
5-FU/ロイコボリン^{l,n}

- 現病歴と診察を3~6カ月毎に2年間、その後は6カ月毎に計5年間
- T2以上の病変に対して、CEA^pを3~6カ月毎に2年間、その後は6カ月毎に計5年間
- 再発リスクが高い患者に対して胸部/腹部/骨盤CTを年1回 × 3年間^{o,q}
- 大腸内視鏡検査を1年経過時に^a、ただし閉塞病変により術前に検査が実施されていない場合は3~6カ月経過時
 - 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
 - 進行性腺腫^rがなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^s
- PETはルーチンには推奨されない
- サバイバーシップの原則（COL-G）を参照

再発および精査（COL-9）
を参照

^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）、家族性大腸腺腫症（FAP）、およびattenuated FAPが疑われる患者は、NCCN大腸癌スクリーニングガイドラインを参照。

^d 病理学的レビューの原則（COL-A） - 組織学的進行度を参照。

^j 補助療法を決定するための分子マーカーの使用を推奨するデータは不十分である。

^l 補助療法の原則（COL-E）を参照。

^m 治療法の選択肢には、FOLFOX（5-FU持続静注、ロイコボリン、オキサリプラチン）またはFLOX（5-FU急速静注、ロイコボリン、オキサリプラチン）がある。研究間で比較したところ、Grade 3~4の下痢はFOLFOXよりもFLOXでかなり高頻度である。

ⁿ 固定している臓器に穿通しているT4病変にはRTを考慮する。放射線療法の原則（COL-F）を参照。

^o Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519.

^p 患者が更なる治療の潜在的な候補である場合。

^q CTは再発リスクが高い患者（例、腫瘍による脈管侵襲、または低分化な腫瘍）に有用であろう。

^r 絨毛状ポリープ、1cm超のポリープ、または高異型度。

^s Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130:1865-71.

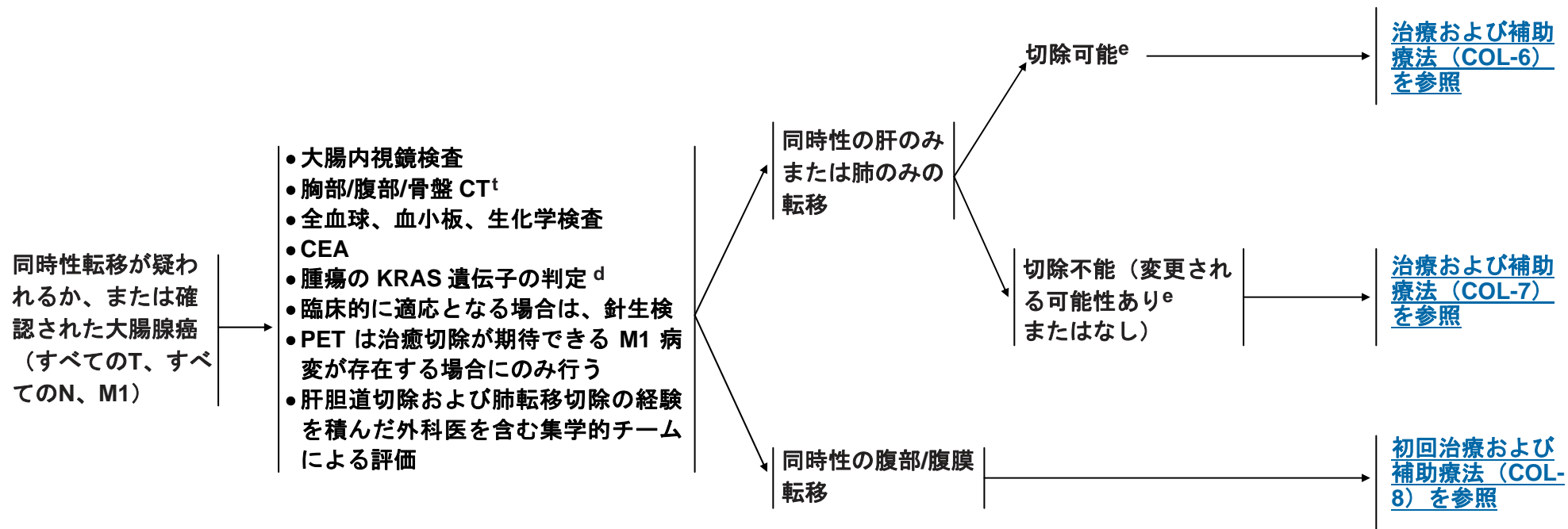
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像

精査

所見



^d 病理学的レビューの原則 (COL-A 3 of 4) - KRAS遺伝子変異検査を参照。

^e 手術の原則 (COL-B 2 of 3) を参照。

^t CTには造影剤を用いるべきである。CTが不適当な場合は造影剤を用いたMRIを考慮する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

治療

切除可能な^e同時性の肝のみまたは肺のみの転移

結腸切除と同時または分割的な肝または肺切除

または

術前補助療法（2～3カ月間）

FOLFIRIまたはFOLFOXまたはCapeOX^u ± ベバシズマブ^v

または

FOLFIRIまたはFOLFOXまたはCapeOX^u ± セツキシマブ

（KRAS野生型遺伝子のみ）^dその後、転移巣の切除と同時

または分割的結腸切除

または

結腸切除、その後の化学療法（2～3カ月）FOLFIRIまたは

FOLFOXまたはCapeOX^u ± ベバシズマブ^vまたはFOLFIRI

またはFOLFOXまたはCapeOX^u ± セツキシマブ（KRAS

野生型遺伝子のみ）^dおよび転移巣の分割切除

補助療法

（切除された転移巣）

（6カ月の周術期治療が望ましい）

切除不能癌に対する有効な
化学療法レジメン（**切除不能
進行・転移癌に対する化学療
法（COL-C）を参照**）^{w,x}

（カテゴリー2B）

または

術前補助療法を受けた患者
には、経過観察または短期
の化学療法を考慮

サーベイランス

Stage IVで無再発の場合：

- CEAを3カ月毎 × 2年間、その後6カ月毎 × 3～5年間
- 胸部/腹部/骨盤CTを3～6カ月毎 × 2年間、その後6～12カ月毎に最長で計5年間
- 大腸内視鏡検査を1年経過時に^a、ただし閉塞病変により術前に検査が実施されていない場合は3～6カ月経過時
 - 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
 - 進行性腺腫^rがなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^s

再発
(COL-9を
参照)

^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）、家族性大腸腺腫症（FAP）、およびattenuated FAPが疑われる患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照。

^d [病理学的レビューの原則（COL-A 3 of 4）](#) - KRAS遺伝子変異検査を参照。

^e [手術の原則（COL-B 2 of 3）](#)を参照。

^r 絨毛状ポリープ、1 cm超のポリープ、または高異型度。

^s Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130(6):1865-71.

^u このレジメンに対する安全性および有効性のデータの大部分は、カペシタピンを開始用量1,000mg/m² 1日2回14日間の用量で投与し、21日毎に繰り返す療法が標準であるヨーロッパで展開されたものである。北米の患者はヨーロッパの患者よりもカペシタピン（他のフルオロピリミジンも同様）による強い毒性を経験する可能性があり、カペシタピンをより低用量とする必要があることをエビデンスが示唆している。より低い開始用量のカペシタピンでのCapeOxの相対的効果は、大規模ランダム化試験で確認されていない。

^v 5-FUベースのレジメンとの併用において、術前または術後のベバシズマブ投与の安全性は十分には評価されていない。ベバシズマブの最終投与と待機的手術との間隔は少なくとも6週間は空け、術後少なくとも6～8週間経過してからベバシズマブを再開すべきである。特に65歳以上では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。ベバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある。

^w 肝動注療法 ± 5-FU/ロイコボリンの全身投与（カテゴリー2B）も、この手技に関する腫瘍外科および腫瘍内科の両分野に経験を有する施設では、選択肢の1つである。

^x この設定においては、FOLFOXIRIは推奨されない。

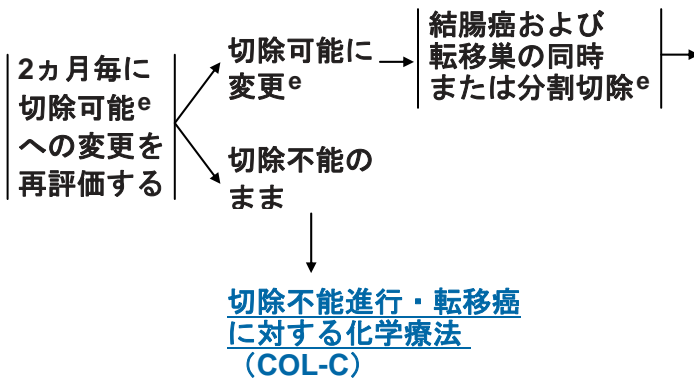
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

治療

切除不能な同時性の肝のみまたは肺のみの転移

- 全身療法（FOLFIRIまたはFOLFOXまたはCapeOX^u±ベバシズマブ^vまたはFOLFIRIまたはFOLFOXまたはCapeOX^u±セツキシマブ[KRAS野生型遺伝子のみ]^dまたはFOLFOXIRI [カテゴリー2B]）
- 閉塞または著しい出血の切迫したリスクがある場合にのみ結腸切除^eを考慮



補助療法（6カ月間の術期治療が望ましい）

切除不能癌に対する有効な化学療法レジメン（切除不能進行・転移癌に対する化学療法 (COL-C) を参照）^w（カテゴリー2B）または術前補助療法を受けた患者には、経過観察または短期の化学療法を考慮

サーベイランス

Stage IVで無再発の場合

- CEAを3ヵ月毎×2年間、その後6ヵ月毎×3～5年間
- 胸部/腹部/骨盤CTを3～6ヵ月毎×2年間、その後6～12ヵ月毎に最長で計5年間
- 大腸内視鏡検査を1年経過時に^a、ただし閉塞病変により術前に検査が実施されていない場合は3～6ヵ月経過時
 - 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
 - 進行性腺腫^rがなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^s

再発（COL-9 を参照）

^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）、家族性大腸腺腫症（FAP）、およびattenuated FAPが疑われる患者は、NCCN大腸癌スクリーニングガイドラインを参照。

^d 病理学的レビューの原則 (COL-A 3 of 4) - KRAS遺伝子変異検査を参照。

^e 手術の原則 (COL-B 2 of 3) を参照。

^r 絨毛状ポリープ、1 cm超のポリープ、または高異型度。

^s Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130(6):1865-71.

^u このレジメンに対する安全性および有効性のデータの大部分は、カペシタビンを開始用量1,000 mg/m² 1日2回14日間の用量で投与し、21日毎に繰り返す療法が標準であるヨーロッパで展開されたものである。北米の患者はヨーロッパの患者よりもカペシタビン（他のフルオロピリミジンも同様）による強い毒性を経験する可能性があり、カペシタビンをより低用量とする必要があることをエビデンスが示唆している。より低い開始用量のカペシタビンでのCapeOxの相対的効果は、大規模ランダム化試験で確認されていない。

^v 5-FUベースのレジメンとの併用において、術前または術後のベバシズマブ投与の安全性は十分には評価されていない。ベバシズマブの最終投与と待機的手術との間隔は少なくとも6週間は空け、術後少なくとも6～8週間経過してからベバシズマブを再開すべきである。特に65歳以上では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。ベバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある。

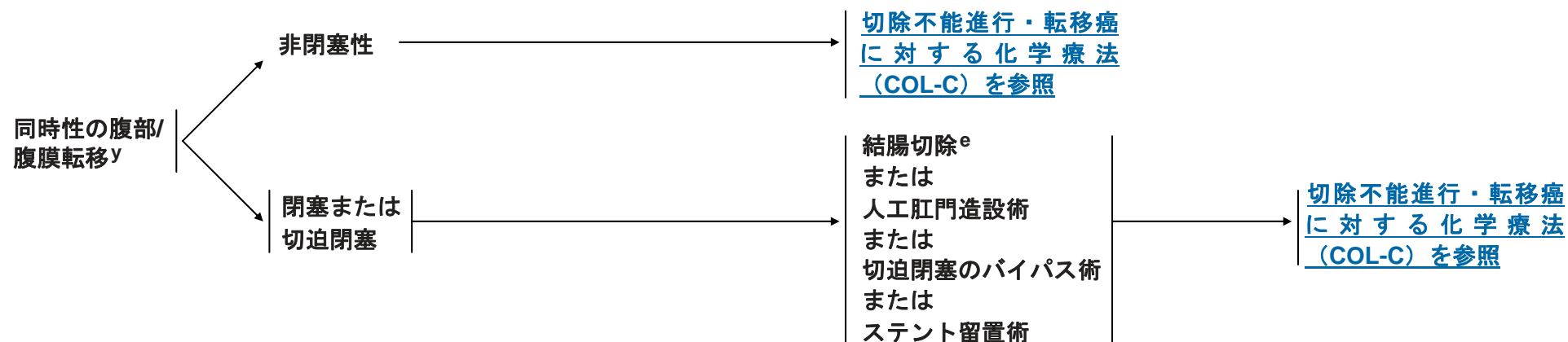
^w 肝動注療法 ± 5-FU/ロイコボリンの全身投与（カテゴリー2B）も、この手技に関する腫瘍外科および腫瘍内科の両分野に経験を有する施設では、選択肢の1つである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

所見

初回治療



^e [手術の原則 \(COL-B 2 of 3\) を参照。](#)

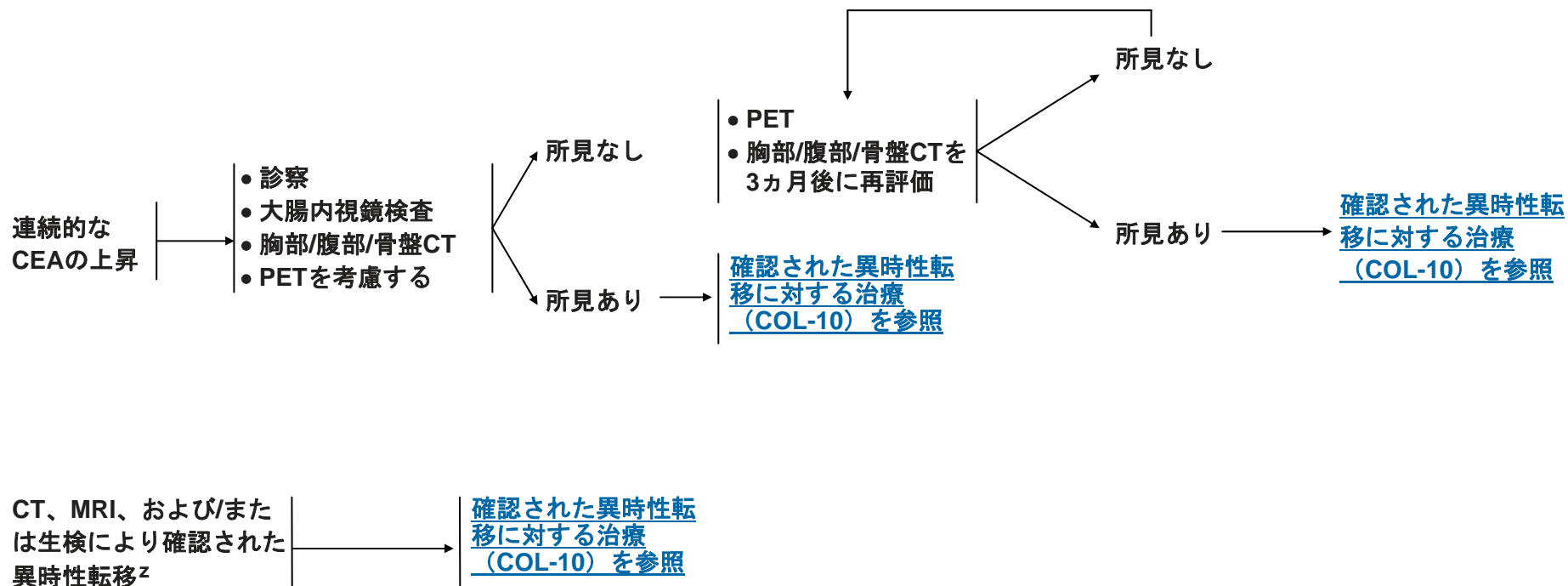
^γ 積極的な腫瘍減量手術および/または腹腔内化学療法は臨床試験の設定以外では推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発

精査

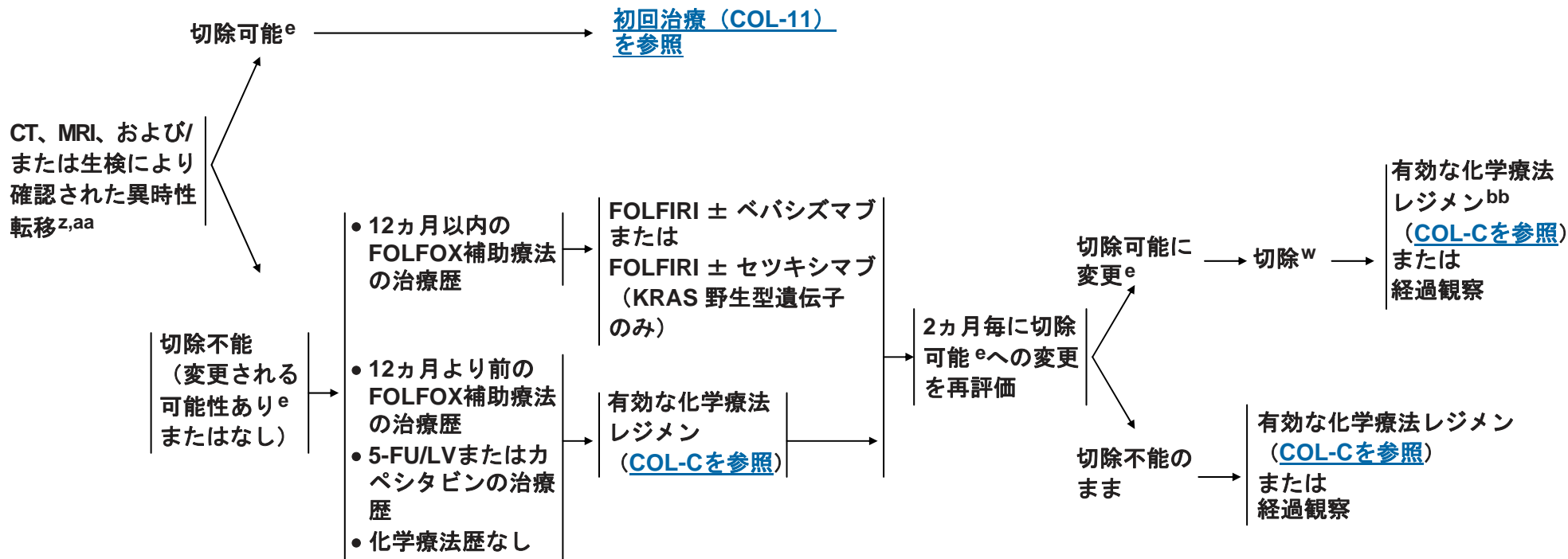


²腫瘍のKRAS遺伝子の判定。病学的レビューの原則 (COL-A 3 of 4) - KRAS遺伝子変異検査を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回治療



^e手術の原則 ([COL-B 2 of 3](#)) を参照。

^w肝動注療法 ± 5-FU/ロイコボリンの全身投与 (カテゴリー2B) も、この手技に関する腫瘍外科および腫瘍内科の両分野に経験を有する施設では、選択肢の1つである。

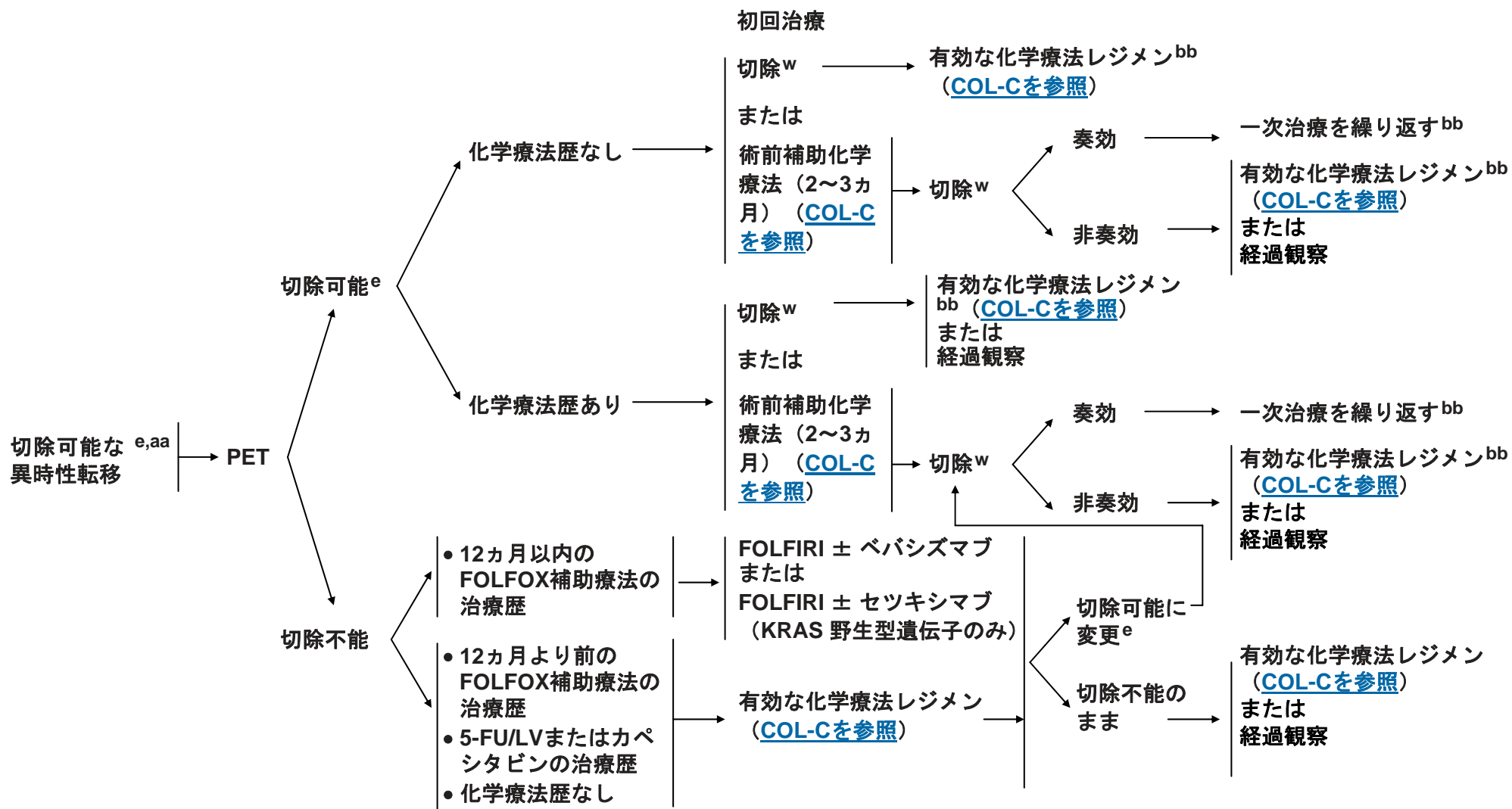
^z腫瘍のKRAS遺伝子の判定。 [病理学的レビューの原則 \(COL-A 3 of 4\)](#) - KRAS遺伝子変異検査を参照。

^{aa}患者は、切除可能な症例に対する外科的評価を含めて集学的チームによる評価を受けるべきである。

^{bb}周術期治療の総期間は最長6ヵ月間と考えるべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^e 手術の原則 (COL-B 2 of 3) を参照。

^w 肝動注療法 ± 5-FU/ロイコボリンの全身投与 (カテゴリー2B) も、この手技に関する腫瘍外科および腫瘍内科の両分野に経験を有する施設では、選択肢の1つである。

^{aa} 患者は、切除可能な症例に対する外科的評価を含めて集学的チームによる評価を受けるべきである。

^{bb} 周術期治療の総期間は最長6ヵ月間と考えるべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的レビューの原則 (1 of 4)

内視鏡的に切除された悪性ポリープ

- 悪性ポリープは粘膜筋板を貫通して粘膜下層に浸潤した癌を有するポリープ (pT1) として定義される。pTIS は「悪性ポリープ」とはみなされない。
- 良好な組織学的特徴：Grade 1 または 2、脈管侵襲を認めないことおよび切除断端陰性。切除断端陽性となる条件の定義に関するコンセンサスは得られていない。断端陽性は、1) 腫瘍が切離端から 1mm 未満に存在、2) 腫瘍が切離端から 2mm 未満に存在、3) 焼灼範囲内の腫瘍細胞の存在と定義されている。¹⁻⁴
- 不良な組織学的特徴：Grade 3 または 4、または脈管侵襲が陽性、もしくは「断端陽性」。前述の断端陽性の定義を参照。
- 無茎性の悪性大腸ポリープが内視鏡的切除で治療できるかどうかに関しては、見解の一致をみていない。文献的には、内視鏡的に切除された無茎性の悪性ポリープは、有茎性の悪性ポリープと比較して有害な結果（残存病変、再発、死亡、血行性転移、ただしリンパ節転移は含まない）の頻度が有意に高いようである。しかしながら、データを綿密に見ると、肉眼形態自体は有害な結果の重要な因子ではなく、Grade I または II、切除断端陰性で、脈管侵襲を認めない無茎性の悪性ポリープは、内視鏡的切除術により治療が成功し得る。³⁻⁷

切除に適した結腸癌

- 原発性の結腸悪性新生物の組織学的確認

組織学的進行度

- 以下のパラメーターが報告されるべきである。
 - 癌の分化度
 - 深達度 (T)
 - 評価したリンパ節の数および転移陽性のリンパ節数 (N)
 - 口側切離端、肛門側切離端、および外科的剥離面周囲（垂直断端）への癌浸潤の状態。⁸⁻⁹ [進行度分類 \(ST-1\) を参照](#)

[COL-A 2 of 4のリンパ節の評価および
センチネルリンパ節を参照](#)

[COL-A 3 of 4のKRAS遺伝子変異
検査を参照](#)

[COL-A 4 of 4の脚注を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的レビューの原則 (2 of 4)

リンパ節の評価

- AJCC およびアメリカ病理医協会は、Stagell の大腸癌であることを正確に診断するために、最低でも 12 個のリンパ節を検査することを推奨している。⁸⁻¹⁰ Stagell と正確に同定するために評価すべき最低限のリンパ節の数については、文献学的にも統一した見解はない。最低限のリンパ節の数は、文献によって、>7 個、>9 個、>13 個、>20 個、>30 個と報告されている。¹¹⁻¹⁹ リンパ節の摘出数は、患者の年齢、性別、腫瘍の分化度および腫瘍の部位によって異なる可能性がある。¹² Stagell (pN0) の結腸癌の場合、12 個未満のリンパ節しか確認されなかった場合、病理医は再度標本の評価を行い、可能性のあるリンパ節の組織を追加して提出すべきである。それでも 12 個に満たなかった場合、リンパ節同定のための入念な検索がなされたことを報告書に付記すべきである。病理医は、なるべく多くのリンパ節を採取するよう努めるべきである。転移陰性リンパ節の数は、Stage IIIB および Stage IIIC 結腸癌患者の独立した予後因子であることが示されている。²⁰

センチネルリンパ節および免疫組織化学による微小転移の検出

- センチネルリンパ節の検査により、転移癌の存在を検出するための組織学的および/または免疫組織化学的な入念な調査が可能になる。複数の H & E 染色切片を用いる方法や免疫組織化学 (IHC) を用いてサイトケラチン陽性細胞を検出する方法が報告されている。現在までの研究は有望と思われるが、「真の転移癌」をなすものの定義における一貫性はない。真の微小転移 (大きさが 0.2 mm を超え 2 mm 未満の腫瘍の凝集) とは反対に、遊離腫瘍細胞 (ITC) が微小転移病変と考えられている場合に混乱が生じる。IHC 単独による単一細胞の検出の意義については議論の余地がある。ITC を微小転移と考えている研究もあるが、「コンセンサス」では微小転移とは別に扱うよう推奨している。²¹⁻²⁵ AJCC Cancer Staging Manual 第 6 版²⁶ では、0.2 mm 未満の「腫瘍クラスター」は遊離腫瘍細胞 (pN0) であり、転移癌とはされないが、これに対する異議もある。一部の研究者らは、病巣の大きさは転移癌の診断基準にならないと考えている。彼らの考えでは、発育のエビデンス (例、腺分化、洞拡張、または間質反応) を示す腫瘍病巣は大きさに関係なく、リンパ節転移と診断すべきとしている。²⁷ Hermanek ら²⁸ は、遊離腫瘍細胞を単一の腫瘍細胞または小さなクラスター (決して 2、3 の細胞の集塊以上のものでない) であり、類洞外間質増殖または反応の所見を伴わず、脈管 (リンパ管) 壁との接触または浸潤がないものと定義すべきであると提唱した。
- 一部の研究では、Stage II (N0) 結腸癌 (H & E 染色により定義される) においてサイトケラチン陽性細胞が IHC によって検出された場合、より不良な予後となることが示されているが、他の研究では、この生存の差を示すことができていない。これらの研究では、ITC は微小転移とみなされていた。²⁹⁻³³
- 現在のところ、センチネルリンパ節の利用および IHC 単独による癌細胞の検出は試験的なものとみなすべきであり、結果を実臨床での治療選択に使用する際には注意が必要である。^{21-25、29-33}

[COL-A 1 of 4の悪性ポリープ、切除に適した結腸癌、および組織学的進行度を参照](#)

[COL-A 3 of 4のKRAS遺伝子変異検査を参照](#)

[COL-A 4 of 4の脚注を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的レビューの原則 (3 of 4)

KRAS 遺伝子変異検査

- KRAS 遺伝子のコード領域のエクソン 2 におけるコドン 12 および 13 の突然変異は、epidermal growth factor receptor(EGFR)を標的とした抗体を用いる治療法への反応の欠如を予測させる。^{34,35}
- コドン 12 および 13 の突然変異の検査は、1988 年の臨床検査施設改善法 (CLIA-88) に基づき、高度な (分子病理学的) 臨床検査を実施する資格を受けた研究所でのみ実施すべきである。推奨されている特定の方法はない (配列決定、ハイブリダイゼーションなど)。
- この検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織で実施できる。KRAS 変異は原発性大腸癌とその転移巣のどちらの標本でもタイプが類似していることが報告されており、検査は原発巣と転移巣のいずれに対しても実施可能である。³⁶

[COL-A 4 of 4の脚注を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的レビューの原則 (4 of 4)

参考文献

- ¹Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807.
- ²Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
- ³Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- ⁴Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- ⁵Morzer BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-444.
- ⁶Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
- ⁷Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- ⁸Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- ⁹Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- ¹⁰Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for pN0. *Cancer* 2001;92(2):452.
- ¹¹Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- ¹²Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- ¹³Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
- ¹⁴Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanda MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- ¹⁵Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- ¹⁶Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ¹⁷Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10:213-218.
- ¹⁸Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- ¹⁹Scott KWM and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- ²⁰Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-3575.
- ²¹Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679.
- ²²Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004;31:374-81.
- ²³Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-330.
- ²⁴Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763.
- ²⁵Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-630.
- ²⁶AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Greene FL, Page D, Balch C, et al (editors) Springer, New York, 2002:227.
- ²⁷Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- ²⁸Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- ²⁹Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241.
- ³⁰Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304.
- ³¹Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002;8: 759-767.
- ³²Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998;41:1244-1249.
- ³³Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994;73:563-9.
- ³⁴Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
- ³⁵Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.
- ³⁶Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (1 of 3)

結腸切除

●リンパ節郭清

- 栄養血管の起始にあるリンパ節を病理学的検査のために同定すべきである。
- 切除領域外の疑わしいと考えられるリンパ節は、生検を実施するか切除すべきである。
- 遺残する転移陽性のリンパ節は不完全切除 (R2) を示す。
- Stage II (T3-4, N0) 結腸癌と確証するには、最低 12 個のリンパ節の検索が必要である。
- Stage III でさえ、リンパ節の数は生存と相関する。¹

●腹腔鏡補助下結腸切除は、以下の基準に基づいて考慮される：²

- 腹腔鏡補助下大腸手術の実施経験を積んだ外科医。^{3,4}
- 直腸に病変を認めず、手術不能となるような腹腔内癒着がない。
- 局所進行癌または転移巣が存在しない。
- 癌による急性腸閉塞または穿孔が示されていない。
- 徹底的な腹部探索が必要である。⁵
- 小さな病変の術前のマーキングを考慮する。

●既知の HNPCC キャリアである患者の管理

- 結腸癌の強い家族歴を有するか、若年 (50 歳未満) の患者には、より広範囲の結腸切除を考慮する。[NCCN大腸癌スクリーニングガイドラインを参照](#)

●治療とみなすには、完全切除が必要である。

[COL-B 2 of 3の転移巣の切除可能性に関する基準
および外科的な局所療法を参照](#)

[COL-B 3 of 3の脚注を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (2 of 3)

転移巣の切除可能性に関する基準および外科的な局所療法

肝

- 解剖学的根拠および病変の広がりに基づいて完全切除が可能でなければならず、適切な肝機能の維持が必要である。⁶
- 治癒のためには原発巣の切除が必要である (R0)。切除不能な肝外病変が存在してはならない。⁷⁻¹⁰ 減量切除 (R0 が得られない切除) は推奨されない。⁶
- 切除可能な転移巣および原発巣を認める患者は、両方の部位を根治目的で切除されるべきである。これらの病変は肝切除または結腸切除の複雑性、併存疾患、術野、および外科医の技術に応じて、一期的手術または分割的方法で切除可能である。¹¹
- 残存肝容量が不十分となるために最適な肝転移の切除ができない場合には、術前門脈塞栓術¹² または分割的肝切除¹³ を利用する方法を考慮する。
- 肝切除は、大腸癌の切除可能な肝転移に対して選択すべき治療法である。¹⁴
- アブレーションは、単独治療としてまたは切除との併用を考慮しても良い。¹⁴
- 一部の施設では、化学療法抵抗性/不応性疾患であり、明らかな全身性の広がりを認めず、主に肝転移を認める選択された患者に対して、肝動脈塞栓術を使用している (カテゴリー3)。
- 原体外照射療法は、患者に症状がないか、臨床試験の設定でない場合は使用すべきでない。
- 選択された患者では再切除を考慮できる。¹⁵

肺

- 解剖学的位置および病変の広がりに基づいて適切な機能の維持を伴う完全切除が必要である。¹⁶⁻¹⁹
- 治癒のためには原発巣の切除が必要である (R0)。
- 切除可能な肺外転移は、肺切除の適応外基準とならない。²⁰⁻²³
- 選択された患者では再切除を考慮できる。²⁴
- 切除不能であるが完全なアブレーションが可能な場合はアブレーションを考慮してもよい。
- 切除可能な同時性転移を有する患者は、同時あるいは分割的方法により切除できる。

切除可能な病変への変更についての評価

- 当初切除不能と判断された患者において、術前化学療法の2ヵ月後、その後は2ヵ月毎に、切除に関する再評価を考慮すべきである。²⁵⁻²⁸
- 切除可能に変更となる可能性が高い病変は、限られた部位に分布し、当初より手術適応に変更となることが期待される病変である。
- 手術可能への変更を考慮する場合、すべての病変が切除可能になる必要がある。²⁹
- 手術可能への変更の可能性が高い患者には、奏効率の高い術前化学療法レジメンを考慮すべきである。³⁰

COL-B 3 of 3の脚注を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (3 of 3)

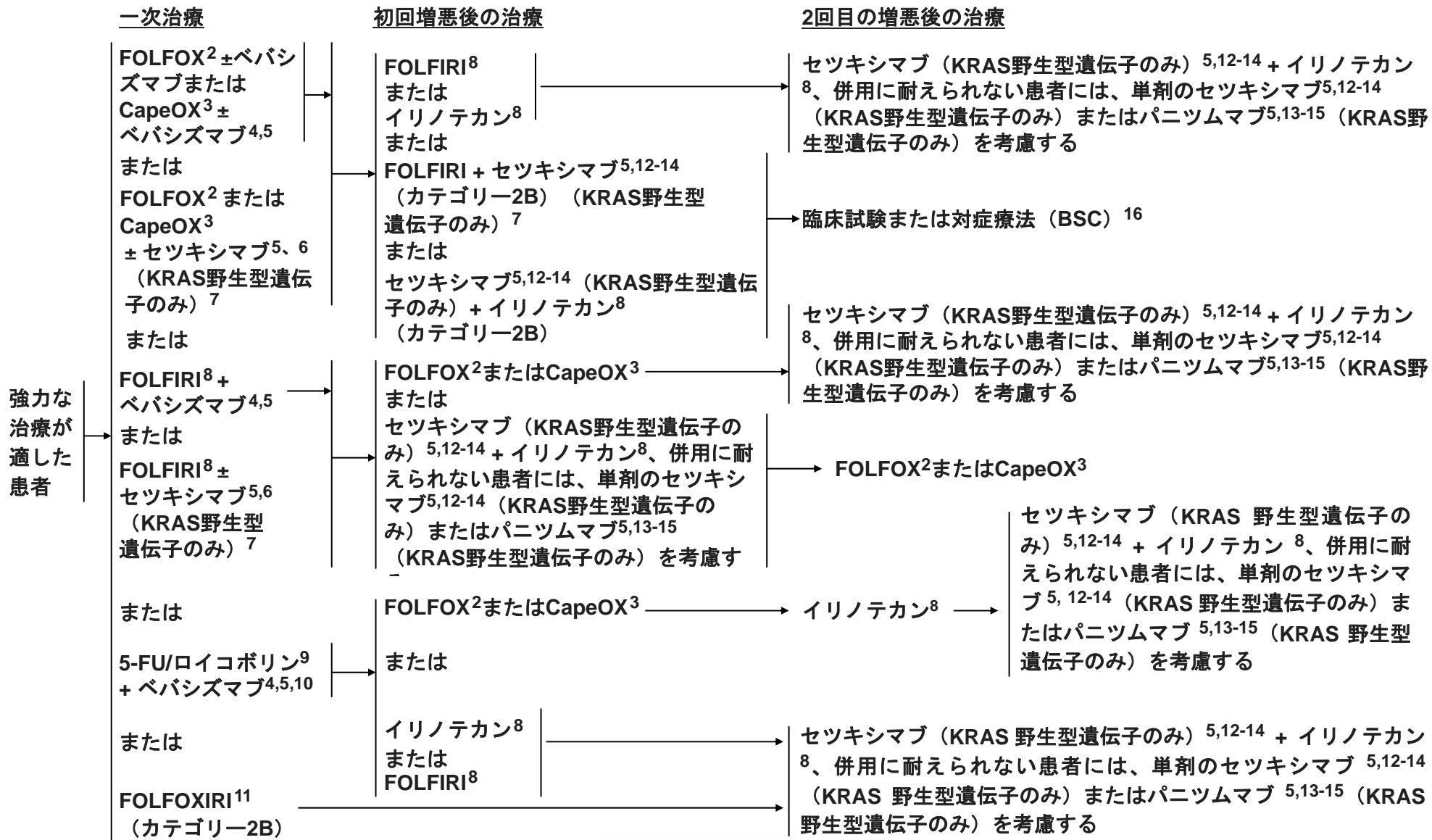
参考文献

- 1 LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- 2 The Clinical Outcomes of Surgical therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
- 3 Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
- 4 Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;51-56.
- 5 Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213.
- 6 Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1261-8.
- 7 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- 8 Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguot C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. *Int Surg* 1987;72:70-72.
- 9 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318; discussion 318-321.
- 10 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):759-66.
- 11 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3481-91.
- 12 Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):451-5.
- 13 Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Jul;16(3):525-36, viii.
- 14 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825; discussion 825-7.
- 15 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- 16 McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
- 17 Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-218; discussion 218-219.
- 18 Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-383.
- 19 Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuo H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- 20 Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:906-912.
- 21 Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- 22 Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- 23 Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:875-879.
- 24 Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
- 25 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
- 26 Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292.
- 27 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 May 1;24(13):2065-72.
- 28 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
- 29 Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
- 30 Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1284-92.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

治療の流れ - 切除不能進行・転移癌に対する化学療法：¹ (1 of 6)

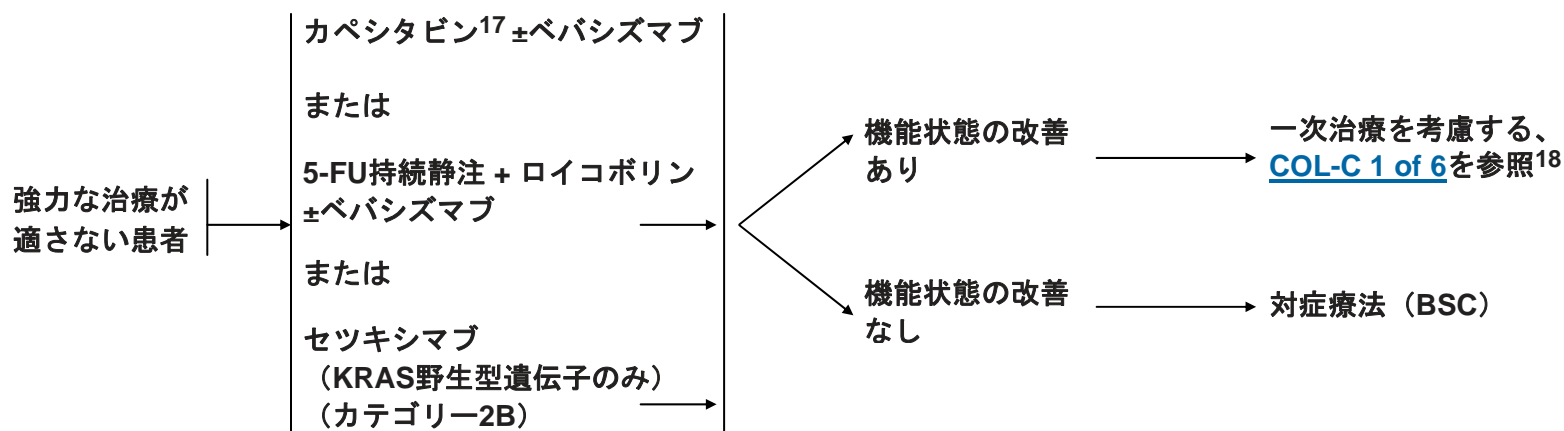


強力な治療が適さない患者の場合は、COL-C 2 of 6 を参照

COL-C 3 of 6の脚注を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

治療の流れ- 切除不能進行・転移癌に対する化学療法：¹ (2 of 6)一次治療[COL-C 3 of 6の脚注を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

切除不能進行・転移癌に対する化学療法 (3 of 6)

- 1 化学療法の参考文献については、[化学療法レジメンおよび参考文献 \(COL-C の4～6ページ\)](#)を参照。
- 2 治療3ヵ月後には (Grade 3を超える重大な神経毒性が発症する場合はより早期に) FOLFOXまたはCapeOXからのオキサリプラチン休止を強く考慮すべきであり、他の薬剤 (フルオロピリミジン + ベバシズマブ) は腫瘍の進行時まで維持する。病状進行ではなく、神経毒性のためにオキサリプラチンを以前に中止した場合、オキサリプラチンは再導入は可能である。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400.
- 3 このレジメンに対する安全性および有効性のデータの大部分は、1,000mg/m²を開始用量とし、1日2回14日間を21日毎に繰り返すカペシタビン療法が標準であるヨーロッパで得られたものである。北米の患者はヨーロッパの患者よりもカペシタビン (他のフルオロピリミジンも同様) による強い毒性を経験する可能性があり、より低用量のカペシタビンが必要である可能性がある。より低い開始用量のカペシタビンでのCapeOxの相対的効果は、大規模ランダム化試験で確認されていない。全身状態 (PS) が良好な患者には、1,000mg/m² 1日2回の用量が推奨される開始用量であり、初回サイクルでの毒性作用に対する綿密なモニタリングおよび必要に応じた用量調整を行う。
- 4 ベバシズマブを含む一次治療レジメンを実施中に増悪した場合、その後に、二次治療レジメンとともにベバシズマブを継続することを支持する前向き試験のデータは存在せず、増悪後のベバシズマブの継続は推奨されない。一次治療でベバシズマブが使用されていない場合、治療に対する禁忌がなければ、ベバシズマブ投与を考慮することが適切であろう。特に65歳以上では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。ベバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある。
- 5 抗がん剤、抗EGFR、および抗VEGFを含む併用療法は推奨されない。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin/bevacizumab +/- panitumumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer from a randomized, controlled trial (PACCE). 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 273. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360(6):563-572.
- 6 セツキシマブを一次治療として使用する場合は、二次治療またはその後の治療にセツキシマブやパニツムマブを使用すべきではない。
- 7 病理学的レビューの原則 (COL-A 3 of 4) - KRAS遺伝子変異検査を参照。
- 8 イリノテカン[®]は慎重に使用すべきであり、Gilbert病や血清ビリルビンが上昇している患者では低用量で使用すべきである。UGT1A1に対する市販の検査法が利用可能である。臨床実践における使用のためのガイドラインは確立されていない。
- 9 5-FU持続静注が望ましい。5-FU急速静注レジメンは、オキサリプラチンまたはイリノテカンとの併用レジメンとしては適さない。
- 10 オキサリプラチンまたはイリノテカンに耐えられない患者に対する治療法の選択肢。
- 11 FOLFOXIRIに追加する生物学的製剤に関するデータは十分でない。
- 12 セツキシマブはイリノテカンベースの治療法と併用するか、イリノテカンに耐えられない患者に対しては、単剤として用いる。
- 13 EGFR検査は適中率を実証されておらず、そのためルーチンのEGFR検査は推奨されない。EGFR検査結果に基づいて患者をセツキシマブやパニツムマブ療法の適応を決定すべきではない。
- 14 セツキシマブで臨床的有用性が得られない場合のその後のパニツムマブの使用や、パニツムマブで臨床的有用性が得られない場合のセツキシマブ使用を支持するデータは存在せず、理論的根拠もない。したがって、これらの薬剤の一方による治療が失敗した後、他方を使用することは推奨されない。
- 15 パニツムマブと化学療法の併用を支持するデータはない。
- 16 この設定においてカペシタビン、マイトマイシン、またはゲムシタビンの単剤または併用療法が有効であることは示されていない。
- 17 クレアチニンクリアランスが低下した患者ではカペシタビンの投与量の変更を考慮する。
- 18 フルオロピリミジンを含むレジメンが奏効しない場合に、それに替わるカペシタビン単剤治療には効果がないことが示されており、推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

切除不能進行・転移癌に対する化学療法 (4 of 6)

化学療法レジメン

FOLFOX

FOLFOX 4

オキサリプラチン 85 mg/m²を1日目に2時間かけて静注
ロイコボリン 200 mg/m²を1日目および2日目に2時間かけて静注
次いで、1日目および2日目に、5-FU 400 mg/m²を急速静注、その後、
600 mg/m²を22時間かけて持続静注
2週間毎に繰り返す¹

mFOLFOX 6

オキサリプラチン 85 mg/m²を1日目に2時間かけて静注
ロイコボリン^{*} 400 mg/m²を1日目に2時間かけて静注
5-FU 400 mg/m²を急速静注で1日目に、その後、1,200 mg/m²/日 x 2日
間（合計2,400 mg/m²を46~48時間かけて）[†]持続静注
2週間毎に繰り返す^{2,3}

CapeOX^{3,4}

1日目にオキサリプラチン130mg/m²、カペシタビン850~1,000[†]mg/m²
を1日2回、14日間
3週間毎に繰り返す

FOLFIRI^{5,6}

イリノテカン 180 mg/m²を1日目に30~120分かけて静注
ロイコボリン 200 mg/m²を、イリノテカンの時間に合わせて、1日目お
よび2日目に静注
次いで、1日目および2日目に、5-FU 400 mg/m²を急速静注、その後、
600 mg/m²を22時間かけて持続静注
2週間毎に繰り返す

イリノテカン 180 mg/m²を1日目に30~120分かけて静注
ロイコボリン 400^{*} mg/m²を、イリノテカンの時間に合わせて、1日目に
静注
5-FU 400 mg/m²を急速静注で1日目に、その後、1,200 mg/m²/日 x 2日
間（合計2,400 mg/m²を46~48時間かけて）[†]持続静注
2週間毎に繰り返す

ベバシヅマブ + 5-FUを含むレジメン : 7,8,9

ベバシヅマブ 5 mg/kgを2週間毎に静注 +
5-FUおよびロイコボリン
またはFOLFOX¹⁰
またはFOLFIRI
ベバシヅマブ 7.5 mg/kgを3週間毎に静注 + CapeOX⁴

* レボロイコボリンの用量は 200mg/m²である。ロイコボリンの等価用量は 400mg/m²である。

[†] NCCN は、誤投薬を最小限にするため、化学療法のオーダーを 24 時間単位（すなわち、2,400 mg/m²/日を 46 時間かけてではなく、1,200 mg/m²/日を推奨）に制限するように推奨している。

[‡] このレジメンに対する安全性および有効性のデータの大部分は、1,000mg/m²を開始用量とし、1日2回14日間を21日毎に繰り返すカペシタビン療法が標準であるヨーロッパで得られたものである。北米の患者はヨーロッパの患者よりもカペシタビン（他のフルオロピリミジンも同様）による強い毒性を経験する可能性があり、より低用量のカペシタビンが必要である可能性がある。より低い開始用量のカペシタビンでの CapeOx の相対的効果は、大規模ランダム化試験で確認されていない。

[COL-C 6 of 6の脚注を参照](#)[COL-C 5 of 6の追加の化学療法レジメンを参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

切除不能進行・転移癌に対する化学療法 (5 of 6)

化学療法レジメン

カペシタビン¹¹

2,000~2,500 mg/m²/日を、分2、1~14日目に経口投与、次いで7日間の休薬
3週間毎に繰り返す

5-FU 急速静注または持続静注/ロイコボリン
Roswell-Park レジメン¹²

ロイコボリン 500 mg/m² を1日目、8日目、15日目、22日目、29日目および36日目に2時間かけて静注
1日目、8日目、15日目、22日目、29日目、36日目に、ロイコボリンの投与開始1時間後に、5-FU 500 mg/m² を急速静注
8週間毎に繰り返す

隔週¹³

ロイコボリン 200 mg/m² を1日目および2日目に2時間かけて静注
1日目および2日目に、5-FU 400 mg/m² を急速静注、その後600 mg/m² を22時間かけて持続静注
2週間毎に繰り返す

簡略化した隔週の5-FU 持続静注/LV (sLV5FU2)¹⁴

ロイコボリン 400* mg/m² を1日目に2時間かけて静注、次いで、5-FU 400 mg/m² を急速静注、その後、1,200 mg/m²/日 × 2日間 (合計2,400 mg/m² を46~48時間かけて) †持続静注
2週間毎に繰り返す

週1回

2時間の持続注入としてロイコボリン 20mg/m²
LV点滴の1時間後に5-FU 500 mg/m² を急速静注
毎週繰り返す¹⁵
5-FU 2,600mg/m² を24時間点滴静注 + ロイコボリン 500mg/m²
毎週繰り返す¹⁶

FOLFOXIRI¹⁷

イリノテカン 165 mg/m²、オキサリプラチン 静注 85 mg/m²、ロイコボリン 400 mg/m² をそれぞれ1日目に投与し、フルオロウラシル 3,200 mg/m² の投与は1日目に開始し、48時間かけて持続静注
2週間毎に繰り返す

イリノテカン^{18,19}

イリノテカン 125 mg/m² を1日目、8日目、15日目、22日目に30~90分かけて静注
6週間毎に繰り返す

イリノテカン 300~350 mg/m² を1日目に30~90分かけて静注
3週間毎に繰り返す

セツキシマブ (KRAS 野生型遺伝子のみ) ± イリノテカン²⁰
セツキシマブ 400 mg/m² を初回投与、その後、250 mg/m² を静注、週1回
または
セツキシマブ 500 mg/m² を2週間毎に静注²¹

±
イリノテカン 300~350 mg/m² を3週間毎に静注
または
イリノテカン 180 mg/m² を2週間毎に静注
または
イリノテカン 125 mg/m² 毎週を4週間
6週間毎

セツキシマブ (KRAS 野生型遺伝子のみ)
セツキシマブ 400 mg/m² を初回投与、その後、250 mg/m² を静注、週1回
パニツムマブ²² (KRAS 野生型遺伝子のみ)
パニツムマブ 6 mg/kg を2週間毎に60分かけて静注

* レボロイコボリンの用量は200 mg/m²である。ロイコボリンの等価用量は400 mg/m²である。

† NCCNは、誤投薬を最小限にするため、化学療法のオーダーを24時間単位 (すなわち、2,400 mg/m²/日を46時間かけてではなく、1,200 mg/m²/日を推奨) に制限するように推奨している。

COL-C 6 of 6の脚注を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

切除不能進行・転移癌に対する化学療法 (6 of 6)
化学療法の参考文献

- 1 Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
- 2 Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A “modified de Gramont” regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002;87:393-399.
- 3 Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. First efficacy and safety results from Xelox-1/NO16966, a randomized 2 x 2 factorial phase III trial of Xelox vs Folfox4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*;17(suppl 9):late breaking abstract #3.
- 4 European studies showing equivalent efficacy for CapeOX used at a higher dose; however, European patients consistently tolerate capecitabine with less toxicity than American patients.
- 5 Douillard J, Cunningham D, Roth A et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-1047.
- 6 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 7 Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3706-3712.
- 8 Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3502-3508.
- 9 Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695.
- 10 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; Abstract 169a.
- 11 VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
- 12 Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
- 13 de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.
- 14 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-FU fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:1343-7.
- 15 Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- 16 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-47.
- 17 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
- 18 Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.
- 19 Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- 20 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
- 21 Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237.
- 22 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Stage IIIに対するリスク評価の原則^{1,2,3}

- 患者に予後に関してどの程度の情報を知りたいかを尋ねる。
- 治療の潜在的な利益とリスクを比較した患者と医師の話し合い。これには、治療を支持するエビデンス、間接的なエビデンスから得られる利益の仮定、治療の合併症、高リスクの予後を示す特徴、患者の好みなどについての話し合いを含めるべきである。
- 補助療法をすべきかどうかを決定する際には、以下を考慮すべきである：
 - 手術後に検索されたリンパ節の数
 - 予後不良な特徴（例、T4 病変、穿孔、腫瘍周囲への脈管侵襲、低分化な組織型）
 - 他の併存疾患および予想される余命の評価。
- 補助化学療法の利益である生存率の改善は 5%を超えない。

¹ Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;16:3408-3419.

² Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the cancer care ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004;16:3395-3407.

³ Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22:1797-1806.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

補助療法の原則 (1 of 3)

5-FU/ロイコボリン

- ロイコボリン 500mg/m² を 2 時間の持続静注として投与および週 1 回 × 6 で繰り返す
ロイコボリンの開始から 1 時間後に 5-FU 500mg/m² を急速静注および週 1 回 × 6 で繰り返す。
8 週間毎、4 サイクル¹
- 5-FU 370~400mg/m² + ロイコボリン 200mg/m² 1 日 1 回 × 5 日間、
28 日毎 × 6 サイクル²

カペシタビン³

カペシタビン 1,250mg/m² 1 日 2 回、3 週間毎の 1~14 日目 × 24 週間

FLOX⁴ (カテゴリー2B)

5-FU 500mg/m² 急速静注を週 1 回 × 6 + ロイコボリン 500mg/m² 静注を週 1 回 × 6、それぞれの 8 週間のサイクル × 3 とその 1、3、および 5 週目に投与するオキサリプラチン 85mg/m² 静注の併用

* レボロイコボリンの用量は 200 mg/m² である。ロイコボリンの等価用量は 400 mg/m² である。

**NCCN では、誤投薬を最小限にするため、化学療法のオーダーを 24 時間単位 (すなわち、46 時間かけて 2,400 mg/m²/日ではなく 1,200 mg/m²/日) に制限するよう推奨している。

FOLFOX⁴

オキサリプラチン 85 mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
ロイコボリン 200 mg/m² を 1 日目および 2 日目に 2 時間かけて静注
次いで、1 日目および 2 日目に、5-FU 400 mg/m² を急速静注、その後、600 mg/m² を 22 時間かけて持続静注
2 週間毎に繰り返す^{5,6}

mFOLFOX⁶

オキサリプラチン 85 mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
ロイコボリン* 400 mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
5-FU 400 mg/m² を急速静注で 1 日目に、その後、1,200 mg/m²/日を 2 日間 (合計 2,400 mg/m² を 46~48 時間かけて) **持続静注
2 週間毎に繰り返す^{7,8}

[COL-E 2 of 3の脚注を参照](#)[COL-E 3 of 3における追加の補助療法の原則を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

補助療法の原則 (2 of 3)

- ¹ Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.
- ² Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-944.
- ³ Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
- ⁴ Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204.
- ⁵ Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
- ⁶ deGramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. *J Clin Oncol* 2007;25:18S (June 20 suppl). Abstract 4007.
- ⁷ Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002;87:393-399.
- ⁸ Welles L, Hochster H, Ramanathan R et al. Preliminary results of a randomized study of safety and tolerability of three oxaliplatin-based regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer ("Tree" study). *J Clin Oncol* 2004;23:Abstract 3537.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

補助療法の原則 (3 of 3)

- Stage III においてカペシタビンは 5-FU 急速静注/ロイコボリン投与と同等のようである。¹ これは利用可能なデータからの外挿である。
- Stage III に対しては FOLFOX が優れているようである。^{2,3} FOLFOX は高リスクまたは中リスクの Stage II に対して妥当であり、予後良好または平均リスクの Stage II には適応されない。FLOX は FOLFOX の代替法である。⁴
- 5-FU 急速静注/ロイコボリン/イリノテカン補助療法では使用すべきではなく⁵、5-FU 持続静注/ロイコボリン/イリノテカン (FOLFIRI) が 5-FU/LV より優れているとは示されていない。^{6,7} カペシタビン併用レジメンについてのデータは未だ利用できない。

¹ Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-704.

² Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.

³ deGramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. J Clin Oncol 2007;25:18S (June 20 suppl). Abstract 4007.

⁴ Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204.

⁵ Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol 2004;23:Abstract 3500.

⁶ Van Cutsem E, Labianca R, Hossfield D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA in stage III colon cancer patients (PETACC3). J Clin Oncol 2005;23:No 16S(june 1 suppl). Abstract 8.

⁷ Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 versus LV5FU2 alone in high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). J Clin Oncol 2005;23:No 16S(June 1 suppl). Abstract 3502

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

- 放射線療法の照射野には、術前のX線画像および/または外科用クリップで定められる腫瘍床を含めるべきである。
- 放射線量は以下のようにすべきである：
 - 25～28回分割で45～50Gy。
 - 切除断端が近接している、または切除断端陽性例にはブースト照射を検討する。
 - 小腸の被曝線量は45Gyに制限すべきである。
 - 5-フルオロウラシルベースの化学療法を放射線と同時に実施すべきである。
- 強度変調放射線療法（IMRT）またはトモセラピーは、臨床試験の設定でのみ使用すべきである。
- T4 または再発癌の患者には、利用可能であれば術中放射線療法（IORT）を追加のブースト照射として考慮すべきである。これらの患者には切除可能性を高めるために術前放射線療法が望ましい。IORTが利用できない場合は、補助化学療法前に低線量の外照射療法を考慮できる。
- 一部の施設では、化学療法に抵抗性/不応性であり、明らかな全身性の広がりを認めず、主に肝転移を認める選択された患者に対して、肝動脈塞栓術を使用している（カテゴリー3）。
- 原体外照射療法は、患者に症状がないか、臨床試験の設定でない場合は使用すべきでない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サバイバーシップの原則
大腸の長期フォローアップ (1 of 3)

大腸癌のサーベイランス：

- 3～6 ヶ月毎に現病歴聴取と診察を 2 年間、その後の 3 年間は 6 ヶ月毎。
- 3～6 ヶ月毎の CEA 検査を 2 年間、その後の 3 年間は 6 ヶ月毎。
- 腹部および骨盤 CT：3 年間にわたり、年 1 回。
- 大腸内視鏡検査：1 年経過時、その後は臨床的に適応となる場合に実施。

がんスクリーニングの推奨事項：¹

- 乳癌：
 - 定期的な乳房自己検診 (SBE) が奨励される (任意)
 - 20～40 歳の間は 1～3 年毎の乳房視触診 (CBE)
 - 40 歳で開始する乳房視触診とともに年 1 回のマンモグラム。
 - 高リスク女性 (生涯リスクが 20%を超える) は、年 1 回の乳房 MRI およびマンモグラムを受けるべきである。
 - [NCCN乳癌スクリーニングおよび診断ガイドライン](#)を参照
- 子宮頸癌：
 - 30 歳までの女性には、従来の塗抹検査による年 1 回の子宮頸部細胞診または 2 年毎の液相細胞診。
 - 30 歳以降は、年 1 回の子宮頸部細胞診が 3 回陰性/良好であることが示されれば、スクリーニングは 2～3 年毎でよい。
 - あるいは、30 歳以上の女性に対して、子宮頸部細胞診とともに、ヒトパピローマウイルス (HPV) DNA 検査をおこなう。
 - 子宮頸部細胞診と HPV DNA 検査がどちらも陰性の場合、検査は 3 年毎の実施で良いであろう。
 - HPV 感染に関するカウンセリング。
 - 過去 10 年間検査で異常なく、連続して 3 回の検査が正常な 70 歳以上の女性は、スクリーニングを中止しても良いであろう。
 - 腹式単純子宮全摘出術により子宮頸部のない女性は、スクリーニングを受ける必要はない。
 - [NCCN子宮頸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照
- 前立腺癌：
 - 50 歳で開始する年 1 回の前立腺特異抗原 (PSA) 検査および直腸指診 (DRE)
 - 高リスク男性 (アフリカ系米国人男性および前立腺癌の家族歴を有する男性) に対して：40 歳で開始する PSA 検査および DRE。
 - [NCCN前立腺癌早期発見ガイドライン](#)を参照

つづく

¹ American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:

http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp, Accessed September 21, 2008.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サバイバーシップの原則
大腸の長期フォローアップ (2 of 3)

疾患または治療による晩期後遺症の管理：^{2,3}

- 慢性的な下痢または失禁
 - 止瀉薬、膨張性下剤、食事療法、および保護用下着の着用を考慮する。
- オキサリプラチン誘発性の神経障害
 - 鎮痛薬の使用または疼痛の専門医への紹介を考慮する。

予防接種：⁴

- 年1回の3価不活化インフルエンザワクチン接種
- 適宜、肺炎球菌の予防接種および再接種

ルーチンの健康状態のモニタリングおよびスクリーニング：

- コレステロール、血圧、および血糖値のモニタリング
- 適宜、骨密度検査
- ルーチンの歯科検診
- 日常的な紫外線防御
- 適宜、うつ病のスクリーニング

[つづく](#)

² Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110: 2075-2082.

³ Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995;38:361-369.

⁴ Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. Ann Intern Med. 2007;147:725-9.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サバイバーシップの原則
大腸の長期フォローアップ (3 of 3)

健康的な生活様式および健康に関するカウンセリング : 5-8

- 健康的な体重を維持するためのスクリーニングおよびカウンセリング。
- 身体活動に対するスクリーニングおよび身体的によく活動する生活様式を取り入れるためのカウンセリング（推奨される活動：週に5日以上、30分以上の中等度から強度の身体活動）。
- 飲酒に対するスクリーニングおよびカウンセリング。
- 禁煙に重点を置いた喫煙に対するスクリーニングおよびカウンセリング。
- 植物性食材に重点を置いた健康的な食事の採用に関するカウンセリング。

サバイバーシップのための処方およびプライマリ・ケア医への引き継ぎ : 9

- 患者が受けたすべての手術、放射線療法、および化学療法を含めた治療の全体的な概要を含める
- 急性毒性が消失するまでの予想期間、治療の長期的な効果、および考えられる治療の晩期後遺症など、考えられる臨床経過を記述する
- サーベイランスの推奨事項を含める
- プライマリ・ケア医と腫瘍医の具体的な責任とともに、ケアの移行の適切なタイミングを詳細に示す。

⁵ American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention, http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED, Accessed September 21, 2008.

⁶ Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 2006;24:3535-3541.

⁷ Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. JAMA 2007;298:754-764.

⁸ Dignam JL, Polite BN, Yothers G, et al. Body Mass Index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. J Natl Cancer Inst 2006;98:1647-54.

⁹ Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行度分類

表 1

大腸癌のための米国がん合同委員会（AJCC：American Joint Committee on Cancer）TNM進行度分類システム*

原発巣（T）

- TX 原発巣の評価が不可能
 T0 原発巣を認めない
 Tis 上皮内（粘膜）癌：上皮内または粘膜固有層に浸潤[†]
 T1 腫瘍が粘膜下層に浸潤している
 T2 腫瘍が固有筋層に浸潤している
 T3 腫瘍が固有筋層を越えて漿膜下層内に浸潤するか、腹膜に覆われていない結腸周囲または直腸周囲組織内に浸潤している
 T4 腫瘍が直接、他の臓器または構造物に浸潤している、および/または臓側腹膜を穿通している[‡]

所属リンパ節（N）[§]

- NX 所属リンパ節の評価が不可能
 N0 所属リンパ節に転移なし
 N1 1～3 個の所属リンパ節転移あり
 N2 4 個以上の所属リンパ節の転移あり

遠隔転移（M）

- MX 遠隔転移の評価が不可能
 M0 遠隔転移なし
 M1 遠隔転移あり

進行度分類

Stage	T	N	M	Dukes 分類 [¶]	MAC 分類 [¶]
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Any T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Any T	Any N	M1	-	D

組織学的分化度（G）

- GX 分化度の評価が不可能
 G1 高分化
 G2 中分化
 G3 低分化
 G4 未分化

*イリノイ州シカゴの米国がん合同委員会（AJCC：American Joint Committee on Cancer）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer-Verlag New York社発行のAJCC Cancer Staging Manual 第6版（2002年）である。（更に詳しい情報は www.cancerstaging.net を参照。）本資料の引用についてはすべて、出典としてAJCCを表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer-Verlag New York社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

[†]Tisには癌細胞が腺基底膜内（上皮内）、または粘膜固有層（粘膜内）に限局し、粘膜筋板を貫通して粘膜下層には至っていない癌を含む。

[‡]T4の直接浸潤には、漿膜を介して大腸の他の部位に及ぶ浸潤を含む；例えば、盲腸癌のS状結腸への浸潤。肉眼的に他の臓器または構造物に癒着する腫瘍は、T4と分類される。しかしながら、癒着部に顕微鏡的に腫瘍が認められない場合は、分類はpT3とすべきである。VおよびL分類は、脈管侵襲の有無を同定するために使用すべきである。

[§]組織学的に残存リンパ節の構造が認められない原発巣周囲脂肪組織内の腫瘍結節は、その結節がリンパ節の形状と滑らかな輪郭を有する場合、所属リンパ節転移としてpNカテゴリーに分類する。結節が不規則な輪郭を有する場合はTカテゴリーに分類し、静脈侵襲である可能性が強いため、V1（顕微鏡的な静脈侵襲）またはV2（肉眼的に明らかな場合）という符号化も行う。

[¶]Dukes Bは、Dukes C（すべてのT N1 M0およびすべてのT N2 M0）と同様に、比較的予後良好なグループ（T3 N0 M0）と比較的予後不良なグループ（T4 N0 M0）とが混在している。MACは、Astler-Coller分類が改変されたものである。

注意：前治療の後に分類される癌には接頭辞 y が使用され、再発した癌には接頭辞 r が使用される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ

カテゴリ1: 高レベルのエビデンス（例、ランダム化比較試験）に基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリ2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリ2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）。

カテゴリ3: いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

概要

大腸癌は米国で4番目に多く診断される癌であり、癌死因の第2位である。2009年には結腸癌では106,100人、直腸癌では40,870人の新患者が発生すると推定されている。同年中に、49,920人が結腸癌および直腸癌で死亡すると推定されている。¹ こうした統計にもかかわらず、結腸癌の死亡率は過去30年間でわずかに低下しており、これはおそらくスクリーニングによる早期診断と、治療法の改善によると考えられる。

本稿は、結腸癌管理のためのNCCN臨床実践ガイドラインを要約する。本ガイドラインは、はじめにプライマリ・ケア医または消化器専門医

を受診した患者の臨床像について解説し、診断、組織学的進行度分類、外科的管理、補助療法、再発と転移の管理、およびサーベイランスを扱う。臨床医は本ガイドラインをレビューする際にいくつかの事柄に留意すべきである。第一に、このガイドラインはTNM（腫瘍/リンパ節転移/遠隔転移）進行度分類（表1）に準拠している。² また、本文中またはアルゴリズムにおいて特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aに分類される（上記のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリを参照）。委員会は、標準または受け容れられている治療法よりも臨床試験による治療を優先することを、全員で支持している。このことは、特に切除不能進行癌および局所的な高度進行大腸癌で集学的治療を受けている患者に当てはまる。

リスク評価

米国における結腸癌の1/3近くは家族内集積性を伴っており³、新たに大腸腺腫⁴または浸潤性大腸癌⁵と診断された患者の第一度近親者の大腸癌リスクは高い。したがって、すべての結腸癌患者は、[NCCN大腸癌スクリーニング臨床実践ガイドライン](#)で詳述されている通り、家族歴に関するカウンセリングを受けることが推奨される。

進行度分類

米国がん合同委員会（AJCC：American Joint Committee on Cancer）のAJCC Cancer Staging Manual^{2,6}第6版には、結腸および直腸の進行度分類システムに修正がある（ST-1を参照）。第6版の進行度分類では、結腸または直腸周囲の脂肪における辺縁が平滑な転移結節はリンパ節転移と考え、N分類に含める。腫瘍周囲の脂肪における不規則な輪郭の転移結節は血管浸潤と考える。

Stage II は Stage IIA（原発巣が T3）と Stage IIB（T4）に細分される。Stage III は、Stage IIIA（T1～T2、N1、M0）、Stage IIIB（T3～T4、N1、M0）、および Stage IIIC（すべての T、N2、M0）に細分される。N1 と N2 の差は転移リンパ節の数である：N1 は転移陽性所属リンパ節が 1～3 個、N2 は 4 個以上の転移陽性所属リンパ節を有するものである。

1991 年～2000 年までの結腸癌患者 119,363 人に関する Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データの解析から以下の Stage 毎の 5 年生存率が示されている：93.2% (Stage I)；84.7% (Stage IIA)；72.2% (Stage IIB)；83.4% (Stage IIIA)；64.1% (Stage IIIB)；44.3% (Stage IIIC)；および 8.1% (Stage IV)。⁷ 同研究における Stage と予後の相関の欠如（すなわち、Stage IIIA が Stage IIB よりも生存率が高いこと）は、前者が補助療法をより一般的に使用していることなど、多くの因子が関連している可能性が提唱されている。⁸

結腸癌の進行度分類には遠隔転移（M）の有無の評価が含まれており、Stage IV は 1 つ以上の遠隔転移が存在するものである（M1 と記述される）。⁶

AJCC 進行度分類の第 6 版では、病理医がすぐに切除端の状態を評価できるように、外科医が検体の深達度が最も深い領域をマークするように提言している。外科医は切除の完全性を、（1）すべての切離・剥離断端が陰性な腫瘍の完全切除を R0；（2）切離・剥離端に顕微鏡的浸潤を認める腫瘍の不完全切除を R1；および（3）切除されなかった肉眼的な残存腫瘍を伴う不完全切除を R2、としてスコア化するように推奨している。

病理学

大腸癌は通常、腹部の術中精査と手術標本の病理検査の後に進行度が分類される。病理学的評価の報告に含めるべき基準には以下のものがある：癌の悪性度；深達度および隣接臓器への進展（T）；評価された所属リンパ節の数；転移陽性所属リンパ節の数（N）；他の臓器・腹部臓器の腹膜、所属リンパ節以外のリンパ節への遠隔転移（M）の存在の評価^{6,9}、口側、肛門側、腹膜切除断端の状態（[COL-A](#)を参照）。^{6,10}

AJCC および CAP は、Stage II 大腸癌を正確に同定するため、最低 12 個のリンパ節を評価するように推奨している。^{6,11,12} 回収されるリンパ節の数は、患者の年齢、性別、および腫瘍の悪性度または部位により異なる。¹³⁻¹⁵ 外科切除の範囲と質および標本の病理検査もリンパ節の採取に影響しうる。¹⁶⁻¹⁸

結腸癌に対するセンチネルリンパ節評価の利点は主として、センチネルリンパ節における微小転移病変の検出によって、より正確な組織学的なリンパ節の進行度分類が可能になることと関連している。¹⁹ 腫瘍細胞の小さな病巣を同定するためにヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色を用いてセンチネルリンパ節の微小転移病変の有無を評価した研究、または免疫組織化学的（IHC）解析による特定の腫瘍抗原の同定を評価した研究の結果が報告されている。¹⁹⁻²³ これらの研究のいくつかの結果は有望のようだが、「真に」臨床的に関連のある転移癌の定義における統一性はない。一部の研究は、IHCによる単一細胞の存在のほか、遊離腫瘍細胞（ITC）の存在を微小転移とみなしている。現在、センチネルリンパ節の使用およびIHC単独での癌細胞の検出は試験的なものとみなすべきであり、臨床管理上の決定においてこれらの結果は慎重に用いるべきである（[COL-A](#)を参照）。

多くの文献で、KRAS遺伝子のコード領域のエクソン2におけるコドン12と13の変異は、セツキシマブまたはパニツムマブ療法に効果がないことを予測することが示されている。²⁴⁻³⁴ そのため、委員会は、Stage IVの診断時、切除不能大腸癌のすべての患者に癌組織（原発巣と転移巣のいずれか）のジェノタイプングを強く推奨している。現時点でKRAS検査の推奨は、一次治療の設定におけるレジメン選択のために意図されているのではなく、むしろKRAS状態を早期に確認することは連続性のある治療を計画することにおいて適切と考えられており、これにより時間の影響を受けずに情報が入手でき、KRAS変異が認められる場合、他の治療法の選択肢がまだ存在するときに、患者と医療提供者がその意味を話し合うことができる。KRAS変異は大腸癌発生の早期のイベントであり、原発巣と転移巣における変異の状態は密接な相関がある。^{35,36} このため、KRASジェノタイプングは、原発巣と転移巣のいずれか一方の保存標本で実施すればよい。原発巣または転移巣の保存標本が利用できる場合は、KRASジェノタイプングのためだけに新鮮な生検標本を採取すべきでない。委員会は、KRAS遺伝子検査は、1988年の臨床検査施設改善法（CLIA-88）に基づき、高度に複雑な分子病理学的検査を実施する資格を受けた検査所でのみ実施すべきとしている（[COL-A](#)を参照）。

臨床像および治療

悪性ポリープの精査と管理

内視鏡的に切除された腺腫性ポリープまたは絨毛状腺腫に対する外科切除について決定を下す前に、医師は病理検査結果を検討し、患者と話し合うべきである（[COL-1](#)を参照）。³⁷ 悪性ポリープは粘膜筋板を貫通して粘膜下層に浸潤した癌を有するポリープ（pT1）として定義される。これとは逆に、上皮内（粘膜）癌（pTis）に分類されるポ

リープは粘膜下層に浸潤しておらず、そのため所属リンパ節への転移能はないと考える。⁶ 委員会は、癌が疑われる場合は大腸内視鏡検査時に、病理が分かっている場合はポリープ切除術の2週間以内にポリープの部位をマークするように推奨している。浸潤癌および腺腫（管状、腺管絨毛状または絨毛状）を有する患者では、有茎性または無茎性ポリープに対し、そのポリープが完全切除され、組織学的特徴が良好な場合は追加の手術は必要とされない。³⁸ 良好な組織学的特徴としては、Grade 1または2、脈管侵襲を認めないこと、および切除断端陰性が挙げられる。しかしながら、委員会は、一括で完全切除された組織学的特徴が良好な無茎性ポリープ対しては、経過観察に加えて、結腸切除を選択肢に含めているが、これは無茎性ポリープの患者には10%のリンパ節転移のリスクがあると報告されているためである。³⁹ 有茎性および無茎性ポリープの不良な組織病理学的特徴は：Grade 3または4、脈管侵襲、または切除断端陽性である。現在のところ、切除断端陽性の条件の定義に関してコンセンサスが得られていないことは注意を要する。切除断端陽性は、切離端から1~2mm以内の腫瘍の存在および切離端の熱凝固範囲内の腫瘍細胞の存在と定義されている。^{37,40-42} 有茎性または無茎性ポリープで、分割切除標本か、切除断端の評価が不能か、または病理学的な予後不良がある場合は、リンパ節の一塊（en bloc）切除を伴う結腸切除が推奨される。^{37,43,44} 腹腔鏡手術は1つの選択肢である（後述の遠隔転移のない浸潤性結腸癌の精査と管理の節を参照）。ポリープを切除した患者はすべて、他の同時性ポリープがないことを確認するための全大腸内視鏡検査と適切なフォローアップサーベイランスのための内視鏡検査を受けるべきである。⁴⁵ 補助化学療法は、Stage IIには推奨されない。

遠隔転移のない浸潤性結腸癌の精査と管理

浸潤性結腸癌の患者には、病理組織レビュー、全大腸内視鏡検査、全血球、血小板、生化学検査、癌胎児性抗原（CEA）測定、およびベースラインの胸部・腹部および骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）など、進行度分類のための完全な精査が必要である（[COL-2](#)を参照）。⁴⁶ 委員会のコンセンサスでは、同時性転移の所見がない場合、ポジトロン放射断層撮影（PET）は、ベースライン時にルーチンには適応とされておらず、一般的なサーベイランスとしても実施すべきではないとしている。CTまたはMRIで疑わしい異常が認められた場合は、その異常の更なる描写のためにPETが適応となりうる。1センチメートル未満の病変は通常、PETの検出レベルを下回るため、PETによる評価の適応ではない。切除可能な結腸癌に対して選択すべき外科的手技は、所属リンパ節の一塊（en bloc）切除を伴う結腸切除である。⁴⁷ 結腸切除の範囲は腫瘍の占居部位に基づくべきであり、所属リンパ節を含む腸管と動脈のアーケードを切除する。Stage II結腸癌と確定するには、少なくとも12個のリンパ節を検索する必要がある。⁶ 腫瘍の栄養血管の根部にあるリンパ節（すなわち、apicalリンパ節）のほか、切除範囲外の転移が疑われるリンパ節なども生検するか切除すべきである。

高リスクのStage II/III結腸癌の補助化学療法施行例を対象としたIntergroup INT-0089試験のサブ解析から、大腸癌の進行度分類の正確さは切除リンパ節の個数と関連していることが示された。⁴⁸ さらに、これらの解析では、検索されたリンパ節数の増加は、リンパ節転移の陰性例、陽性例ともに生存の延長と関連することも明らかにされた。

¹⁴ 加えて、評価されたリンパ節に対する転移陽性リンパ節の比（LNR）は再発と全生存率ともに重要な予後因子であったが⁴⁹、検索されたリンパ節が10個未満ではLNRは予後を反映しないことが明らかにされた。⁴⁹ 委員会はLNRの算出を適切なリンパ節評価の代替とはみなしていない。また、地域人口集団に基づく数件の研究から、生存

の改善と12（または13）個以上のリンパ節の検索との関連が示されている。^{15,18,50} 切除を治癒的とみなすには完全切除である必要があり、転移陽性リンパ節が遺残する場合は不完全（R2）切除となる。N0と考えられる患者でも、検索されたリンパ節が12個未満の場合は、進行度分類が最適でなく、高リスクとみなすべきである。

腹腔鏡下結腸切除は、結腸癌の外科的管理法として発達してきた。ヨーロッパの小規模試験（Barcelona）では腹腔鏡的アプローチの生存がわずかに優位であることが示されたが⁵¹、最近の結腸癌患者1,248人の研究（COLOR試験）では、従来の開腹法と腹腔鏡補助下手術による根治手術がランダムに割り付けられた患者において、開腹結腸切除の3年DFSが2.0%（P=NS）の絶対差で勝っていた。この差は統計学的に有意ではなかったが、腹腔鏡的アプローチの非劣性は研究の限界により確立できなかった。⁵² 大腸癌患者794人を対象としたCLASSIC研究では、これら2つの外科的アプローチを比較したところ、3年全生存率、DFSおよび局所再発の統計的有意差はなかった。⁵³ また、治癒可能な結腸癌に対して開腹結腸切除と腹腔鏡補助下手術にランダムに割り付けた結腸癌患者872人を対象とした別の試験（COST研究）の結果も報告されている。^{54,55} 中央値7年の追跡で、2群において同様の5年再発率と全5年生存率がみられた。加えて、最近の数件のメタアナリシスでは、2つの外科的アプローチによる結腸癌の局所再発と生存に関してほぼ同じ長期成績が得られるという結論が得られている。⁵⁶⁻⁵⁸ しかしながら、短期治療成績（例、開腹結腸切除への変更率、採取リンパ節数、合併症数）を症例数に基づいて評価したCOLOR試験のサブ解析では、症例数が多い病院の腹腔鏡手術の治療成績が統計的に有意に良好であることが示された。⁵⁹ 結腸癌に対する開腹結腸切除と腹腔鏡補助下手術を比較した複数のランダム化

研究から導き出された結論を混乱させうる他の因子も報告されている。
60,61

委員会は、腹腔鏡補助下結腸切除は、本術式の経験を積んだ外科医によってのみ考慮されるべきことを推奨している。徹底的な腹部探索がこの手技に必要である。現時点で、腹腔鏡補助下切除のルーチンの施行は、中～下部直腸の腫瘍、急性の腸閉塞または腸穿孔、周辺組織浸潤が明らかな腫瘍（すなわち、T4）には推奨されない。高度な腹腔内癒着のリスクが高い患者には腹腔鏡補助下法を行うべきではなく、腹腔鏡による探索で高度な癒着が明らかとなった場合は開腹に変更すべきである⁶²⁻⁶⁴（[COL-B](#)を参照）。

閉塞を起こしている切除可能な結腸癌に対しては、便流変更を伴う腫瘍切除とその後の結腸切除、またはステント挿入術とその後の結腸切除も推奨されている。癌が局所的に切除不能であるか、身体的に手術不能な場合、緩和療法を考慮すべきであり、これには制御不能な出血に対する化学療法および/または放射線療法、閉塞に対するステント挿入術、または支持療法が含まれる。

切除可能結腸癌の補助化学療法

結腸癌切除例に対する補助療法の関心はかなり高い。⁶⁵⁻⁶⁷ ヨーロッパのMOSAIC試験では、Stage IIとStage III結腸癌の完全切除2,246人を対象とした補助療法としてのFOLFOX4（5-FU持続静注、LV、オキサリプラチン）の有効性が5-フルオロウラシル（5-FU）/ロイコボリン（LV）との比較で評価されている。追跡期間中央値3年⁶⁸、4年⁶⁹、および6年⁷⁰における研究結果が報告されている。Stage IIIの5年無病生存（DFS）は、5-FU/LV群で58.9%、FOLFOX4群で66.4%（ $P = 0.005$ ）であった。Stage IIのFOLFOX群と5FU/LV群の5年無病生存に統計的有意差はなかった。この結果に基づいて、

Stage III結腸癌に対する治療としてFOLFOX4またはFOLFOX6変法が推奨される（カテゴリー1）。初期の試験はFOLFOX4で実施されたが、現在のNCIの補助療法の研究の対照群はすべてFOLFOX6変法である。結腸癌の補助療法として、5-FUベースの化学療法を用いた臨床試験のエンドポイントとして2年および3年追跡後のDFSが適切であることを示唆した18件の結腸癌補助療法ランダム化試験の20,898人の個人データを解析した結果によって、FOLFOXに関する推奨は強まっている。^{71,72} この解析は最近更新され、再発のほとんどが術後2年以内に起こり、5年後の再発率は1.5%/年未満、8年後は0.5%/年未満であることが示された。⁷³ さらに、FOLFOXを受けたStage IIIの6年追跡時の全生存は、5-FU/LVと比較して統計的に有意に高かった（78.5% vs 76%；ハザード比 = 0.80；95%CI、0.65-0.97； $P = 0.023$ ）。⁷⁴ Grade 3の末梢性感覚神経障害の発現率はFOLFOXで12.4%であったが、長期安全性に関する結果から、これらのほとんどが次第に回復したことが示された。しかしながら、4年経過時にこの集団の15.5%で神経障害が認められたことから、オキサリプラチン誘発性の神経障害は一部の患者では完全には可逆的でない可能性が示唆された。⁷⁴

進行度が低い結腸癌の治療を検討した他の補助療法レジメンには、イリノテカンを組み入れた5-FUベースの治療法、FOLFOX以外のオキサリプラチンを含む5-FUレジメン、およびカペシタビン単剤がある。US Intergroup試験、CALGB C89803ではStage III結腸癌におけるイリノテカン + 5-FU急速静注/LV（IFLレジメン）対5-FU/LV単独が評価された。⁷⁵ IFL投与群は、5-FU/LV群と比較して、全生存（ $P = 0.74$ ）とDFS（ $P = 0.85$ ）のいずれも改善されなかった。しかしながら、IFLはより重度の好中球減少、好中球減少性発熱、および死亡と関連した。⁷⁶ また、FOLFIRI（5-フルオロウラシル持続静注、ロイコ

ボリン、イリノテカン)は補助療法として5-FU/LVよりも優れていることは示されていない。^{77,78}このように、Stage IIまたはStage III結腸癌の治療においてイリノテカンを含むレジメンの使用を支持するデータはない。第III相ランダム化試験(NSABP Protocol C-07)で、Stage IIとStage III結腸癌患者2,407人におけるFLOX(5-FU急速静注/LV/オキサリプラチン)とFULV(5-FU急速静注/LV)のDFS延長における有効性が比較された。^{79,80}4年DFSはそれぞれ、FLOXが73.6%、FULVが67.0%であり、毎週のFULVにオキサリプラチンを追加することで、Stage II/Stage III結腸癌の4年DFSを統計的に有意に改善する(P=0.0034)ことが示された。NCI-Sanofi Grade 3の感覚神経毒性、腸壁肥厚に関連した脱水または下痢はFULVよりもFLOXで高く、独立した臨床試験間で比較したところ、Grade 3/4の下痢の発現率はFOLFOXよりもFLOXでかなり高いようである。例えば、MOSAIC試験ではGrade 3/4の下痢の割合はFOLFOXが10.8%、5-FU持続静注/LVが6.7%であったが⁷⁰、NSABP C-07試験におけるGrade 3/4の下痢は、FLOXが38%、5-FU急速静注/LVが32.2%であった。⁸⁰Stage III結腸癌に対する補助療法としての経口カペシタビン単剤は、DFSおよび全生存に関して、カペシタビン群を5-FU/LV群と比較した場合のハザード比はそれぞれ、0.87(95%CI、0.75-1.00)および0.84(95%CI、0.69-1.01)であり、5-FU急速静注/LV(Mayo Clinicレジメン)と少なくとも同等であることが示された。⁸¹

Stage II結腸癌に対する補助化学療法の影響が、数件の臨床試験および実臨床に基づく研究で扱われている。Stage IIとStage III結腸癌が手術単独、および手術と術後5-FU/LV補助療法にランダムに割り付けられた5件の試験のメタアナリシスから、ほとんどの補助療法の利益はStage III患者にあったことが示された。^{82,83}同様に、7件のランダ

ム化試験の統合データの解析から、進行度の低い結腸癌を切除し、5-FUベースの補助療法を受けた患者の全生存率は、化学療法を受けなかった患者と比較した場合、リンパ節転移陽性のサブセットでは統計的に有意に増加したが、N0では増加せず、補助療法の利益は、リンパ節の状態から高リスクである患者に大きいことが示唆された。⁸⁴これらの臨床試験の結果は、地域の集団から得られたデータから裏付けられている。SEERのデータベースを用いて、補助化学療法の有無でStage IIの治療成績を解析した結果、2群間での全5年生存率(例、それぞれ78% vs 75%)には統計的有意差はなく、補助療法を受けた患者を非治療患者と比較した場合の生存のハザード比は0.91(95%CI、0.77-1.09)であった。⁸⁵

委員会は、初回の外科治療後、Stage III(T1-4、N1-2、M0)結腸癌の切除を受けた患者に6ヵ月間の補助化学療法を推奨している([COL-4](#)を参照)。治療の選択肢は以下の通りである:標準治療として5-フルオロウラシル/ロイコボリン/オキサリプラチン(カテゴリー1)^{68-70,79,80}、または、オキサリプラチン療法が不適応と考えられる患者にはカペシタビン単剤(カテゴリー2A)⁸¹、あるいは5-FU/LV(カテゴリー2A)のいずれか。^{82,86,87}委員会は、イリノテカンを含むレジメンは結腸癌の補助療法としては使用すべきでないと結論した。以前に発表された他の試験とは対照的に、QUASAR試験では、5-FU/LVで治療されたStage IIIにわずかではあるが統計的に有意な生存の利益が示されている。⁸⁸T4(Stage IIB)、不良な組織学的分化度(Grade3または4)、脈管侵襲、発症時の腸閉塞、限局性の穿孔、または切除断端が腫瘍と近接、不確定、または陽性、および採取リンパ節数が不十分(12個未満のリンパ節)などの予後不良な特徴を有すると定義される高リスクStage II(T3-T4、N0、M0)患者には、5-FU/LV/オキサリプラチン、5-FU/LV単剤、またはカペシタビン(3レジメンすべてにつ

いてカテゴリー2A) による補助化学療法^{10,89}を考慮すべきである。MOSAIC試験のサブセット解析から、Stage IIの6年間の追跡で、DFSに関して5-FU/LVを上回るFOLFOXの有意な利益は示されなかった(ハザード比 = 0.84 ; 95%CI、0.62-1.14 ; P = 0.258)。にもかかわらず、複数のサブセット解析から、FOLFOX4を受けた高リスクのStage IIIにおいて、5-FU持続静注/LVと比較してDFSの改善傾向が示され(ハザード比 = 0.74、95%CI、0.52-1.06)、この集団はFOLFOXにより利益が得られうることを示唆されている。⁷⁰ しかしながら、MOSAIC試験では低リスクのStage IIIに対する5-FU/LVを上回るFOLFOXの利益は認められなかった。⁷⁰ これらの結果のほか、オキサリプラチンベースの化学療法で考えられる長期の後遺症に基づいて、委員会は、高リスクの特徴を認めないStage IIIに対する補助療法の選択肢としてFOLFOXは適切でないとしなしている([COL-3](#)を参照)。Stage IIへの補助療法の使用に関する意思決定は、患者による選択を中心として、患者毎に個別化された患者/医師の話し合いに組み入れ、患者個々の病態の特徴、治療の有効性と随伴しうる毒性に関するエビデンスの説明を含めるべきである^{89,90} ([Stage IIIに対するリスク評価の原則 – COL-D](#)を参照)。

5-FUベースの化学療法を同時併用する放射線療法は、固定された構造物に穿通したT4腫瘍、および局所再発に考慮されることがある([COL-4](#) ; [COL-F](#)を参照)。放射線の照射野は、術前のX線画像および/または手術用クリップで決定すべきである。T4または再発癌を有する患者には、利用可能であれば術中放射線療法を追加のブースト照射として考慮すべきである。コンピュータ画像処理を用いて放射線を腫瘍部位に集中させ、正常組織への毒性作用を潜在的に減少させる強度変調放射線療法(IMRT)⁹¹は、臨床試験の状況でのみ使用すべきである。

進行度の低い結腸癌において現在実施中の臨床試験の要約が発表されている。⁹²

転移巣の管理の原則

大腸癌と診断された患者の約50%~60%が転移を起こす。^{93,94} IV(すべてのT、すべてのN、M1)結腸癌または再発癌を有する患者は、同時性の肝転移または肺転移あるいは腹膜転移を呈することがある。大腸癌患者の約15%~25%が同時性の肝転移を呈するが、これらの患者の80%~90%は当初から切除不能な肝転移巣であると評価される。^{93,95-97} 転移巣は、大腸癌の治療後に異時性に発生することがより多く、肝は転移の一般的な部位である。⁹⁸ 大腸癌の同時性肝転移は、異時性の転移性大腸癌よりも、全身的な転移性病態を伴うことが多く、予後不良であることを示すエビデンスがある。大腸癌の肝転移に対して肝切除を受けた患者155人を対象とした1件のレトロスペクティブ研究において、同時性肝転移を有する患者は異時性肝転移と診断された患者よりも、肝での転移部位が多く(P = 0.008)、両葉性の転移が多かった(P = 0.016)。⁹⁹ 同時性転移とすぐには閉塞しない無処置の原発巣を有する患者に対して、原発巣の緩和的切除が適応となることはまれであり、好ましい初回治療は全身化学療法である。¹⁰⁰

大腸癌で死亡する患者の半数以上が剖検時に肝転移を認め、これらの患者の大多数は肝転移が死因と推定される。¹⁰¹ 大腸癌で死亡した患者の剖検報告をレビューした結果、患者の1/3で肝が唯一の転移部位であったことが明らかにされた。⁹⁵ さらに、肝転移の手術を受けない患者の5年生存率は、多くの研究で非常に低いことが示されている。

^{93,102} しかしながら、大腸癌の肝転移の切除術を受けた選択された患者

に関する複数の研究において、この集団では治癒の可能性があり、大腸癌の肝転移を有する多くの患者で治癒を目標にすべきであることが示されている。^{93,103} 最近の複数の報告により、肝転移切除後に50%を超える5年生存率が示されている。^{104,105} そのため、患者の適合性、または潜在的適合性に関係する決定、およびそれに続く転移性大腸癌の手術の選択は、大腸癌肝転移の管理において極めて重要な分岐点である。¹⁰⁶

転移巣の切除または外科的治癒に適した患者を決定するための基準は進化しており、認められる肝転移巣の数のような他の基準に対して、十分な肝臓予備力を維持して外科切除断端陰性を達成することがますます強調されている（[COL-B](#)を参照）。¹⁰⁷⁻¹¹⁰ 切除の可能性は、奏効性やDFSといった治療によって得られる緩和の尺度に重点を置くエンドポイントとは基本的に異なる。代わりに、切除可能性のエンドポイントでは、疾患を治すという手術の有効性に焦点が当てられている¹¹¹；既知の腫瘍すべての完全切除（R0切除）が現実的に可能でない場合は、一部の肝転移切除や腫瘍減量手術の有益さは示されていないため、切除を実施すべきではない。^{94,109} 肝転移の外科治療に用いられる方法としては、大腸癌と同時性肝転移巣の同時切除¹¹²、術後の残肝容積と機能を増加させるための術前門脈塞栓術¹¹³、および両葉性の病変に対して二期的に実施する肝切除¹¹⁴が挙げられる。

当初から切除可能であるか、化学療法後に治癒可能な状態に変更された転移巣の局所治療として、切除は標準的治療法である。¹¹⁵ しかしながら、この集団の患者で、併存疾患、転移巣の位置（すなわち、主な肝静脈または大静脈に隣接）または切除後の不十分な残肝容積の推定

により切除を受けられない場合は、焼灼療法の候補となりうる。¹¹⁶ この設定においてラジオ波焼灼術（RFA）が十分研究されているわけではないが、多くのレトロスペクティブ研究で、肝転移の治療におけるRFAと肝切除が比較¹¹⁷⁻¹¹⁹されている。これらの研究のほとんどで、RFAは局所再発率と全5年生存率において切除より劣ることが示されている。¹¹⁵ 肝転移を有する患者に対するRFA対切除単独治療にみられた治療成績の差が、患者の選択バイアスによるのか、RFAの技術的限界であるのか、またはこれら2つの因子によるものなのかは、現在のところ不明である。¹¹⁸ しかしながら、委員会はRFAを完全切除が可能な疾患を有する患者における切除の代用とみなしていない。加えて、切除またはRFA（単独または切除との併用）は、局所療法を完全に受け入れられる患者にのみ行うべきである。目標が既知のすべての病巣の完全な切除/焼灼とされない「腫瘍減量手術」としての手術、RFAあるいは両者の併用は推奨されない。

潜在的に切除可能な転移性大腸癌と診断された患者は、切除可能性を評価するための外科コンサルト（すなわち、肝転移例における経験を積んだ肝臓外科医とのコンサルト）を含む集学的チームによる先行評価を受けるべきであるという委員会のコンセンサスが得られている。

転移性大腸癌と診断された患者の大多数は当初から切除不能病変を有するものに分類される。しかしながら、切除不能病変が肝に限定されている患者には、大腸癌の転移病変を縮小させ、これらの病変を切除可能な状態に変更させるための術前化学療法の利用が増加している（すなわち、変更化学療法）；術前化学療法は切除可能と判断された転移巣を有する患者にも実施されている（すなわち、術前補助療法）。

¹²⁰ この方法の潜在的な利点は以下の通りである：微小転移病変のより

早期の治療、化学療法に対する奏効性の決定（予後を示し、術後療法の計画立案に有用な場合がある）、および早期に増悪する患者に対する局所療法の回避。潜在的な欠点は以下の通りである：化学療法誘発性肝障害と、病状進行や完全奏効（CR）達成により切除範囲の同定が困難となる可能性があるため切除の「機会（window of opportunity）」を逃すこと。^{95,121} さらに、術前化学療法を受けた大腸癌患者を対象にした最近の研究から、転移部位を病理学的に検査したところ、CTでは完全奏効（CR）が達成されていると評価されているにもかかわらず、これらの部位のほとんどで依然として癌細胞が存在したことが示されている。¹²² そのため、術前化学療法による治療中は頻りに評価を実施することと、術前化学療法レジメンへの投与期間を最適化し、適切なタイミングの外科的介入を容易にする治療戦略を立てられるように腫瘍内科医、放射線科医、外科医、および患者間で緊密なコミュニケーションを維持することが不可欠である。¹²³ 当初から切除不能な病変を有する患者に対して術前化学療法を計画する場合、委員会は、術前化学療法開始後2ヵ月経過時に外科的再評価を計画すべきこと、引き続き術前化学療法を受ける患者はその後2ヵ月毎に外科的再評価を受けることを推奨している。¹²⁴⁻¹²⁷

肝外転移の存在や12ヵ月未満の無病期間など、特定の臨床病理学的因子は大腸癌患者の不良な予後と関連しているが^{104,105,128-130}、これらの因子の切除後の結果を予測する能力は限定的と考えられる。⁹³ しかしながら、術前療法を提案するかどうかに関する意思決定は、転移巣の切除の可能性の程度を最初に評価することから始まる。一般的に良好な予後の特徴を示し、明らかに切除可能な病変を有する患者では、初回手術の利益は、術前補助化学療法で腫瘍を縮小させることによる利益に勝る可能性がある。これに対して、術前化学療法は、切除の可

能性が境界域である病変、または最初は切除不能であるが化学療法に反応して切除可能に変更可能な病変を有する患者により適切となりうる。加えて、術前化学療法は以前に化学療法を受けていないか、12ヵ月以内に化学療法を受けていない患者に、より大きな利益が得られると思われる。

術前アプローチの最も重要な利益は、転移巣が最初に切除不能と評価された患者を切除可能な状態に変更しうる潜在能力である。Pozzoらの研究において、5-FU/LVにイリノテカンを併用した術前化学療法により、最初は切除不能だった肝転移を有する患者のうち有意な割合（32.5%）で肝切除を受けられるようになったことが報告された。¹⁰⁸ 無増悪期間中央値は14.3ヵ月であり、これらの患者の全員が追跡期間中央値19ヵ月の時点で生存していた。North Central Cancer Treatment Group（NCCTG）により実施された第II相研究において⁹⁷、切除不能な肝転移を有する患者44人がFOLFOX4で治療された。25人の患者（60%）で腫瘍の縮小が認められ、17人の患者（40%；奏効した患者の68%）は中央値で6ヵ月間の化学療法後に切除を受けることができた。大腸癌の肝転移病変を有し、最初に切除不能であった患者1,439人を対象にした別の研究では、1,104人の患者が化学療法で治療され、335人の患者（23%）が初回治療として肝切除を受けることができた。化学療法を受けた患者1,104人中、「奏効が良好な患者」に分類された138人（12.5%）では、症例の大多数がオキサリプラチンを含めた術前化学療法後に二次的肝切除を受けた。¹³¹ この138人の患者の5年全生存率は33%であった。さらに、主にオキサリプラチンを含む化学療法レジメンの有効性を評価した第III相ランダム化試験、Intergroup N9741に登録された未治療の切除不能転移性大腸癌患者795人のレトロスペクティブ解析の結果から、24人の患者

(3.3%) が治療後に治癒的肝切除を受けることができたと示された。

¹³² この集団における全生存期間中央値は、42.4 カ月であった。

術前の設定における化学療法レジメンの選択は、患者が切除可能な転移巣または潜在的に切除可能に変更可能な転移巣を有するかどうか、およびそのレジメンが有する奏効率および安全性/毒性の問題など、多くの因子に依存している。最近の European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の第 III 相研究では、当初から切除可能な肝転移を有する患者に対する周術期の FOLFOX4 (手術前 6 サイクルおよび手術後 6 サイクル) の使用が評価され、手術と併用する化学療法を手術単独と比較した場合、すべての適格患者およびすべての切除患者の 3 年無増悪生存率 (PFS) でそれぞれ 8.1% (P = 0.041) および 9.2% (P = 0.025) の明らかな改善が示された。¹³³ 術前 FOLFOX 後の部分奏効 (PR) 率は 40% で、手術死亡率は両治療群で 1% 未満であった。

抗 EGFR 阻害剤を併用する変更療法として、術前の FOLFIRI または FOLFOX を評価した最近のランダム化臨床試験が報告されている。^{134,135} しかしながら、転移性大腸癌患者の初回治療においてベバシズマブまたはセツキシマブと併用および非併用の FOLFOX、CapeOX、または FOLFIRI の有効性および安全性が多くランダム化研究で調査されている ([切除不能進行・転移癌に対する化学療法](#)に関する節を参照)。さらに、2 件のランダム化臨床試験において初回治療の FOLFOXIRI (5-FU 持続静注、LV、オキサリプラチン、イリノテカン) が FOLFIRI と比較されている。^{136,137} 1 つの研究では FOLFOXIRI 群において奏効率と全生存率の有意な改善が報告されたが¹³⁷、もう一方の研究では示されなかった。¹³⁶

切除不能な転移巣の治療における、FOLFOX および FOLFIRI と併用するベバシズマブの有効性 ([COL-C](#) および [切除不能進行・転移癌に対する化学療法](#)に関する節を参照) は、術前の設定におけるこれらのレジメンとベバシズマブの併用につながっているが、ベバシズマブを術前または術後に 5-FU ベースのレジメンと併用して投与することの安全性については、十分に評価されていない。大腸癌に対する初回治療としてベバシズマブを併用または非併用の化学療法を受けた患者 1,132 人を対象とした 2 件のランダム化試験のデータをレトロスペクティブに評価したところ、創傷治癒の合併症発現率は、ベバシズマブを含むレジメンを受ける間に大手術を受けた群の方が、大手術を受ける間に化学療法単独を受けた群よりも高かったことが示された (それぞれ、13% vs 3.4% ; P = 0.28)。¹³⁸ しかしながら、手術前に化学療法 + ベバシズマブまたは化学療法単独を実施した場合、創傷治癒の合併症発現率はいずれの患者集団でも低かった (1.3% vs 0.5% ; P = 0.63)。委員会は、ベバシズマブの最終投与と待機的手術との間隔は少なくとも 6 週間 (この薬物の 2 半減期に相当する¹³⁹) 空けるように推奨している。潜在的に切除可能な肝転移を有する患者を対象として、CapeOX + ベバシズマブ療法のうちベバシズマブの投与は手術前 5 週間で中止している (すなわち、治療 6 サイクル目からベバシズマブを除外した) が、出血および創傷合併症の増加はなかった。¹⁴⁰ 加えて、オキサリプラチンまたはイリノテカンを含むレジメンを受けている患者に対する大腸癌の肝転移切除前の 8 週以内と 8 週間を超える時点で術前ベバシズマブを中止した場合の影響を評価した 1 件のレトロスペクティブ試験では、出血、創傷、または肝の合併症において有意差はみられなかった。¹⁴¹

この他の術前投与と関連して報告されているリスクとしては、イリノテカンおよびオキサリプラチンベースの化学療法レジメンを実施する場合に、それぞれ脂肪肝および肝類洞障害を発症する可能性が挙げられる。^{123,126,142,143} そのため肝毒性の発生を抑えるために、患者が切除可能な状態となったら、可能な限り早期に手術をすることが推奨されている。

上述のように、大腸癌の転移巣は肺にも発生しうる。¹⁴⁴ 大腸癌の肝転移について考察した治療推奨事項の大部分は、大腸癌の肺転移の治療にも適用される。選択された症例では、切除可能な肺と肝転移の合併切除が実施されている。¹⁴⁵ ほとんどの腹部/腹膜転移に対する治療の目標は、治癒というよりもむしろ症状緩和である。

大腸癌の肝または肺転移に対する切除後の補助化学療法の有効性に関するデータは非常に限られている。潜在的に治癒切除可能な患者を5-FU/LVの全身化学療法群または経過観察群にランダムに割り付けた、早期に終了した2件のランダム化臨床試験の結果の統合解析では、無増悪生存期間中央値は化学療法群で27.9ヵ月、手術単独群で18.8ヵ月であり（ハザード比 = 1.32 ; 95%CI、1.00-1.76 ; P = 0.058）、全生存期間に差はなかった。¹⁴⁶ しかしながら、委員会は、顕微鏡的な残存腫瘍を根絶する可能性を高めるため、肝または肺切除後、ほとんどの患者に対して、周術期治療期間が合計で約6ヵ月にわたる有効な全身化学療法レジメンの実施を推奨している。

肝切除のための外科手術において、同時に肝動脈ポートまたは埋め込み型のポンプの留置、それに続く肝動脈からの化学療法剤の肝転移巣への直接投与（すなわち、HAI）は、いまま選択肢のままである（カ

テゴリー2B）。肝切除を受けた患者を対象にしたランダム化研究において、全身化学療法に加えHAIによるフロクスウリジン（デキサメタゾンの併用とLVの併用または非併用）投与は、2年生存率と肝の無増悪期間において全身化学療法単独よりも優れていることが示された。^{95,147} しかしながら、長期の追跡期間では2群間の生存の差は有意でなかった。^{95,148} その他の数件の臨床試験では、HAI療法を全身化学療法と比較した場合、奏効または肝の無増悪期間で有意な改善が示されているが、ほとんどの試験がHAI療法の生存における利益を示していない。⁹⁵ 術前化学療法のための患者選択に関するいくつかの不確定要素は、HAIの適用にも関連している。¹⁰³ しかしながら、HAI療法に対する制限として、胆管毒性の可能性⁹⁵ および特別な技術的専門性が要求されることが挙げられる。HAI療法は腫瘍外科学と腫瘍内科学両面の本手技に関する幅広い経験を有する施設においてのみ考慮すべきであるという委員会のコンセンサスが得られている。

最後に、肝転移巣を標的とした治療法がいくつかあるが、大腸癌転移巣の治療におけるそれらの意義には議論の余地がある。そうした治療法には、イットリウム-90 マイクロスフィアを用いた肝動脈放射線塞栓療法^{149,150}、肝動脈化学塞栓療法¹⁵⁰、および原体照射法¹⁵¹がある。動脈内塞栓術は主に肝転移を有する選択された患者に対するカテゴリ-3の推奨であり、原体外照射療法は患者に症状があるか、臨床試験の設定で実施するのでない限り使用すべきではない。（後述の同時性転移の精査と管理および[異時性転移の精査と管理](#)に関する節を参照）。

同時性転移の精査と管理

大腸の同時性転移性腺癌（例、大腸癌肝転移）が疑われる患者の精査には、全大腸内視鏡検査、全血球、血小板、生化学検査、癌胎児性抗原（CEA）測定、胸部・腹部および骨盤CT⁴⁶を含むべきである

（[COL-5](#)を参照）。委員会は、転移性結腸癌のすべての患者に対して、転移の診断時に、腫瘍のKRAS遺伝子検査を推奨している（[MS-2](#) – [MS-3](#)のKRAS検査の考察を参照）。委員会は、進行度分類、ベースラインの画像検査、または定期的フォローアップのためのPETのルーチン使用には強く反対しており、ベースラインの術前PETを考慮すべきは、解剖学的画像検査で治癒切除可能と思われるM1病変の存在が示唆される場合に限り、このPETの目的は外科的管理の可能性が排除される未確認の転移巣がないかを評価することである。明らかに切除不能な転移巣を有する患者はベースラインPETを受けるべきではなく、また化学療法に対する反応を評価するためにPETを使用すべきではない。外科的治癒が見込まれるという基準には、当初は切除不能であっても術前化学療法後に外科的治癒が可能になりうる転移巣が含まれる。大多数の症例における肝外病変は、治癒を目的とする切除の可能性がないことに注意すべきである；「切除可能性への変更」は主として、重要構造物への浸潤のために化学療法で退縮が達成されなければ切除不能である肝に局限した病変を有する患者に対して当てはまる。PETは化学療法後一時的に陰性になりうること（例、壊死病変が存在する場合）¹⁵²に注意すべきであり、委員会は、化学療法に対する奏効性の評価のためにPETを使用しないよう推奨している。PETの偽陽性は、手術または感染後、組織の炎症が存在する場合に起こりうる。¹⁵² 外科切除が可能と思われるM1肝転移を有する患者の術前評価の一環として静注造影剤を用いたMRIは考慮してよい。例えば、造影剤を用いたMRIは、肝病変の範囲がPETとCTの結果が一致していない場合に有用

となりうる。肝胆道転移および肺転移の切除経験を積んだ外科医による先行評価を含めて、集学的治療チームのメンバー間での緊密なコミュニケーションが推奨される。

切除可能な同時性肝転移または肺転移

患者が手術の対象で、肝または肺転移が切除可能と考えられる場合、委員会は次の選択肢を推奨している：結腸切除および同時またはその後の肝（または肺）切除^{98,130}、2～3ヵ月間の術前補助化学療法後（例、ベバシズマブを併用するまたは併用しないFOLFIRI、FOLFOX⁹⁶、またはCapeOX[カペシタビン、オキサリプラチン]化学療法、またはセツキシマブ[野生型KRAS腫瘍のみに考慮]を併用または併用しない同じ化学療法レジメンを選択）、肝または肺切除と同時にまたは分割的結腸切除、または結腸切除後に術前補助化学療法（上記を参照）および転移巣の分割的切除（[COL-5](#)を参照）。切除可能な肺の孤立性病変は、結腸切除後に分割的開胸術および肺結節切除を考慮すべきである。化学療法開始前に結腸の原発巣の切除が必要になることはまれであり、原発巣に関係した重篤な症状（例、完全な腸閉塞）がある場合のみ実施すべきである。術前補助化学療法の利点として、原発巣と転移巣の両方を術前に縮小しうること、および未切除の原発巣が関連する合併症の割合は非常に低いことが挙げられる。⁹⁶ また、最長2～3ヵ月の術前補助化学療法の実施は、癌の進行が緩徐なために転移切除が有益である可能性が高い患者を識別するのに役立つであろう。術前補助レジメンにベバシズマブが含まれる場合は、ベバシズマブの最終投与と手術との間隔を少なくとも6週空け、術後ベバシズマブを再開する前に6～8週の間隔を空けるべきである。肝または肺転移を完全切除した患者には、補助化学療法を提案すべきである。委員会は、術前および術後化学療法の全施行期間として約6ヵ月を推奨している。補助療法の推奨される選択肢としては、FOLFOXIRIを除く、切除不能

進行・転移癌に対する有効な化学療法レジメン（カテゴリー2B；[COL-C](#)を参照）が挙げられる。肝転移のみの症例における全身5-FU/LV（カテゴリー2B）または5-FU持続静注を併用または非併用のHAI療法は、この治療に関して腫瘍外科学と腫瘍内科学の経験を有する施設における選択肢の1つとなっている。術前補助化学療法を完了した患者には、経過観察または短期の化学療法コースを考慮することができる。Stage IVで非担癌状態（NED）に分類される患者に対する治療後の追跡については、[治療後のサーベイランス](#)の節に記述している。全体として、術前および術後補助療法を併用した場合、治療期間は6ヵ月を超えるべきではない。

切除不能な同時性の肝転移または肺転移

切除不能と考えられる肝または肺病変を有する患者に対して、委員会は、これらの患者が切除の候補となるように転移巣に対して初回治療に相当する化学療法（例、ベバシズマブを併用するまたは併用しないFOLFIRI、FOLFOX、またはCapeOX化学療法、またはセツキシマブを併用するまたは併用しない同じ化学療法レジメン[野生型KRAS腫瘍のみににおいて考慮]）を推奨している（[COL-6](#)を参照）。切除可能に変更することが可能な病変を有する患者には奏効率が高い術前化学療法レジメンが考慮されるべきであり¹⁵³、術前化学療法の2ヵ月後、およびその後はそのような治療法を受けながら2ヵ月毎に切除について再評価されるべきである。変更療法の構成要素としてベバシズマブが含まれる場合、ベバシズマブの最終投与と手術との間隔を少なくとも6週空け、術後ベバシズマブを再開する前に6~8週の術前期間を設けるべきである。病変が切除可能となった患者は、術前および術後化学療法（合計6ヵ月間が望ましい）による治療を含めて、結腸癌および転移巣の同時または分割切除を受けるべきである。補助療法として推奨される選択肢には、切除不能進行・転移癌に対する有効な化学療法

レジメン（カテゴリー2B）が挙げられる。肝転移のみの症例における全身5-FU/LV（カテゴリー2B）または5-FU持続静注を併用または非併用のHAI療法は、この治療に関して腫瘍外科学と腫瘍内科学の経験を有する施設における選択肢の1つとなっている。術前化学療法を完了した患者には、経過観察または短期の化学療法を考慮することができる。切除不能な同時性の肝または肺転移例に対する初回治療としての緩和的切除は、患者に閉塞や急性の大量出血など明確で差し迫ったリスクがある場合にのみ考慮すべきである。¹⁰⁰ 原発巣の症状改善は、最初の1~2週以内であっても初回全身化学療法でしばしば認められることに留意すべきであり、同時性原発病変の緩和的切除をルーチンに行うことは、顕性な閉塞が認められなければ実施すべきでない。こうした状況において原発病変が原因となる合併症はまれであり、原発巣切除は全身化学療法の開始を遅らせる。無処置の原発病変があることはベバシズマブ使用の禁忌ではない。ベバシズマブを用いることによる消化管穿孔のリスクは原発巣の切除によって減少しない。なぜなら、一般的には大腸穿孔、特に原発病変の穿孔はまれである（[MS-17](#) - [MS-18](#)を参照）。

転移巣の焼灼療法単独または切除との併用も、測定可能なすべての転移巣が治療可能な場合に考慮することができる（[転移巣の管理の原則](#)を参照）。Stage IVで非担癌状態（NED）に分類される患者に対する治療後の追跡については、[治療後のサーベイランス](#)の節に記述している。

術前療法に反応しない切除不能な転移巣を有する患者は[COL-C](#)で概説している通り、切除不能進行・転移癌に対する化学療法を受けるべきであり、治療の選択は、部分的には患者が強化療法の適切な候補であるかどうかに基づく。根治が目的でない減量手術または焼灼療法は推奨されない。

肝動脈放射線塞栓療法および肝動脈化学塞栓療法などの肝転移巣を標的とした治療法に関しては、委員会のコンセンサスは得られなかった。肝転移が主体で明らかな全身性の広がり認めない化学療法抵抗性/不応性の選択された患者には、これらの治療法が一部の委員会メンバーに支持されたが、他のメンバーには支持しなかった（カテゴリー3）。委員会のコンセンサスでは、原体外照射療法は患者に症状があるか、または臨床試験の設定でなければ、使用すべきではないとしている。

同時性腹部/腹膜転移

腹膜転移と腸閉塞を有する患者に対する手術の選択肢には、結腸切除、人工肛門造設、または切迫した腸閉塞ではバイパスもしくはステント留置、その後の切除不能進行・転移癌に対する化学療法が挙げられる（[COL-8](#)を参照）。腸閉塞がない転移例の初回治療は、切除不能進行・転移癌に対する化学療法である。現在、委員会は腫瘍減量手術（すなわち、腹膜剥離手術）および術中腹腔内温熱化学療法^{154,155}を用いる腹膜播種（carcinomatosis）の治療は研究段階ととらえており、このような治療は臨床試験以外では支持しない。しかしながら、委員会では、こうした方法それぞれに伴うリスクと利益を評価するランダム化臨床試験の必要性を認識している。

異時性転移の精査と管理

癌の再発をモニターするためのPETのルーチンの使用は推奨されない。「PET/CT」のCTは非造影CTであり、したがってルーチンのサーベイランスとしては理想的な質ではないことに注意すべきである。病変が切除可能であるか、潜在的に切除可能になりうる異時性転移が専用の造影CTまたはMRIで証明されれば、PETによって病変の広がりを描出することが推奨される。PETは、転移巣の広がりを迅速に描出し、手術適応とならなくなる可能性のある肝外病変の可能性のある部位を同

定するために用いられる。¹⁵⁶ 腫瘍サンプル（転移巣または最初の原発巣）は、他の最初の転移巣の同定と同様に、抗EGFR剤をこの患者に対する可能な選択肢の1つとして組み入れるかどうかを決定するため、KRASジェノタイプングに提出すべきである（[MS-2](#) – [MS-3](#)のKRAS検査の考察を参照）。肝胆道転移および肺転移の切除経験を積んだ外科医による先行評価を含めて、集学的治療チームのメンバー間での緊密なコミュニケーションが推奨される（[COL-10](#)を参照）。

異時性転移の管理はさらに、患者の化学療法歴の評価も含めること、および結腸切除がないことにおいて、同時性転移の管理とは区別される。切除可能な患者は、以前に化学療法を受けていないか、化学療法の治療歴があるかで区別される（[COL-11](#)を参照）。切除可能な転移巣を有する患者に対する初回治療の選択肢としては、初回切除を行い、その後6ヵ月間の効果的な化学療法レジメンによる化学療法（[COL-C](#)を参照）、または2~3ヵ月間の術前補助化学療法後、切除に加え術前補助レジメンに対する効果に基づいた追加の術後化学療法（術前と術後化学療法を合わせて最長で合計6ヵ月間）が挙げられる；術前補助療法に反応しない患者には経過観察もまた選択肢の1つである。例えば、術前補助療法に反応した病変をもつ患者に対しては、同じ化学療法レジメンを術後に繰り返すべきである。しかしながら、術前補助療法に反応しない患者には、代替の有効な化学療法レジメン（[COL-C](#)を参照）または経過観察が、術後における選択肢の1つとなる。

横断的画像方式またはPETにより、切除不能な病変（潜在的に変更可能または変更不可能と考えられる病変を含む）を有すると判定された患者は、以前の化学療法歴に基づいて有効な化学療法レジメンを受けべきである（[COL-10](#)；[COL-11](#)を参照）。特に、12ヵ月以内に投与されたFOLFOXで病状進行を示す患者は、ベバシズマブまたはセツキシマブ[KRAS野生型のみ]を含めるかどうかはオプションとして、

FOLFIRIレジメンに切り替えるべきである。切除可能な状態に潜在的に変更可能な患者は、病変の切除可能な状態への変更の評価を2ヵ月毎に受けるべきである；化学療法が効果的な病変で、切除可能な状態に変更される患者は、上述の切除可能な病変をもち化学療法治療歴を有する患者と同様に切除を受け、その後術後療法を受けるべきである。肝転移のみの症例における全身5-FU/LV（カテゴリー2B）または5-FU持続静注を併用または非併用のHAI療法の、この治療に関して腫瘍外科学と腫瘍内科学の経験を有する施設における選択肢の1つとなっている。術前療法に反応しない切除不能な転移巣を有する患者はCOL-Cで概説している通り、切除不能進行・転移癌に対する化学療法を受けるべきであり、治療の選択は、部分的には患者が強化療法の適切な候補であるかどうかに基づく。緩和的化学療法を受けている患者は、約2～3ヵ月毎にCTまたはMRIでモニターされるべきである。

PETは、病状の進行の定期的なモニタリングには推奨されない。

切除不能進行・転移癌に対する化学療法

全身性の結腸転移癌の現在の管理では、以下の様々な有効な薬物を併用または単剤で使用する：5-FU/LV、カペシタビン、イリノテカン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、およびパニツムマブ。^{25,29,31,136,137,153,157-171} これら薬物の推定される作用機序は様々で、DNA複製阻害、血管内皮増殖因子（VEGF）および上皮成長因子（EGF）受容体活性の阻害が含まれる。¹⁷²⁻¹⁷⁵ 治療法は、前治療の種類と時期、および個々の薬剤の異なる毒性プロファイルを考慮して選択する。ガイドラインに掲載される特定の化学療法レジメンは、それらが一次治療、初回増悪後の治療、または2回目の増悪後の治療のいずれに該当するかに応じて示されるが、これらの推奨は連続した治療を表していること、および治療の各ラインははっきりと区別されているわけではなくむしろ不明瞭であることを、明確にしておくことが重

要である。¹⁵⁹ 例えば、神経毒性増強のため、一次治療レジメンの一部として投与されているオキサリプラチンを12週以内に中止して他の薬剤を継続する場合、その継続治療はやはり一次治療と考える。治療開始時に考慮すべき原則としては、特定の毒性を経験した患者に対する治療法の調整の計画を含めて、病状の進行がある場合とない場合の両方において治療法を変更するためのあらかじめ計画された戦略がある。例えば、初回増悪後の治療法選択に関する決定は、ある程度、患者が受けた前治療に基づくべきである（すなわち、患者を多様な抗がん剤に暴露させる）。さらに、個々の患者に対するこれらのレジメンの有効性及び安全性の評価には、個々の薬剤だけでなく、薬剤の投与量、投与スケジュール、投与方法のほか、外科的治癒の可能性や患者の全身状態（PS）も考慮する必要がある。

強化療法（intensive therapy）の適応となる患者（すなわち、このような治療法への耐容性が良好で、高い奏効率が有益と思われる患者）の転移に対する一次治療として、委員会は次の5つの化学療法レジメンを推奨している：FOLFOX（例、mFOLFOX6またはFOLFOX4）^{160,168,176-182}、CapeOX¹⁸²⁻¹⁸⁴、FOLFIRI^{161,177,181,185}、5-FU/LV^{163,167,185-187}、またはFOLFOXIRI（COL-Cを参照）。一次治療としてのFOLFOXIRIの使用はカテゴリー2Bの推奨であるが、委員会は残りのレジメン（すなわち、FOLFOX、CapeOX、およびFOLFIRI）の1つが他のレジメンよりも好ましいとは考えていない。ベバシズマブまたはセツキシマブのいずれか（セツキシマブは野生型KRAS遺伝子を有する患者のみ）の追加は、FOLFIRI、FOLFOX、またはCapeOXが投与されている場合の1つの選択肢である。^{29,188} 転移治療に関する委員会のコンセンサスは、FOLFOXとCapeOXは区別なく使用できるというものであった。¹⁸² FOLFIRIおよび5-FU持続静注/LVレジメンはどちらもベバシズマブとの併用で推奨されている一方

¹⁸⁹⁻¹⁹¹、FOLFIRIと併用するセツキシマブ（野生型KRAS腫瘍のみ）の選択肢も含まれている。³¹ FOLFOXIRIを使用する場合は（カテゴリー2B）、生物学的製剤の追加なしの投与が推奨されるが、それはそのような併用の有効性及び安全性に関するデータが未だ揃っていないためである。強化療法が適応とならない患者（すなわち、併存疾患のため、または高い奏効率と関連する治療法の必要がないため）に対する一次治療の選択肢として、ベバシズマブを追加または追加しないカペシタビン⁸¹または5-FU持続静注/LV¹⁹⁰⁻¹⁹²、またはセツキシマブ単独（野生型KRAS遺伝子有する患者に対してのみ）のいずれか³³が挙げられる。

数件の第II相ランダム化研究の統合結果は、一次治療の5-FU/LVレジメンへのベバシズマブの併用が、ベバシズマブの非併用と比べて、切除不能大腸癌の全生存率を改善することを示している。^{191,193} これら数件の試験結果の統合解析から、5-FU/LVレジメンとベバシズマブの併用療法では生存期間中央値が17.9ヵ月であったのに対し、ベバシズマブ非併用の5-FU/LVまたは5-FU/LV + イリノテカンでは14.6ヵ月であったことが示された。¹⁹³ ベバシズマブ併用でイリノテカン-5-FU化学療法（IFL）を受けている化学療法未治療患者を対象とした研究でも、一次治療にベバシズマブの併用が支持された。¹⁹⁴ この重要な試験では、ベバシズマブの使用による生存期間の延長がみられた：20.3ヵ月 vs 15.6ヵ月（ハザード比 = 0.66；P < 0.001）。CapeOX（カペシタビン用量 1,000mg/m²、1日2回、14日間）とFOLFOXを直接比較した最近の第III相ランダム化二重盲検プラセボ対照研究

（NO16966）の結果が報告された。中央値が30ヵ月を超える追跡期間の後、CapeOxは切除不能大腸癌の一次治療においてFOLFOXと非劣性であると結論づけている。^{182,188} しかしながら、1,400人の患者を対象としたこの大規模試験において、オキサリプラチンベースのレ

ジメンへのベバシズマブの併用は、ベバシズマブを非併用レジメンと比較して、無増悪生存期間では1.4ヵ月というわずかな延長しか示さず（ハザード比 = 0.83；97.5%CI、0.72-0.95；P = 0.0023）、全生存期間の差もわずか1.4ヵ月で統計的に有意でなかった（ハザード比 = 0.89；97.5%CI、0.76-1.03；P = 0.077）。NO16966と他の複数の試験との比較においてみられた差は、試験間の中止割合や治療期間の差に関係しうることを示唆するが、このような仮説は憶測にすぎない。¹⁸⁹ さらに、この1,400人の患者を対象としたランダム化研究では、ベバシズマブの併用または非併用で奏効率に全く差がみられず

（下記参照）、治療中止は奏効が得られた後になされていることから、この知見は早期の治療中止の影響ではないと考えられる。FOLFOXまたはCapeOXのいずれかにベバシズマブを併用し、それらの利益を評価したサブセット解析の結果から、ベバシズマブはFOLFOXではなく、CapeOXに併用された際に無増悪生存の改善と関連したが、CapeOX + ベバシズマブまたはFOLFOX + ベバシズマブの一方を投与中の患者にみられた無増悪生存曲線はほぼ同一であった。¹⁸⁸

イリノテカンを含む3レジメンにベバシズマブの併用または非併用の有効性を評価した第III相試験（BICC-C研究）の結果から、切除不能大腸癌の一次治療としてFOLFIRIは有効性及び安全性に関してIFL変法またはCapelRI（カペシタビン + イリノテカン）よりも優れていることが示された。^{195,196} この試験は早期に中止されたため予定登録例数を満たさなかったが、追跡期間の中央値が22.6ヵ月の時点で、一次治療としてFOLFIRI（7.6ヵ月）を受けた患者の無増悪生存期間を、IFL変法（5.9ヵ月；P = 0.004）またはCapelRI（5.8ヵ月；P = 0.015）を受けた患者の無増悪生存期間と比較すると、統計的に有意な延長がみられた；しかしながら、全生存期間の中央値は、FOLFIRIレジメンと、IFL変法またはCapelRIレジメンとの比較で有意差はな

かった。FOLFIRI または IFL 変法をベバシズマブと併用した場合の無増悪生存期間は、それぞれ 11.2 ヶ月および 8.3 ヶ月まで延長することが示されたが、この差は統計的に有意ではなかった ($P = 0.28$)。しかしながら、追跡期間中央値 34.4 ヶ月の時点で、FOLFIRI + ベバシズマブ (28.0 ヶ月) は IFL 変法 + ベバシズマブ (19.2 ヶ月; $P = 0.037$) よりも全生存期間が統計的に有意に長かった。¹⁹⁶ FOLFOX と FOLFIRI の有効性が同等であることを示すエビデンスが、クロスオーバー研究から得られており、この研究では一次治療として FOLFOX または FOLFIRI のいずれかを受け、病状進行時にもう一方のレジメンに切り替えた。¹⁷⁷ これら 2 つのレジメンを一次治療として用いた場合に、同様の奏効率および無増悪生存期間が得られた。この結論は、切除不能大腸癌の化学療法未治療患者において FOLFOX4 および FOLFIRI レジメンの有効性および毒性を比較した第 III 相試験の結果から更なる支持を得ている。¹⁸¹ 2 治療群で奏効率、無増悪生存期間、および全生存期間の差はなかった。転移を有する患者の一次治療において、ベバシズマブと併用する FOLFIRI の有効性を評価している現在実施中の第 III 相研究の結果はまだ報告されていない。¹⁹⁷

2 件の第 III 相ランダム化試験において、転移巣に対する一次治療として、FOLFOXIRI 療法と FOLFIRI 療法が比較検討されている。一方の研究では、FOLFOXIRI 群で無増悪生存期間 (9.8 ヶ月 vs 6.9 ヶ月; ハザード比 = 0.63; $P = 0.0006$) および全生存期間中央値 (22.6 ヶ月 vs 16.7 ヶ月; ハザード比 = 0.70; $P = 0.032$) の統計的に有意な改善が認められたが¹³⁷、もう一方の研究では 2 治療群間で全生存期間の差は認められなかった (全生存期間中央値: FOLFIRI 群および FOLFOXIRI 群、それぞれ 19.5 ヶ月および 21.5 ヶ月; $P = 0.337$)。¹³⁶ 両研究の FOLFOXIRI 群においてある程度の毒性 (例、神経毒性および好中球減少¹³⁷、下痢、脱毛および神経毒性における有意な増加)

の増強が示されたが、毒性による死亡率の差は報告されなかった。¹³⁶ 切除不能大腸癌患者に対する一次治療として FOLFOXIRI が、カテゴリー 2B の選択肢としてガイドラインに追加されている。

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) により実施された第 III 相ランダム化研究 (E3200) では、ベバシズマブを含まない一次治療レジメンで増悪した患者に対する二次治療として FOLFOX4 にベバシズマブを追加すると、前治療歴があるがベバシズマブ未経験の切除不能大腸癌患者の生存をわずかに改善することが実証された。全生存期間中央値は、FOLFOX4 + ベバシズマブ併用療法で 12.9 ヶ月であったのに対し、FOLFOX4 単独療法では 10.8 ヶ月であった ($P = 0.0011$)。¹⁹⁸ ベバシズマブ単剤の使用は、FOLFOX 単独または FOLFOX + ベバシズマブ治療群と比較して有効性が劣っていることが示されたため、推奨されない。¹⁹⁸ この研究は既治療例を対象に行われたが、この結果を、ベバシズマブを含むレジメンの増悪例に対する初回増悪後、または 2 回目増悪後のベバシズマブの使用を支持するために使用することはできない。

ベバシズマブの投与を受けている高齢者では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。¹³⁹ 加えて、ベバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性があり^{138,139,192} ([転移巣の管理の原則](#)を参照)、消化管穿孔はまれではあるが、大腸癌患者におけるベバシズマブ療法の重大な副作用である。^{138,192} 腹膜剥離術などの広範な腹腔内手術は消化管穿孔を起こしやすくする。進行卵巣癌患者の小規模コホートでは、ベバシズマブで治療された場合、消化管穿孔発生割合が容認できないほど高かった¹⁹⁹; このことは、腹膜転移の減量手術が消化管穿孔の危険因子となりうることを示す一方で、非切除の原発巣の存在は消化管穿孔のリスクを増加させるものではないと思われる。

委員会は、カペシタビン使用に関連する毒性に関して、クレアチニンクリアランスが低下している患者では、この薬物の濃度が蓄積されること²⁰⁰、5-FU/LVの急速静注または持続静注レジメンを受けている患者よりもカペシタビンを含むレジメンを受けている患者の方が、手足症候群の発現率が高かったこと^{200,192}、および一定用量のカペシタビンに対して、北米の患者の方が他の国の患者よりも有害事象発生率が高いことを示した。²⁰¹ こうした毒性の特性により、カペシタビンの用量は調整する必要があると考えられ^{192,200,202}、カペシタビン投与中の患者は手足症候群など特定の副作用に関して、ごく初期の徴候がみられた時点で、用量の調整が行えるよう綿密にモニターされるべきである。Saltzらの研究で使用された1,000mg/m²、1日2回の用量よりもカペシタビン投与量が低い場合でも、CapeOX + ベバシズマブとFOLFOX + ベバシズマブの有効性が依然として同等かどうかは、現在のところ不明である。¹⁸⁸

イリノテカンと関連する毒性としては、早発性と遅発性の下痢、脱水、および重度の好中球減少が挙げられる。^{203,204} イリノテカンは、ウリジンリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ1A1 (UGT1A1) という酵素により代謝されるが、この酵素は、特定のグリコシル基との抱合を介して、ビリルビンなどの基質をより可溶性の高い形態へと転換させる。UGT1A1の欠乏は、特定の遺伝子多型に起因している可能性があり、クリグラ-ナジャー (Crigler-Najjar) 症候群I型およびII型およびジルベール (Gilbert) 症候群などの、非抱合型ビリルビンの蓄積と関連する病態を引き起こしうる。そのため、イリノテカンは慎重に使用すべきであり、ジルベール (Gilbert) 病または血清ビリルビンの上昇を認める患者では低用量で使用すべきである。²⁰⁵ 同様に、UGT1A1をコードする遺伝子における特定の遺伝子多型は、イリノテカンの活性代謝物のグルクロン酸抱合体生成を低下させ、結果的に同

薬物の蓄積を招く可能性があるが^{204,206}、これらの多型を有するすべての患者がイリノテカンに關係する重度の毒性を経験するわけではない。²⁰⁶ 遺伝子発現の低下と、それによって起こるUGT1A1発現の減少に関連するUGT1A1*28アレルを検出するための市販検査法が利用可能であり²⁰⁵、UGT1A1*28がホモ接合であることが明らかになった患者においては、この薬物の開始用量を減らして使用すべきであることを指示する警告がCamptosarのラベルに追加されている。²⁰³ イリノテカン投与中の患者についてUGT1A1*28アレル検査法を使用するための実用的な方法が提示されているが²⁰⁶、実地臨床においてこの検査を使用するためのガイドラインは確立されていない。さらに、イリノテカンの毒性を経験している患者では、UGT1A1検査の結果に関係なく投与量の減少が必要となるため、そのような患者に対するUGT1A1検査は推奨されない。

オキサリプラチンの投与は、末梢性感覚神経障害の発現率増加と関連している。²⁰⁷ OPTIMOX1研究の結果により、転移巣に対する一次治療としてFOLFOXを受けている患者において、オキサリプラチンを含まない期間を設ける投与方法「stop-and-go」により神経毒性の減少がもたらされたが、全生存期間には影響しないことが実証された。²⁰⁸ そのため、委員会は、この有害作用を抑える手段として、同薬物の投与スケジュールと時期を調整することを推奨している。FOLFOXまたはCapeOXのオキサリプラチンの中止は、治療3ヵ月後、または容認できない神経毒性が認められた場合はより早期に、強く考慮されるべきであるが、これらのレジメンの他の薬物は腫瘍の増悪時まで継続投与する。オキサリプラチンによる神経毒性を経験している患者は、神経毒性がほぼ完全に消失するまでオキサリプラチンの治療を受けるべきではないが、神経毒性の発生を防止するための中止であればオキサリプラチンを再導入してもよい。第II相試験のOPTIMOX2では患者を、

FOLFOX 導入レジメン（6 サイクル）に続き、腫瘍増悪がベースラインに達するまですべての化学療法を中止し、その後 FOLFOX で再導入を行う群、OPTIMOX1 群（6 サイクルの FOLFOX の後、神経毒性を防止または低減させるためにオキサリプラチンを中止するが、5-FU/LV は継続し、その後病状進行の場合にはオキサリプラチンを再導入する）にランダム化した。²⁰⁹ この研究の結果は、OPTIMOX1 を受けた患者では、早期にあらかじめ計画された化学療法中止期間を設けた治療を受けた患者と比較して、全生存期間が改善する傾向（全生存期間中央値、26 カ月 vs 19 カ月； $P = 0.0549$ ）を示した。

5-FU 持続静注レジメンは急速静注レジメンよりも毒性が軽いようであることと、5-FU のいかなる急速静注レジメンも、イリノテカンまたはオキサリプラチンとの併用は不適切という委員会のコンセンサスが得られている。そのため、委員会は、もはや連続した治療のいずれの時点においても IFL（イリノテカン、5-FU 急速静注/LV）レジメン（BICC-C 試験¹⁹⁵において FOLFIRI よりも死亡の増加および有効性の低下と関連したこと、および Intergroup 試験¹⁶⁰において FOLFOX よりも劣っていることが明らかにされた）の使用を推奨しておらず、ガイドラインから削除している。イリノテカンまたはオキサリプラチンと併用する 5-FU は持続静注の隔週レジメンで投与すべきであり^{167,185}、あるいはイリノテカンまたはオキサリプラチンはカペシタビンと併用すべきである。¹⁶⁴

最近、セツキシマブは切除不能大腸癌を治療する一次治療の選択肢として、FOLFIRI³¹ および FOLFOX²⁹ との併用が研究されている。最近の多くの文献で、KRAS 遺伝子のコドン 12 またはコドン 13 に変異を有する腫瘍は、セツキシマブまたはパニツムマブなどの EGFR 阻害剤に対して本質的に感受性が低いことが示されている。²⁴⁻³² そのため、委員会は、すべての切除不能大腸癌における腫瘍組織（原発巣または

転移巣のいずれか）の KRAS 遺伝子型の検査を強く推奨している（[COL-A](#) を参照）。コドン 12 または 13 KRAS 変異を有することが分かっている患者は、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を単独でも他の抗がん剤との併用でも受けるべきではないが、これは実質的に利益が得られる可能性がなく、毒性への暴露と費用が正当化できないからである。ガイドライン全体を通して、セツキシマブまたはパニツムマブに関する NCCN の推奨は、野生型 KRAS 遺伝子を有する患者に対してのみ適応されていることに留意すべきである。

CRYSTAL 試験において、切除不能癌に対する一次治療でのセツキシマブが検討され、患者は FOLFIRI にセツキシマブ併用群と非併用群にランダムに割り付けられた。³¹ 腫瘍の KRAS 変異が既知の患者のサブセットを対象としたレトロスペクティブ解析により、野生型 KRAS 遺伝子を有する群ではセツキシマブの追加によって無増悪生存期間中央値が統計的に有意に改善した（9.9 カ月 vs 8.7 カ月；ハザード比 = 0.68；95%CI、0.50-0.94； $P = 0.02$ ）。第 II 相ランダム化試験である OPUS 試験に登録され、腫瘍の KRAS 変異が既知の患者のサブセットを対象としたレトロスペクティブ解析では、野生型 KRAS 腫瘍のサブセットにおいて、FOLFOX へのセツキシマブの追加は、FOLFOX 単独よりも奏効率が増加し（61% vs 37%；オッズ比 = 2.54； $P = 0.011$ ）、病状進行リスクが 15 日間という非常にわずかな改善（7.7 カ月 vs 7.2 カ月；ハザード比 = 0.57；95%CI、0.358-0.907； $P = 0.0163$ ）が見られた。²⁹

5-FU/LV ベースの前治療を受けた患者に対して、初回増悪後に推奨される治療法の選択肢は一次治療レジメンに依存し、一次治療に FOLFOX または CapeOX ベースのレジメンを受けた患者には、セツキシマブ³¹ を併用または非併用の FOLFIRI¹⁸⁵、およびセツキシマブを併用するイリノテカン¹⁷⁰ またはイリノテカン単独¹⁶² が挙げられる。

FOLFOX または CapeOX 単独は、FOLFIRI ベースのレジメンを一次治療として受けた患者に対する選択肢の1つである。セツキシマブを一次治療レジメンの一部として用いた場合、二次治療以降の治療では、セツキシマブもパニツムマブも使用すべきではない。初回増悪後、FOLFOX の代わりに CapeOX 使用に関する推奨は、一次治療においてこれら2つのレジメンの有効性が同等であることを実証した研究結果に裏づけられている。¹⁸² FOLFIRI ベースのレジメンで最初に治療された患者に対する他の選択肢としては、セツキシマブ + イリノテカンがあるが、イリノテカンとの併用が適応とならない患者には単剤のセツキシマブまたはパニツムマブが挙げられる。一次治療としてオキサリプラチンまたはイリノテカンを併用しない5-FU/LVを受けている患者に対する初回増悪後の選択肢は以下の通りである：FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI または単剤のイリノテカン。FOLFOXIRI による一次治療中に病状が進行した患者に対して推奨される選択肢には、セツキシマブ + イリノテカン（野生型 KRAS 遺伝子を有する患者に対してのみ）、またはこの併用に耐えられず、野生型 KRAS 遺伝子を有する患者に対してはセツキシマブまたはパニツムマブ単独がある。

一次治療としての FOLFIRI および FOLFOX6 レジメンの有効性を評価し、さらに初回増悪後の代替レジメンの逐次療法の効果を比較したランダム化研究の結果では、どちらの順序も無増悪生存期間および全生存期間中央値に関して同等であることが示された。¹⁷⁷ 切除不能大腸癌における最近の第 III 相臨床試験 7 件のデータの統合解析により、一連の治療における、ある時点での抗がん剤 3 種すべての投与と（すなわち、5-FU/LV、オキサリプラチン、およびイリノテカン）と生存期間中央値の延長との相関が示された。²¹⁰ さらに、全生存期間はこれらの薬物が投与される順序とは関連していないことが明らかにされた。初回増悪後に投与される単剤のイリノテカンは、対症療法（BSC）²¹¹ ま

たは 5-FU 持続静注/LV と比較して全生存を有意に改善することが明らかにされている。²¹² Rougier らの研究²¹²において、全生存期間中央値はイリノテカンで 4.2 ヶ月、5-FU で 2.9 ヶ月であった（ $P = 0.030$ ）一方、Cunningham らは、²¹¹ イリノテカン群の 1 年生存率 36.2% に対して支持療法群は 13.8%（ $P=0.001$ ）であることを報告した。さらに、Intergroup N9841 試験では、切除不能大腸癌の初回増悪後の FOLFOX とイリノテカン単独療法が比較されたが、全生存期間における有意差はなかった。²¹³ カルシウムおよびマグネシウム塩の注入が、オキサリプラチンの神経毒性作用を軽減する方法として提案されている。このトピックに関するデータは限られているが、こうした方法を考慮してもよい。

セツキシマブは、切除不能癌に対する一次治療で病状進行を認めた患者に対して、単剤^{33,170,214} およびイリノテカンとの併用^{170,215} の両方で研究されている。しかしながら、初期の研究では KRAS 検査は実施されていない点に注意することが重要である；本文中で特に指定のない限り、検査は実施されていない。イリノテカンを含む前治療に不応性の大腸癌患者 57 人に対し、セツキシマブ単独療法が第 II 相オープンラベル試験で投与され、奏効率は 9% であった。²¹⁴ さらに、不応性の切除不能大腸癌に対するセツキシマブ単独療法を対症療法（BSC）単独と比較した場合、無増悪生存期間（ハザード比 = 0.68；95%CI、0.57-0.80； $P < 0.001$ ）と全生存期間（ハザード比 = 0.77；95%CI、0.64-0.92； $P = 0.005$ ）をともに有意に延長させることが報告された。²¹⁶ この試験における、腫瘍の KRAS 変異が既知の患者のサブセットを対象としたレトロスペクティブ解析において、野生型 KRAS 腫瘍の患者では対症療法（BSC）よりもセツキシマブの利益が高いことが示された。³³ これらの患者において、無増悪生存期間中央値は 3.7 ヶ月対 1.9 ヶ月（ハザード比 = 0.40；95%CI、0.30-0.54； $P < 0.001$ ）お

よび全生存期間中央値は 9.5 カ月対 4.8 カ月（ハザード比 = 0.55；95%CI、0.41-0.74； $P < 0.001$ ）であり、セツキシマブ群が良好であった。イリノテカンベースのレジメンによる一次治療後に増悪した患者において、セツキシマブ単独療法とセツキシマブとイリノテカンの併用レジメンを直接比較した結果から、セツキシマブ + イリノテカン併用群では、セツキシマブ単独療法群よりも奏効率が 2 倍である（22.9% vs 10.8%[$P=0.007$]）ことが示された。¹⁷⁰ 同様のデザインの大規模第 III 相研究の結果からは、2 治療群間の全生存期間の差はみられなかったが、イリノテカンとセツキシマブの併用をイリノテカン単独と比較した場合、この研究でも奏効率と無増悪生存期間中央値の有意な改善がみられていた。毒性はセツキシマブを含む群が高かった。²¹⁷ そのため、イリノテカン単独またはセツキシマブ + イリノテカンの両方の使用が容認できる。セツキシマブとイリノテカンの併用に耐えられる患者では、イリノテカン単独治療後に増悪した治療法として、セツキシマブ単独よりもセツキシマブとイリノテカンの併用が好ましい。セツキシマブとイリノテカンの併用に耐えられない患者では、セツキシマブ単剤またはパニツムマブ単剤を考慮できる。

オキサリプラチンとイリノテカンの両方をベースにした化学療法で病状進行を認めた患者に対しては、切除不能大腸癌の設定においてパニツムマブ単剤が研究されている¹⁶⁹；パニツムマブ + 対症療法（BSC）対、対症療法（BSC）単独の奏効率は 10%対 0%（ $P < 0.0001$ ）であり、パニツムマブでは無増悪生存期間の有意な延長がみられた（ハザード比 = 0.54；95%CI、0.44-0.66）。この試験で、腫瘍の KRAS 変異が既知の患者のサブセットを対象としたレトロスペクティブ解析において、野生型 KRAS 腫瘍の患者では対症療法（BSC）よりもパニツムマブの利益が高いことが示された。²⁵ 無増悪生存期間は 12.3 週 対 7.3 週でパニツムマブ群が良好であった。パニツムマブ

の奏効率は、野生型群および変異型群で、それぞれ 17%対 0%であった。

PACCE 試験の結果から、化学療法/ペバシズマブ療法と比較して化学療法/ペバシズマブ/パニツムマブ療法の無増悪生存期間は短く、毒性が増強することが示された。²¹⁸ したがって、現在のガイドラインにおけるパニツムマブ使用に対する推奨は、単剤での使用のみに制限している。委員会は、初回増悪または 2 回目の増悪後に単剤としてパニツムマブまたはセツキシマブを使用する場合には、パニツムマブをセツキシマブの代わりに使用することを容認している。セツキシマブとパニツムマブとを直接比較する研究は実施されていないが、それぞれの薬物を単独療法として検討した臨床試験によってほぼ同様の奏効率が示されたことによって、この推奨が支持されている。これら 2 つの薬物間の違いの一つは、パニツムマブが完全ヒトモノクローナル抗体である一方、セツキシマブはキメラモノクローナル抗体であるということである。^{219,220} セツキシマブまたはパニツムマブのいずれか一方の薬物での不応後にもう一方を使用することを支持するデータはなく、委員会はこのような使用を行わないよう推奨している。イリノテカンベースの化学療法に不応性の患者に対しては、イリノテカンとセツキシマブの併用も増悪後に有効性を示していることから、適応とされる。¹⁷⁰ セツキシマブまたはパニツムマブの投与は、アナフィラキシーなど、重篤な輸注反応と関連しており、投与患者のそれぞれ 3%および 1%で起こる。^{219,220} 症例報告によると、セツキシマブで重篤な輸注反応を経験している患者に対するパニツムマブの投与は可能なようである。^{221,222} 皮膚毒性はこれら両薬物の副作用であり、輸注反応の一部とは考えられていない。セツキシマブおよびパニツムマブの皮膚反応の発生率と重症度は非常によく似ているようである；しかしながら、これらの薬物のいずれか一方を投与された患者における発疹の発生および重症度は、腫瘍効果および生存の延長を予測することが示されている。

31,32,216,223

2 件の第 III 相ランダム化試験の結果から、複数の生物学的製剤を用いる併用療法は治療成績の改善と関連しておらず、毒性の増強を引き起こしていることが示されている。PACCE 試験において、オキサリプラチンまたはイリノテカンベースの化学療法 + ベバシズマブを含むレジメンへのパニツムマブの追加は、野生型 KRAS 群および KRAS 変異群の両群において、有意に短い無増悪生存期間および有意に強い毒性と関連した。²²⁴ カペシタビン、オキサリプラチン、およびベバシズマブを含むレジメンにセツキシマブを追加した CAIRO2 試験でも同様の結果がみられた。²²⁵ そのため、委員会は、抗 EGFR 剤と抗 VEGF 剤の併用を含む治療法は使用しないように強く推奨している。

大腸癌細胞の EGFR 検査は、セツキシマブまたはパニツムマブに対する効果予測の適中率を実証されていない。BOND 研究からのデータにより、大腸癌細胞の免疫組織化学染色の強度は、セツキシマブに対する奏効率と相関しないことが示された。¹⁷⁰ パニツムマブに関しても同様の結論が導き出された。²²⁶ そのため、ルーチンの EGFR 検査は推奨されず、EGFR 検査の結果に基づいてセツキシマブまたはパニツムマブ療法を考慮したり、またはこの療法を除外したりすべきではない。

切除不能大腸癌に対する一連の治療に関して、前治療でベバシズマブを含むレジメンに臨床的に不応性である場合に、ベバシズマブ併用レジメンを投与することを支持するプロスペクティブなデータはなく、病状進行後のベバシズマブの継続 (bevacizumab beyond progression: BBP) は推奨されない。ベバシズマブが一次治療で使用されていない場合、転移巣の増悪後、化学療法にベバシズマブの併用療法を考慮することは適切であろう。¹⁹⁸

患者の全身状態 (PS) に応じた切除不能大腸癌治療の設定において、一次治療の強化療法に伴う利益とリスクを評価した試験 9 件の患者 6,286 人を対象とした研究で、全身状態 (PS) が 2 の患者では、特定

の消化管毒性のリスクが有意に高かったが、全身状態 (PS) が 2 または 1 以下の患者は、対照群と比べてほぼ同じ治療の有効性が示された。

²²⁷ 強力な一次治療への耐容性が低い患者について、ガイドラインは、ベバシズマブ併用または非併用のカペシタビン単剤^{164,165}、ベバシズマブ併用または非併用の 5-FU 持続静注/ロイコボリン^{166,167}、または野生型 KRAS 腫瘍の患者のみに対するセツキシマブ単剤 (カテゴリー 2B) を推奨している。切除不能癌に対する一次治療としてのカペシタビン + ベバシズマブ 対 カペシタビン単剤は比較されていないが、この設定における CapeOX + ベバシズマブは CapeOX 単剤よりも優れていることが示されている。^{182,188,189,192} 機能状態の改善がみられない切除不能癌患者は対症療法 (BSC) を受けるべきである。機能状態の改善を示す患者は、上述の初回増悪後の治療法で明記した選択肢の 1 つで治療されるべきである。委員会は、EGFR 阻害剤単剤、またはセツキシマブおよびイリノテカンを含むレジメンによる治療後の病状進行は、対症療法 (BSC) または臨床試験への登録を推奨している。委員会は、標準療法での治療後に病状進行を示す患者における救助療法として、カペシタビン、マイトマイシン、インターフェロン-アルファ、タキサン類、メトトレキサート、ペメトレキセド、スニチニブ、ソラフェニブ、エルロチニブ、またはゲムシタビンを単剤でも併用でも使用しないよう推奨している。これらの薬物はこの設定での有効性が示されていない。5-FU に抵抗性の大腸癌患者を対象とした第 II 相研究において、カペシタビン単剤投与による奏効例はなかった。²²⁸

治療後のサーベイランス

治癒目的の手術の後に、あるいは補助化学療法が実施された場合はその後、大腸癌患者の治療後のサーベイランスは、起こりうる治療の合併症を評価する、治癒目的の切除の可能性のある再発を発見する、および新たな異時性新生物を浸潤の前段階で同定するために実施され

る。Stage II および/または Stage III 患者のより密度の高いフォローアップの有効性が、数件の研究²²⁹⁻²³¹でプロスペクティブに示され、かつ密度の低いサーベイランスプログラムと密度の高いサーベイランスプログラムを比較するようデザインされたランダム化比較試験を含む最近の3件のメタアナリシスでも示されている。²³²⁻²³⁵ その他、大腸癌治療後のサーベイランスの問題に影響する最近の研究としては、18件の大規模な結腸癌補助療法に関するランダム化試験に登録された患者20,898人のデータの解析があり、ここでは再発の80%が、原発巣の外科切除から最初の3年以内に認められたことが示され⁷¹、そして集団ベースの報告では、大腸癌の局所再発および遠隔転移に対する治療を受けた患者において切除率と生存率の増加が示され、それらはこういった患者において治療後により高密度なフォローアップを行うことを支持するものである。²³⁶ しかしながら、治癒が期待できる大腸癌手術後の患者をフォローアップするための最適な戦略の選択については、依然として見解が分かっている。^{237,238}

治療後のサーベイランスに対する委員会の以下の推奨事項は、治療が成功した（すなわち、既知の癌残存を認めない）Stage I～Stage IIIの患者に関するものである：3～6ヵ月毎の現病歴と診察を2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間；癌胎児性抗原（CEA）検査をベースライン時および3～6ヵ月毎に2年間²³⁹、その後、患者が積極的な根治手術の潜在的候補であると臨床医が判断した場合、次の5年間は6ヵ月毎。^{235,239,240} 大腸内視鏡検査は、切除後約1年経過時（または閉塞性病変により術前に実施されていない場合は、切除後約3～6ヵ月経過時）に推奨される。大腸内視鏡検査の再検査は通常、3年後に実施することが推奨され、その後は、フォローアップの大腸内視鏡検査で進行性腺腫（絨毛状ポリープ、1 cm 超のポリープまたは高異型度）が認められなければ、5年毎の実施が推奨されるが、進行性腺腫が認められる場合は、大腸内視鏡検査は1年後に繰り返すべきである。²⁴⁰ 50歳以前に結腸癌を発症した患者はより頻繁な大腸内視鏡検査の適応となる。

胸部、腹部および骨盤 CT は、Stage II および Stage III の患者では最初の3～5年間は年に1回実施することが推奨される^{235,238}；ルーチンのPETは推奨されず、ルーチンの術前のベースライン検査としても、ルーチンのサーベイランスとしても実施すべきではない。

Stage IIIと診断された患者には、現病歴と診察のための初期の3ヵ月毎のフォローアップの来院は有用であるが、Stage Iと診断された患者は頻繁な診察を必要としない（すなわち、6ヵ月に1回の診察でよい可能性がある）。この原則は、主に原疾患の再発をモニターするために用いられるCEA検査¹⁹⁷にも適用されるが（後述、[癌胎児性抗原（CEA）値の上昇時の管理](#)の節を参照）、治療後のCEA検査は患者が更なる治療を受ける可能性がある場合のみに推奨される。²³⁹ 大腸癌の既往歴を有する患者では特に切除後最初の2年間²⁴⁰で第二癌が発生するリスクが高いことをデータが示しているため²⁴¹、サーベイランスのための大腸内視鏡検査は主として異時性ポリープの同定および切除を目的にしている²⁴⁰ さらに、治療後のサーベイランスにおける大腸内視鏡検査の使用は、原発大腸癌の再発の早期発見による生存期間の改善を示していない。²⁴⁰ HNPCCの患者では、治療後のサーベイランスのための大腸内視鏡検査の推奨される頻度がより高い（すなわち、毎年）。²⁴⁰ 主に肺および肝の潜在的に切除可能な転移性病変がないかをモニターするにはCTが推奨される。²³⁵ それゆえ、CTは治癒が期待できる肝または肺転移切除の候補でない無症候性の患者には、ルーチンに推奨されない。^{235,238} 治療後のPETは、進行度が低い大腸癌を切除した患者のサーベイランスにおいてルーチンに推奨されない。²³⁸ さらに、転移巣を発見するためのPETも、他に転移を示す所見が存在しない場合に、ルーチンに行うことは推奨されない。また、治療後のサーベイランスには、一定間隔でのインフルエンザおよび肺炎球菌感染に対する予防接種、定期的な歯科ケア、および二次癌（例、乳癌、子宮頸癌、または前立腺癌）に対する定期的スクリーニングによるが

んの早期発見、結腸癌とその治療に伴う心理社会的な苦痛を含む併存疾患がないかをスクリーニングするための定期的な健康モニタリングといったサバイバーシップのケア計画が含まれる（[COL-G](#)を参照）。

他の推奨には、以下のような結腸癌または結腸癌治療の晩期後遺症に対するモニタリングが含まれる：慢性的な下痢または失禁（例、人工肛門を有する患者）²⁴²；持続性の神経障害 - オキサリプラチン治療のよく知られた副作用。⁷⁴ これらの副作用を扱うための特異的な管理介入については、[COL-G](#)および最近のレビュー²⁴³に記述されている。

禁煙、健康的な肥満度指数（BMI）の維持、定期的な運動の実践、および特定の食事の選択など、特定の生活様式の特徴が結腸癌治療後のアウトカムの改善と関連していることを示すエビデンスもある。例えば、1989年から1994年までにNSABP試験に登録されたStage IIとStage III結腸癌患者を対象にしたレトロスペクティブ研究により、BMI ≥ 35 kg/m²の患者は再発と死亡のリスクが高いことが明らかにされた。²⁴⁴ CALGB 89803 補助化学療法試験に登録されたStage III結腸癌患者を対象にしたプロスペクティブ観察研究において、無病生存期間は患者の運動量に直接左右されることが明らかにされた。²⁴⁵ さらに、全粒粉が多く、精製粉および濃縮された砂糖甘味が少ない食事と同様に、果物、野菜、とり肉および魚が豊富で、赤身肉が少ない食事が再発または死亡のアウトカムの改善と関連することが明らかにされた。²⁴⁶ また、結腸癌再発リスクの低下と関連している生活様式の特徴を話し合うことは、全般的な健康を促進するための「教育の時間」と健康的な生活様式に適合するための選択と変化を患者に奨励する機会を提供する。

治癒目的の手術および補助療法後の無再発のStage IVの患者に対するサーベイランスについての委員会の推奨事項は、より進行度が低い患者に対する推奨事項一覧とほぼ同じであるが、1つの例外は特定の評

価をより頻繁に実施するということである。特に委員会は、これらの患者は胸部、腹部、および骨盤の造影CTを補助療法後の最初の2年間は3~6ヵ月毎、続いて6~12ヵ月毎を最大で計5~7年受けるように推奨し、CEA検査については最初の2年は3ヵ月毎、続いてその後の3~5年は6ヵ月毎の実施を推奨している。ここでも、サーベイランスのためのPETのルーチンの使用は推奨されない。

癌胎児性抗原（CEA）値の上昇時の管理

切除後CEA値が上昇した患者の管理には、大腸内視鏡検査、胸部、腹部、および骨盤CT、診察、およびPETを考慮すること（[COL-9](#)）を含めるべきである。CEA値の上昇にもかかわらず、画像検査の結果が正常である場合は3ヵ月毎に、または癌が同定されるか、CEA値が安定するか低下するまでCTを繰り返し行うことが推奨される。CEA値が上昇し、良質なCTの結果が陰性である状況でのPETの有用性に関して、委員会の意見は分かれた（すなわち、一部の委員会メンバーはこの状況でのPETの使用を支持したが、他のメンバーは良質なCTの結果が陰性である場合、PETが外科的に治癒可能な病巣を同定する可能性はきわめて小さいと指摘した）。この状況でのPETの使用はこうしたガイドラインの範囲内で許容される。委員会では、CEA値の上昇に対する精査が陰性の患者に対して、いわゆる「盲目的」または「CEAに誘導された（CEA-directed）」開腹術や腹腔鏡検査を推奨しておらず²⁴⁷、また放射性同位元素標識抗CEAシンチグラフィーの使用も推奨していない。

要約

NCCN 結腸/直腸/肛門癌ガイドライン委員会は、大腸癌の管理には集学的方法が必要であると考えている。委員会は、患者を臨床試験で治療することが標準または受け入れられている治療法よりも優先される

という概念を支持している。切除可能な結腸癌に対して推奨される外科手技は、一塊（en bloc）切除および適切なリンパ節郭清である。切除されたリンパ節の十分な病理学的評価が重要で、少なくとも12個のリンパ節の評価が目標となる。委員会は、FOLFOX（カテゴリー1）、5-FU/LV（カテゴリー2A）、またはカペシタビン（カテゴリー2A）による補助療法を、Stage IIIの患者に対して推奨しており、また高リスクのStage II患者に対しても、1つの選択肢として（3つの治療法選択肢すべてについてカテゴリー2A）推奨している。肝または肺に転移巣を有する患者には、患者が手術の候補で、すべての病巣の切除（R0）および/または焼灼療法が実施可能な場合に外科切除を考慮すべきである。切除可能な転移巣を有する患者における初回治療として、または化学療法に反応して患者が切除不能な状態から切除可能な状態に変更される可能性がある場合（すなわち、変更療法）に術前化学療法を考慮することができる。肝転移または肺転移の切除後には補助化学療法を考慮すべきである。結腸癌に対して推奨される治療後のサーベイランスプログラムには、CEA値の連続的な測定、定期的な胸部、腹部および骨盤CT、および大腸内視鏡検査による評価のほか、治療の長期的な副作用を管理し、疾患の予防を容易にし、健康的な生活様式を促進するためのサバイバーシップの計画が含まれる。未治療の播種性の転移巣を有する患者に対する推奨は、治療の境界がはっきり区別されているというよりもむしろ不鮮明な連続した治療である。治療開始時に考慮すべき原則としては、特定の毒性を経験した患者に対する治療法の調整の計画を含めて、病状の進行がある場合とない場合の両方において治療法を変更するためのあらかじめ計画された戦略がある。切除不能進行・転移癌に対して推奨される一次治療の選択肢は、患者が強化療法に適しているかどうかによって左右される。強化一次治療の選択肢としては、FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX、およびFOLFOXIRI（カテゴリー2B）が挙げられる。生物学的製剤（例、ベ

バシズマブまたはセツキシマブ）の追加は、発表されたデータに応じて、これらのレジメンとの併用で推奨されるか、または選択肢の1つとして一覧に記載されている。増悪する病変（PD:progressive disease）を有する患者に対する化学療法の実行は、一次治療の選択に依存する。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-229.
2. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer-Verlag; 2002.
3. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet.* 2004;41:801-807.
4. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998;128:900-905.
5. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer.* 1988;41:513-517.
6. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295-308.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1420-1425.
8. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1408-1409.
9. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1016-1025.
10. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:979-994.
11. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg.* 2002;236:416-421; discussion 421.
12. Sobin LH, Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Cancer.* 2001;92:452.
13. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41:272-279.
14. Le Voyer T, Sigurdson E, Hamlin A, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21:2912-2919.
15. Bilimoria K, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:154-161.
16. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer.* 1994;73:2076-2082.
17. Chapuis PH, Dent OF, Bokey EL, et al. Adverse histopathological findings as a guide to patient management after curative resection of node-positive colonic cancer. *Br J Surg.* 2004;91:349-354.
18. Wong SL, Hong J, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA.* 2007;298:2149-2154.
19. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol.* 2006;24:878-883.
20. Saha S, Van A, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol.* 2004;31:374-381.

21. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1759-1763.
22. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg.* 2004;240:624-628; discussion 628-630.
23. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8:759-767.
24. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol.* 2008;26:1582-1584.
25. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-1634.
26. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007;25:3230-3237.
27. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol.* 2008;19:508-515.
28. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2008;26 (May 20 suppl): Abstract LBA 4011.
29. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:663-771.
30. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer, treated with irinotecan and escalating doses of cetuximab: The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol.* 2008;26 (May 20 suppl): Abstract 4001.
31. Van Cutsem E, Henning-Kohne C, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360:14:1408-1417.
32. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26:374-379.
33. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-1765.
34. Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treatment with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26:374-379.
35. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4217-4219.
36. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4830-4835.
37. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology.* 1995;108:1657-1665.
38. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin.* 1997;47:93-112.
39. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:323-328.

40. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology*. 1995;109:1801-1807.
41. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:385-394.
42. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1789-1796; discussion 1796-1787.
43. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89:328-336.
44. Crawley J, Petras R, Carey W, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive cancer? *Gastroenterology*. 1986;91:419-427.
45. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594-642.
46. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150:301-306.
47. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol*. 1991;18:381-387.
48. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:213-218.
49. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23:8706-8712.
50. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer.; *J Clin Oncol*. 2006;24:3570-3575.
51. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2224-2229.
52. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:44-52.
53. Jayne DG, Guillou, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC trial group. *J Clin Oncol*. 2007;25:3061-3068.
54. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2050-2059.
55. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg*. 2007;246:655-664.
56. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;Apr 16;(2):CD003432.
57. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2007;142:298-303.
58. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007;204:439-446.

59. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc.* 2005;19:687-692.
60. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2006;8 Suppl 3:33-36.
61. Wagman LJ. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol.* 2007;25:2996-2998.
62. Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc.* 1995;9:1179-1183.
63. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995;19:51-56.
64. Ota D, Nelson H, Weeks J, et al. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg.* 1994:208-213.
65. Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol.* 2005;32:95-102.
66. Baddi L, Benson A, 3rd. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: current approaches. *Oncologist.* 2005;10:325-331.
67. Benson III AB. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist.* 2006;11:973-980.
68. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343-2351.
69. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol.* 2005;23:16S (June 1 suppl). Abstract 3501.
70. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. *J Clin Oncol.* 2007;25:18S (June 20 suppl). Abstract 4007.
71. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:8664-8670.
72. Sargent DJ, (ACCENT). Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: lessons from the 20,800-patient ACCENT dataset. *J Clin Oncol.* *J Clin Oncol.* 2007;25:No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4008.
73. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27:872-877.
74. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-3116.
75. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007;25:3456-3461.
76. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol.* 2001;19:3801-3807.
77. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27:3117-3125.

78. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009;20:674-680.
79. Wolmark N, Wieand H, Kuebler J, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol.* 2005;23: No. 16S (June 1 suppl). Abstract 3500.
80. Kuebler JP, Wieand S, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25:2198-2204.
81. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2696-2704.
82. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345:939-944.
83. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:1356-1363.
84. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22:1797-1806.
85. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3999-4005.
86. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol.* 1999;17:3553-3559.
87. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005;23:8671-8678.
88. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007; 370:2020-2029.
89. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3408-3419.
90. Love N, Bylund C, Meropol NJ, et al. How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4200.
91. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer.* 2005;92:1819-1824.
92. Benson AB 3rd. New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancers: cooperative group strategies for assessing optimal approaches in early-stage disease. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6913s-6920s.
93. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42:2212-2221.
94. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6:202-207.
95. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166.
96. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal

resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:766-770.

97. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9243-9249.

98. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15:938-946.

99. Tsai M, Su Y, Ho M, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:786-794.

100. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-3384.

101. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis*. 1984;4:170-179.

102. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343:1405-1410.

103. Venook AP. The Kemeny article reviewed. *Oncology*. 2006;20:477-484.

104. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-766.

105. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241:715-722, discussion 722-714.

106. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1261-1268.

107. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol*. 2005;32(Suppl 9):S118-122.

108. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15:933-939.

109. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:165-192.

110. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist*. 2008;13:51-64.

111. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005;16:1311-1319.

112. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3481-3491.

113. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2008;247:451-455.

114. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16:525-536.

115. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Amer J Surg*. 2009;197:737-739.

116. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818-825; discussion 825-817.
117. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Amer J Surg.* 2009;197:728-736.
118. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg.* 2008;143:1204-1212.
119. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009;13:486-91.
120. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol.* 2008;26:5320-5321.
121. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2038-2048.
122. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939-3945.
123. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol.* 2005;23:9073-9078.
124. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:347-353.
125. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002;95:2283-2292.
126. Vauthey J-N, 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.
127. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:860-888.
128. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2005;140:450-457; discussion 457-458.
129. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:900-909.
130. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol.* 1999;26:514-523.
131. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-657; discussion 657-648.
132. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol.* 2005;16:425-429.
133. 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;37:1007-1016.
134. Tan BR, Zubal B, Hawkins w, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially

resectable hepatic colorectal metastases. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2009; Abstract 497.

135. Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: A randomized multicenter study (CELIM-study). Gastrointestinal Cancers Symposium. 2009;Abstract 296.

136. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI vs FOLFIRI as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group. Brit J Cancer. 2006;94:798-805.

137. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25:1670-1676.

138. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol. 2005;91:173-180.

139. Package Insert. Bevacizumab (Avastin®). South San Francisco, CA, Genentech, Inc. October 2006.

140. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1830-1835.

141. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. J Am Coll Surg. 2008;206:96-106.

142. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy

in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2004;15:460-466.

143. Zorzi D, Kishi Y, Maru DM, et al. Effect of extended preoperative chemotherapy on pathologic response and postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. J Clin Oncol. 2009;Abstract 295.

144. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis. Nov 16 2006.

145. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg. 2001;71:975-979; discussion 979-980.

146. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26:4906-4911.

147. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med. 1999;341:2039-2048.

148. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. N Engl J Med. 2005;352:7:734-735.

149. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer. 2009;115:1849-1858.

150. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol. 2009;20:360-367.

151. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for patients with limited hepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67:793-798.

152. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2004;34:209-223.
153. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1284-1292.
154. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systemic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4011-4019.
155. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:128-133.
156. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:1-6.
157. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol.* 2005;23:4553-4560.
158. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:981-987.
159. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2007;12:38-50.
160. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:3347-3353.
161. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355:1041-1047.
162. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:807-814.
163. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1987;5:1559-1565.
164. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19:4097-4106.
165. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer.* 2004;90:1190-1197.
166. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:14-20.
167. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15:808-815.
168. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer.* 1999;35:1338-1342.
169. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best

supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1658-1664.

170. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-345.

171. van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:1010-1017.

172. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol.* 1998;25(Suppl 5):4-12.

173. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:992-998.

174. Lentz F, Tran A, Rey E, et al. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics.* 2005;5:21-33.

175. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol.* 1999;26:632-639.

176. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:23-30.

177. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-237.

178. Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer.* 2004;101:2170-2176.

179. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2002;87:393-399.

180. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-2947.

181. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23:4866-4875.

182. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio D, et al. XELOX vs. FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 270.

183. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2084-2091.

184. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:4217-4223.

185. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer.* 1999;35:1343-1347.

186. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol.* 1996;14:2274-2279.

187. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol.* 1993;11:1879-1887.

188. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013-2039.
189. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Paper presented at: Gastrointestinal Cancers Symposium 2007. Abstract 238.
190. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3697-3705.
191. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3502-3508.
192. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:3523-3529. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008;26: 4697
193. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3706-3712.
194. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-2342.
195. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell EP, et al. Updated results of BICC-C study comparing first-line irinotecan /fluoropyrimidine combinations +/- celecoxib in mCRC: Clinical data cut-off September 1, 2006. Paper presented at: Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007; Abstract 276.
196. Fuchs CJ, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol.* 2007;24:4779-4786.
197. Sobero A, Ackland S, Carrion R, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-FU as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:No. 18S (June 20 suppl). Abstract 3544.
198. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-1544.
199. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5150-5152.
200. Package insert. Capecitabine (Xeloda®), Nutley, NJ, Roche Laboratories Inc., June 2005.
201. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol.* 2008;26:2118-2123.
202. Schmoll HJ, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:1003-1009.
203. Package Insert. Irinotecan hydrochloride injection (Camptosar®), New York, NY, Pfizer, June 2006.
204. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol.* 2004;22:1382-1388.
205. LabCorp Capsule. UGT1A1 irinotecan toxicity. Managing medication dosing and predicting response to treatment of cancer with irinotecan (Camptosar, CPT-11). 2006:Available at www.lapcorp.com.

206. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:4534-4538.
207. Package insert. Oxaliplatin (Eloxatin®), Bedford, OH. Ben Venue Laboratories, November 2004.
208. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24:394-400.
209. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Ghibaudel B, et al. Final results for OPTIMOX-2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S. Abstract 4013.
210. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 2004;22:1209-1214.
211. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352:1413-1418.
212. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352:1407-1412.
213. Pitot H, Rowland K, DJ S, et al. N9841: A randomized phase III equivalence trial of irinotecan (CPT-11) versus oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (FOLFOX4) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC) previously treated with 5FU. *J Clin Oncol.* 2005;23:No. 16S (June 1 suppl). Abstract 3506.
214. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004;22:1201-1208.
215. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 20:Abstract 7.
216. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:2040-2047.
217. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2311-2319.
218. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:672-680.
219. Package Insert. Cetuximab (Erbix®), Branchburg, NJ, Imclone Systems, Inc. 2004.
220. Package Insert. Panitumumab (Vectibix™), Thousand Oaks, CA, Amgen, September 2006.
221. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol.* 2007;18:963-964.
222. Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer.* 2007;6:529-531.
223. Berlin J, van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of five clinical trials. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4134.

- 224 Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer 2009; J Clin Oncol. 27:672-680.
- 225 Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360:563-572.
226. Hecht J, Mitchell E, Baranda J, et al. Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing low (1-9%) or negative (<1%) levels of epidermal growth receptor (EGFr). J Clin Oncol. 2006;24: No. 18S (June 1 suppl). Abstract 3506.
227. Goldberg RM, Kohne GH, Seymour MT, et al. A pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials of 6,286 patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4011.
228. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:2078-2083.
229. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. Dis Colon Rectum. 1998;41:1127-1133.
230. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. Eur J Surg Oncol. 2002;28:418-423.
231. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. J Clin Oncol. 2006;24:386-393.
232. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol. 2004;22:3395-3407.
233. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2002;324:813.
234. Jeffery M, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD002200.
235. Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol. 2005;23:8512-8519.
236. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. Ann Oncol. 2005;16:756-761.
237. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? Surg Oncol. 2006;15:1-12.
238. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350:2375-2382.
239. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5313-5327.
240. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. CA Cancer J Clin. 2006;56:160-167; quiz 185-166.
241. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. Ann Intern Med. 2002;136:261-269.

242. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:361-369.
243. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Cancer Netw* 2009;7: in press.
244. Dignam JL, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Ins*. 2006;98:1647-1654.
245. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2006;24:3535-3541.
246. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2007;298:754-764.
247. Martin EW, Jr., Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 1985;202:310-317.