



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

直腸癌

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 直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

つづく

[NCCNガイドライン委員会に関する情報開示](#)

目次

NCCN直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 (REC-1)
- 浸潤癌を伴う無茎性ポリープ (REC-1)
- 切除に適した直腸癌 (REC-2)
 - ▶ T1-2、N0：初回治療および補助療法 (REC-3)
 - ▶ T3、N0または、すべてのT、N1-2：初回治療および補助療法 (REC-4)
 - ▶ T4および/または局所的に切除不能：初回治療および補助療法 (REC-4)
 - ▶ すべてのT、すべてのN、M1：切除可能な転移の治療およびサーベイランス (REC-5)
 - ▶ すべてのT、すべてのN、M1：切除不能な転移または医学的に手術不能な病変の治療 (REC-6)

サーベイランス (REC-7)再発および精査 (REC-8)術後のCEAの上昇 (REC-8)病理学的レビューの原則 (REC-A)手術の原則 (REC-B)補助療法の原則 (REC-C)放射線療法の原則 (REC-D)切除不能進行・転移癌に対する化学療法 (REC-E)サバイバーシップの原則 (REC-F)

ガイドライン索引

直腸癌のガイドラインを印刷する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

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

ガイドライン更新の要約

直腸癌ガイドライン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：

REC-5

- 治療の選択肢の（術前）化学療法は「2～3 ヶ月」と明記された。治療の選択肢として「FOLFIRI または FOLFOX または CapeOX ± セツキシマブ [KRAS 野生型遺伝子のみ]」が追加された。
- 補助療法について、6 ヶ月の「周術期治療」が望ましいと明記された。
- 手術単独または術前補助化学放射線療法後の補助療法の推奨が、「切除不能癌（REC-E）に対する有効な化学療法レジメン」に変更された（カテゴリー2B 指定）。
- 「この設定においては、FOLFOXIRIは推奨されない」との脚注「R」がページに追加された。

REC-9

- 過去 12 ヶ月以内に 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。

REC-10

- 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（REC-E を参照）」に変更された。
- 過去 12 ヶ月以内に 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。

REC-C 1 of 2

- FOLFOX とカペシタピンレジメンに、「合計 6 ヶ月までの周術期治療」と明記した。

REC-D

- 箇条書きの最終項に、放射線療法との併用時、5-FU ベースの化学療法は「5～7 日間」持続静注すべきであると明記した。

REC-E 1 of 6

- FOLFOXIRI に関する推奨：初回増悪後の治療が「5-FU/ロイコポリン + 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。

REC-E 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。

REC-F 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。

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

直腸癌ガイドライン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：

[REC-E 1 of 6](#) および[REC-E 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。

直腸癌ガイドライン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：

REC-2

- 精査の項目の直腸鏡検査に「硬性」を追加した。

REC-5

- 同時性切除可能な転移例に対して、次の治療の選択肢を追加した：2～3カ月間の併用化学療法、その後、化学放射線療法、その後、分割または同時切除。

REC-7

- サバイランスの項目に、サバイバーシップの原則へのリンクを追加した。

REC-8

- 孤立性の骨盤/吻合部の再発に対して、もし切除術中に実施されるなら、RTはIORTとして明記された。

REC-9

- 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。これらのカテゴリー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（REC-B 2 of 3）に追加された。
- 「切除可能状態への変更に関する2カ月毎の再評価の推奨」が初回治療の後に追加された。
- 脚注「z」として、「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」という推奨を追加した。
- 肝動注療法の推奨がアルゴリズム本文から脚注「aa」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カ月間と考えるべきであると明記した新たな脚注「bb」が追加されている。

REC-10

- 脚注「z」として、「患者は、切除可能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」という推奨を追加した。
- 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「aa」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カ月間と考えるべきであると明記した新たな脚注「bb」が追加された。

つづく

ガイドライン更新の要約

直腸癌ガイドライン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：

REC-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。
- 直腸間膜の評価（TME）の項目を追加した。

REC-A 4 of 4

- KRAS情報を裏付けるために参考文献37-39が追加された。TME情報を裏付けるために参考文献40-42が追加された。

REC-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。

REC-D

次の箇条書きの項目が修正された：

- 強度変調放射線治療（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。

REC-E 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/ロイコボリン + ベバシズマブが追加された。5-FU/ロイコボリン + 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。

REC-E 2 of 6

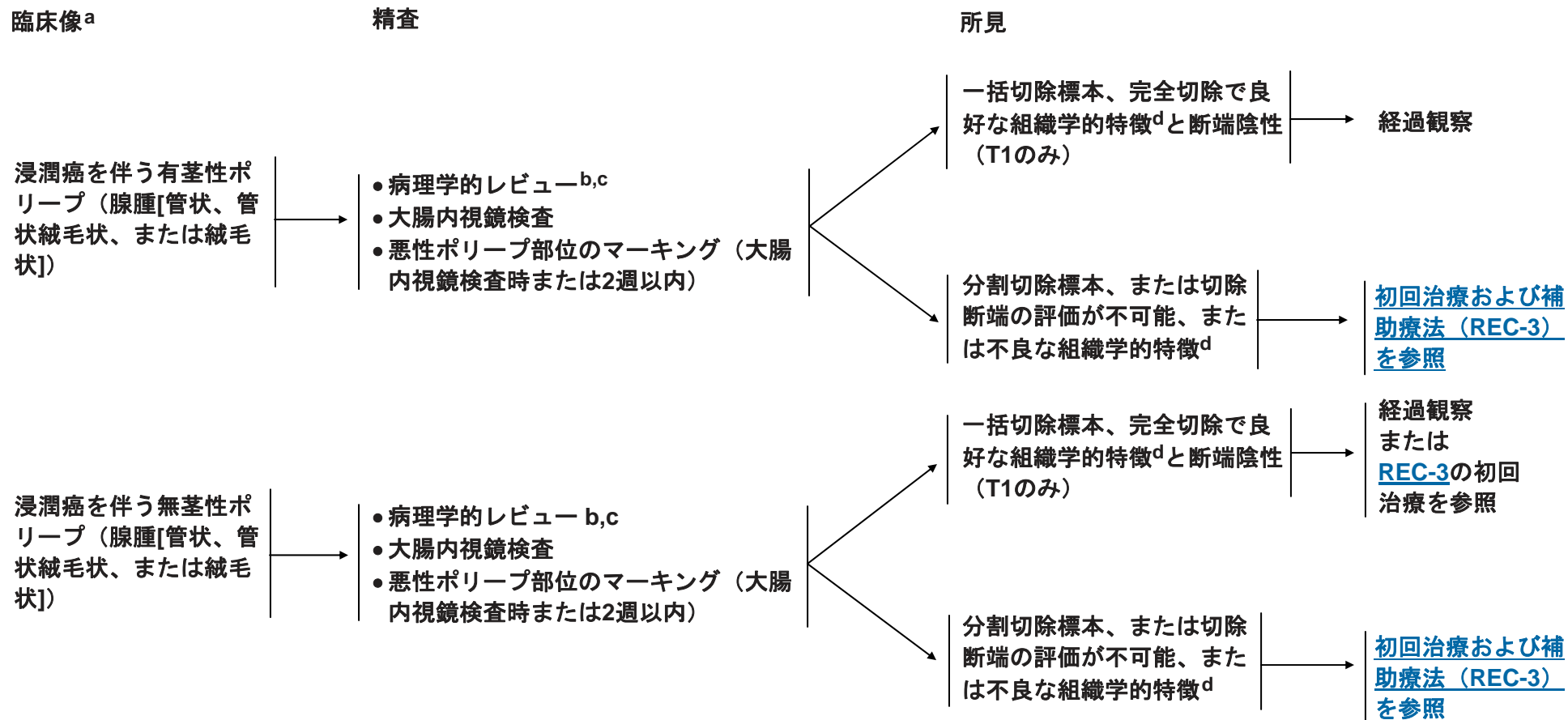
- 強力な治療法が適さない患者に対する治療の選択肢として、セツキシマブが追加された（カテゴリー2B指定）。

REC-E 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11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。

REC-F

- 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。

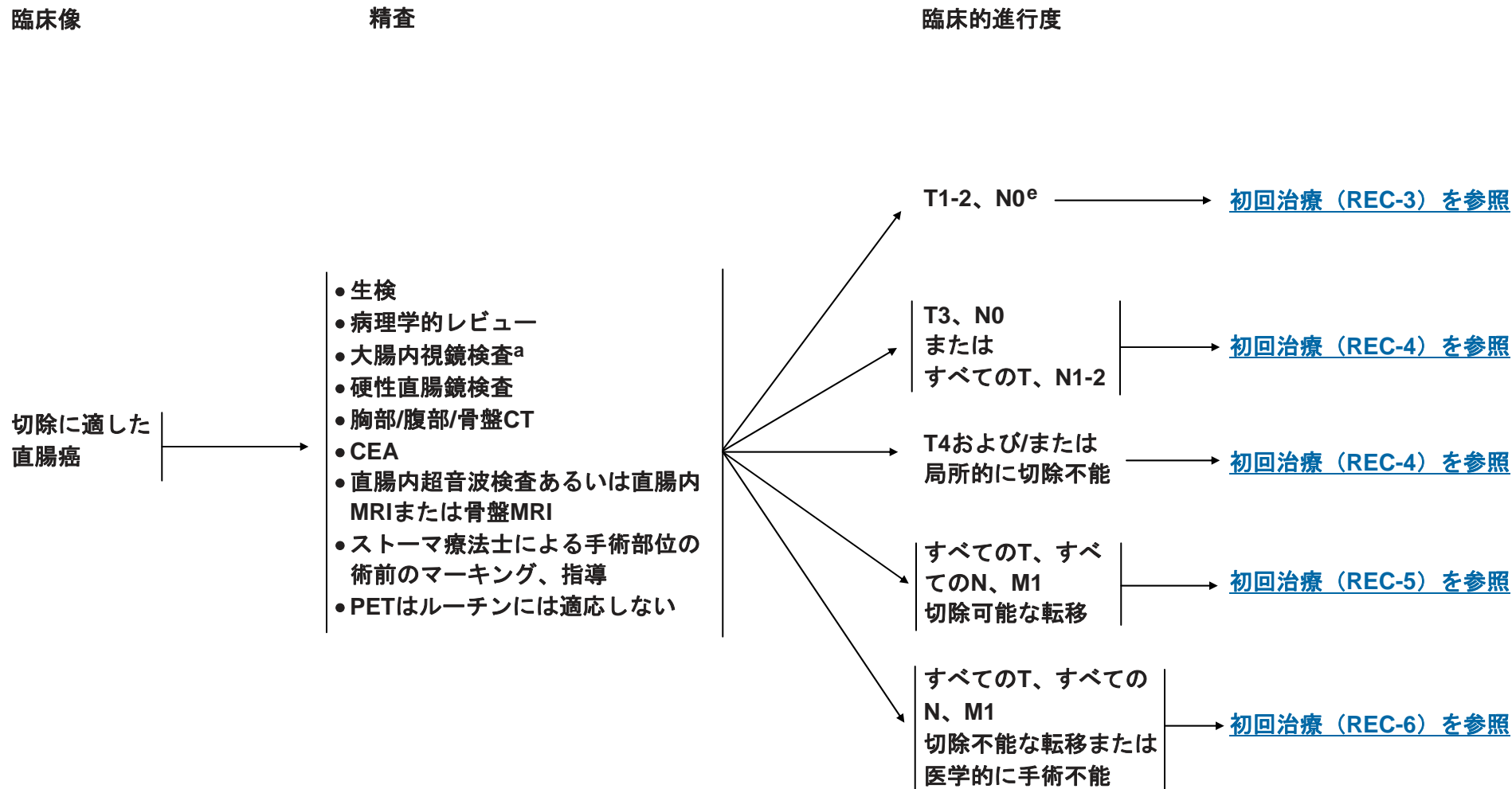
^c 分子マーカーが治療の決定 (予測マーカー) および予後に有用であるかどうかは確立されていない。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

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

[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。

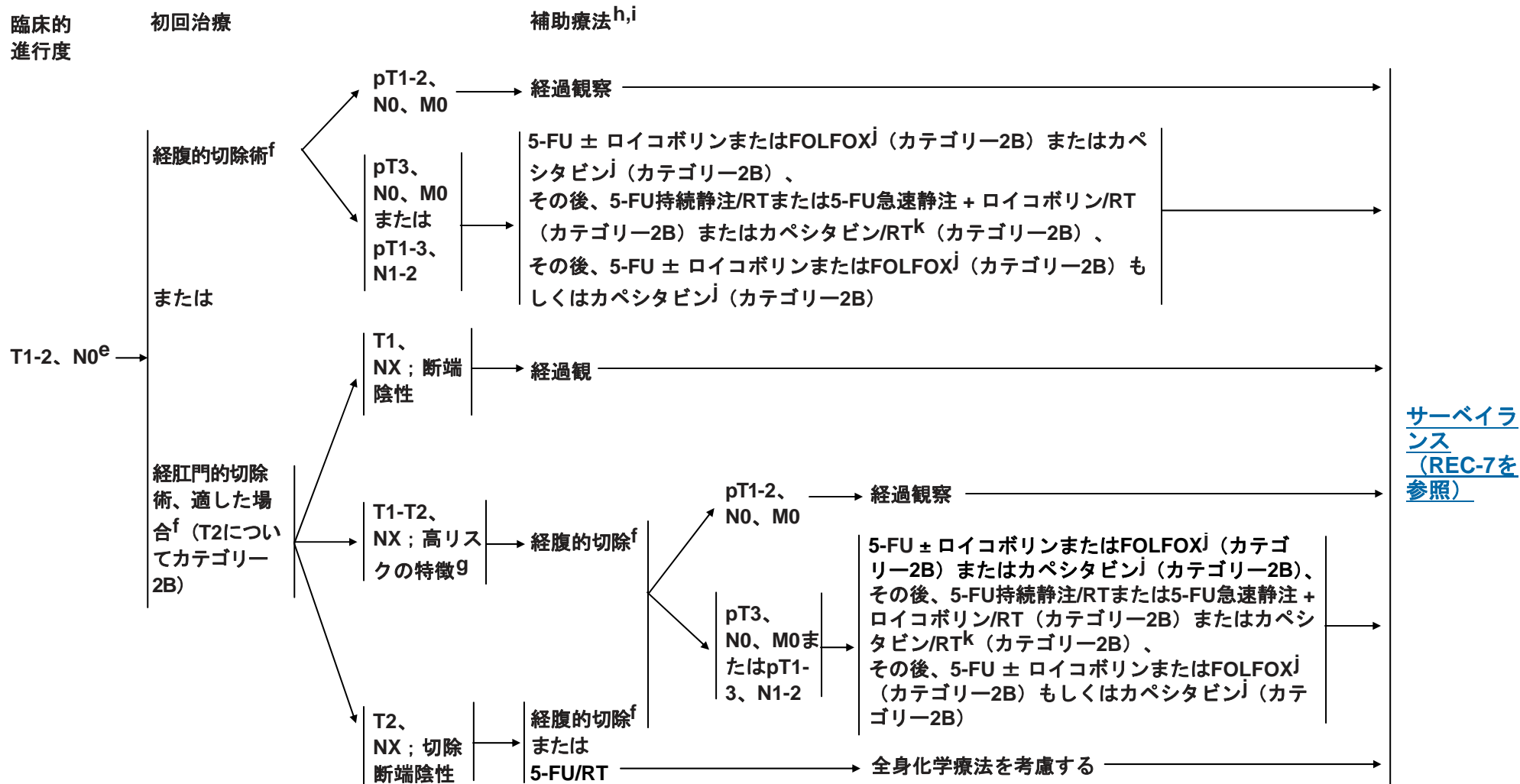


^a すべての結腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）、家族性大腸腺腫症（FAP）、およびattenuated FAPが疑われる患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照。

^e T1-2、N0は、直腸内超音波検査またはMRIの評価に基づくべきである。

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 T1-2、N0は、直腸内超音波検査またはMRIの評価に基づくべきである。

^f [手術の原則 \(REC-B\) を参照。](#)

^g 高リスクの特徴には、断端陽性、脈管侵襲、および低分化な腫瘍が含まれる。

^h [補助療法の原則 \(REC-C\) を参照。](#)

ⁱ [放射線療法の原則 \(REC-D\) を参照。](#)

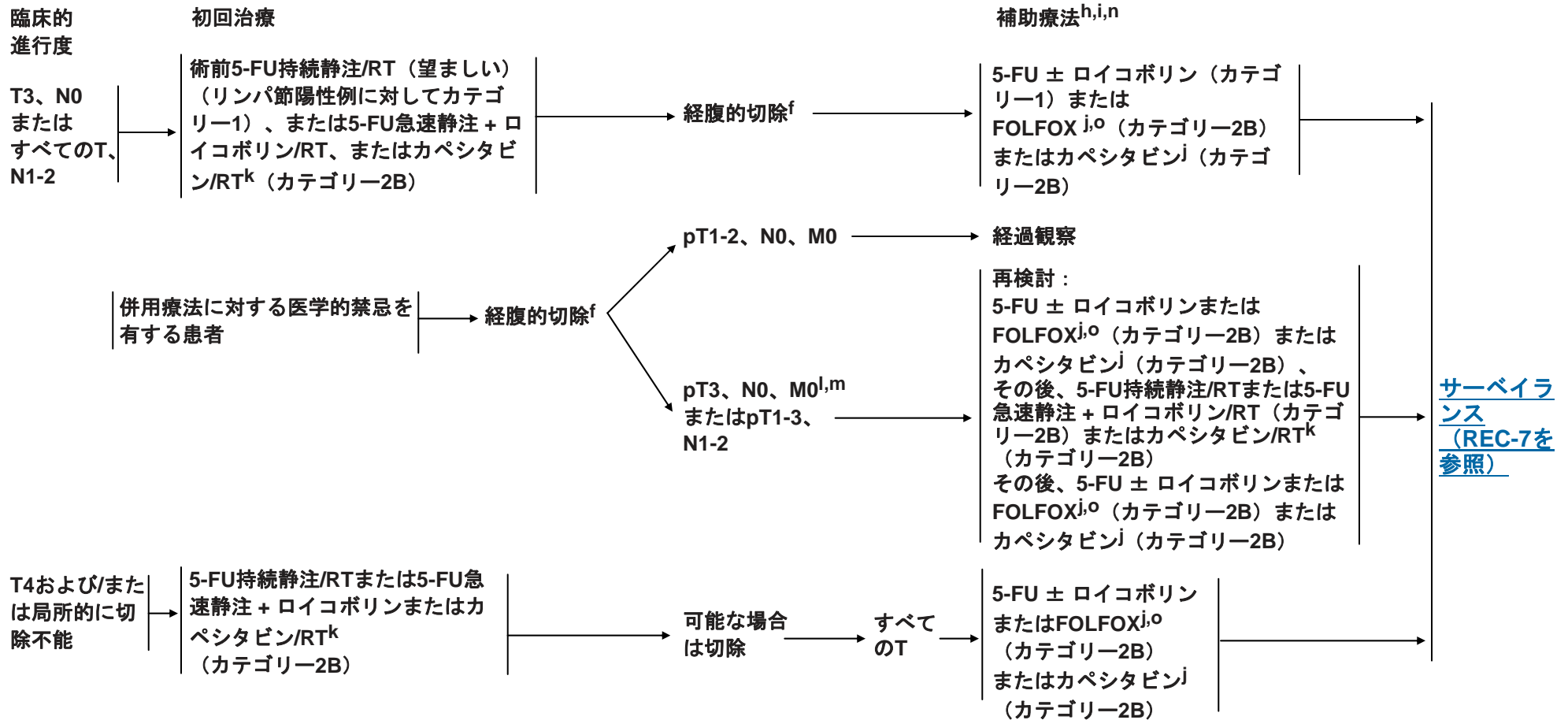
^j FOLFOXまたはカペシタビンの使用は、結腸癌における利用可能なデータの外挿である。直腸癌における臨床試験は依然未着手である。

^k カペシタビン/RTの使用に関するデータは限られており、利用可能な第III相ランダム化試験のデータはない。臨床試験は依然未着手である。Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M, et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408.

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。

直腸癌



^f 手術の原則 (REC-B) を参照。

^h 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

ⁱ 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^j FOLFOXまたはカペシタビンの使用は、結腸癌における利用可能なデータの外挿である。直腸癌における臨床試験は依然未着手である。

^k カペシタビン/RTの使用に関するデータは限られており、利用可能な第III相ランダム化試験のデータはない。臨床試験は依然未着手である。Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M, et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408.

^l フルオロピリミジン以外の薬剤を、RTと同時に使用することは推奨されない。

^m 断端陰性で、良好な予後を示す特徴を有する口側のT3、N0病変を有する患者では、RTによる追加的効果が小さい傾向がある。化学療法を単独で実施することを考慮する。

ⁿ 病理学的評価の結果にかかわらず、術前治療を受ける患者すべてに術後療法が適応される。

^o 術後の5-FU/ロイコボリン、FOLFOXおよびFOLFIRIがインターグループによる臨床試験で比較されている。

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。

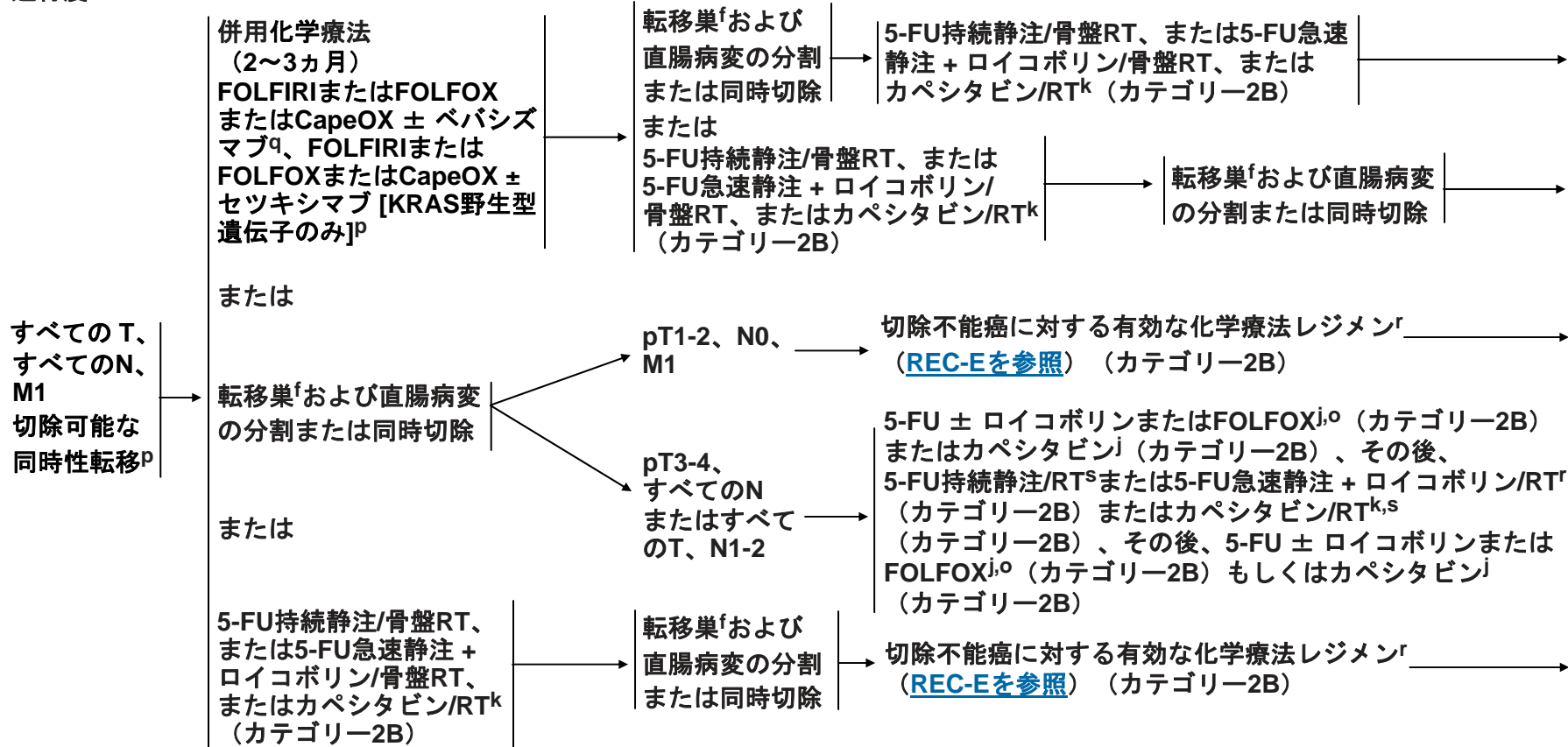
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床的
進行度

初回治療

補助療法^{h,i}

(切除された転移巣) (6カ月の周術期治療が望ましい)



f 手術の原則 (REC-B) を参照。

h 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

i 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

j FOLFOXまたはカペシタビンの使用は、結腸癌における利用可能なデータの外挿である。直腸癌における臨床試験は依然未着手である。

k カペシタビン/RTの使用に関するデータは限られており、利用可能な第III相ランダム化試験のデータはない。臨床試験は依然未着手である。Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M, et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408.

o 術後の5-FU/ロイコボリン、FOLFOXおよびFOLFIRIがインターグループによる臨床試験で比較されている。

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

q 5-FUベースのレジメンとの併用において、術前または術後のペバシズマブ投与の安全性は十分には評価されていない。ペ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週間は空けるべきである。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。ペバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある。

r この設定においては、FOLFOXIRIは推奨されない。

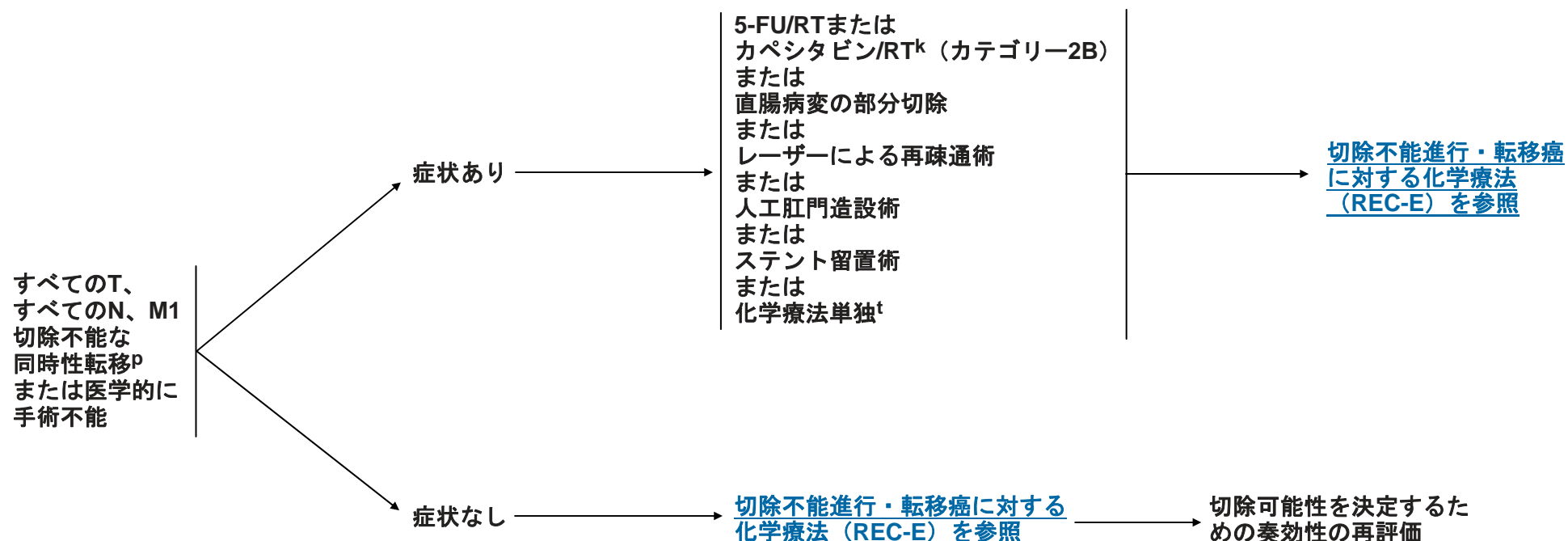
s RTは、骨盤内再発の相対リスクのある患者に対してのみ推奨される。

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。

臨床的進行度

初回治療



^k カペシタビン/RTの使用に関するデータは限られており、利用可能な第III相ランダム化試験のデータはない。臨床試験は依然未着手である。Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M, et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408.

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

^t 切除不能進行・転移癌に対する化学療法（REC-E）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。

サーベイランス

- 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^u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 x 3年間^{v,w}
- 大腸内視鏡検査を1年経過時に、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^xがなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^y
- LAR後の状態^zを調べるために、5年間、6カ月毎の直腸鏡検査を考慮する
- 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 \(REC-F\)](#) を参照

連続的なCEAの上昇または証拠づけられた再発

[精査および治療 \(REC-8\)](#) を参照

^u 患者が孤立性転移切除の潜在的な対象である場合。

^v 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(33):8512-8519.

^w 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。

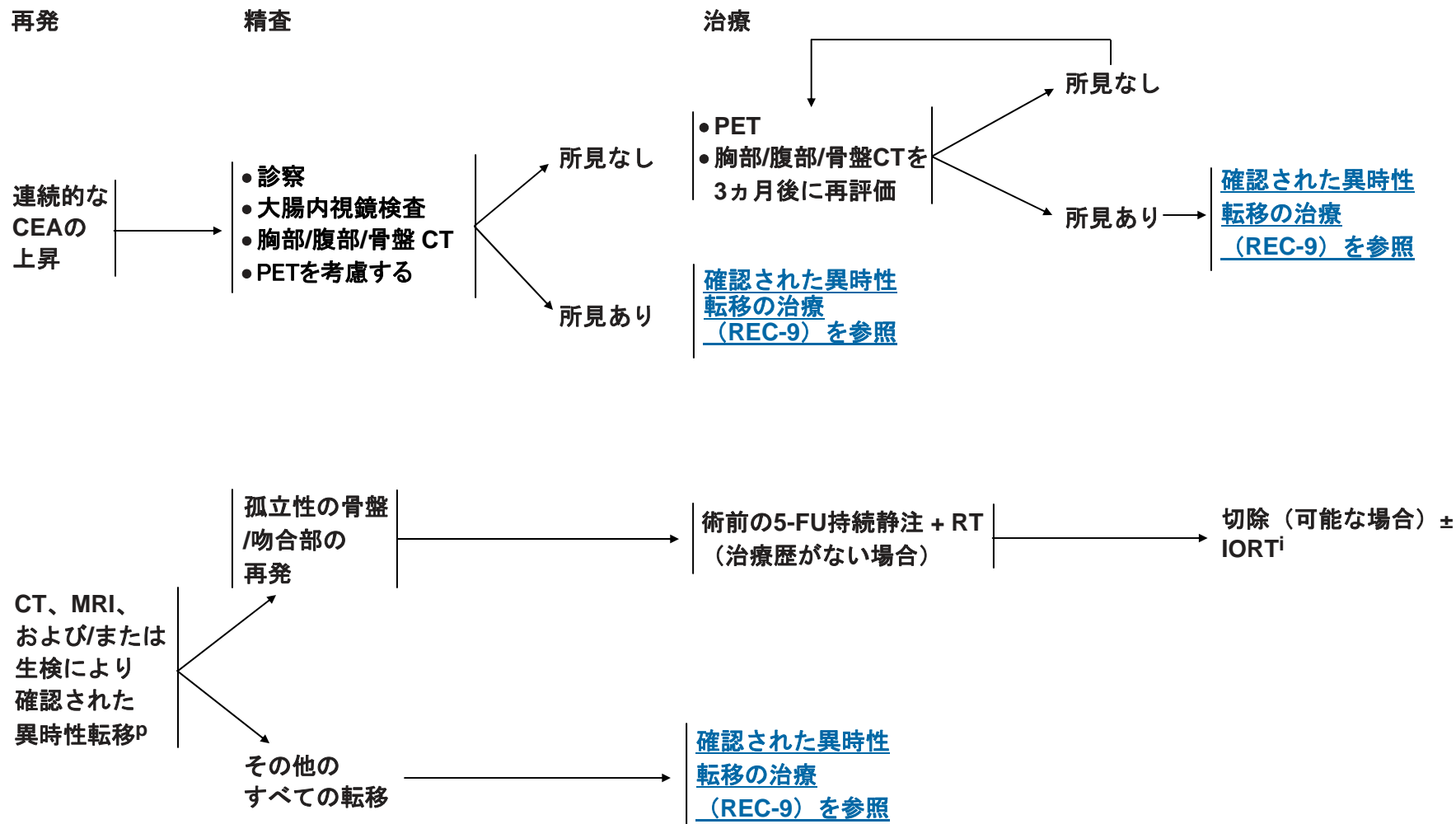
^x 絨毛状ポリープ、1 cm超のポリープ、または高異型度。

^y 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.

^z 直腸癌患者は、局所再発を発見するために、直腸の吻合部に限定した内視鏡評価も受けるべきである。最適なサーベイランスの時期は不明である。硬性と軟性の直腸鏡のいずれかを明らかに支持する明確なデータはない。早期サーベイランスのためのルーチンの内視鏡超音波検査の有用性は不明である。

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。



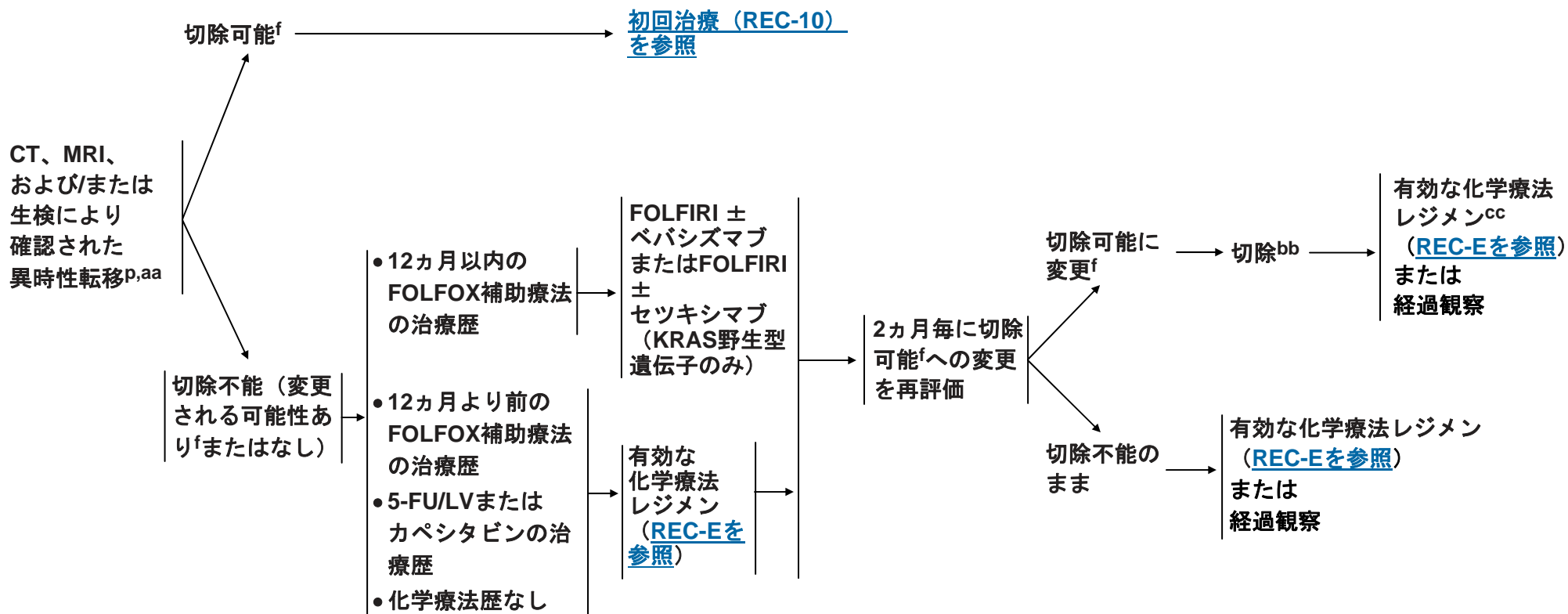
ⁱ [放射線療法の原則 \(REC-D\) を参照。](#)

^P 腫瘍のKRAS遺伝子の判定。 [病理学的レビューの原則 \(REC-A 3 of 4\)](#) - 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-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



^f 手術の原則 (REC-B) を参照。

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

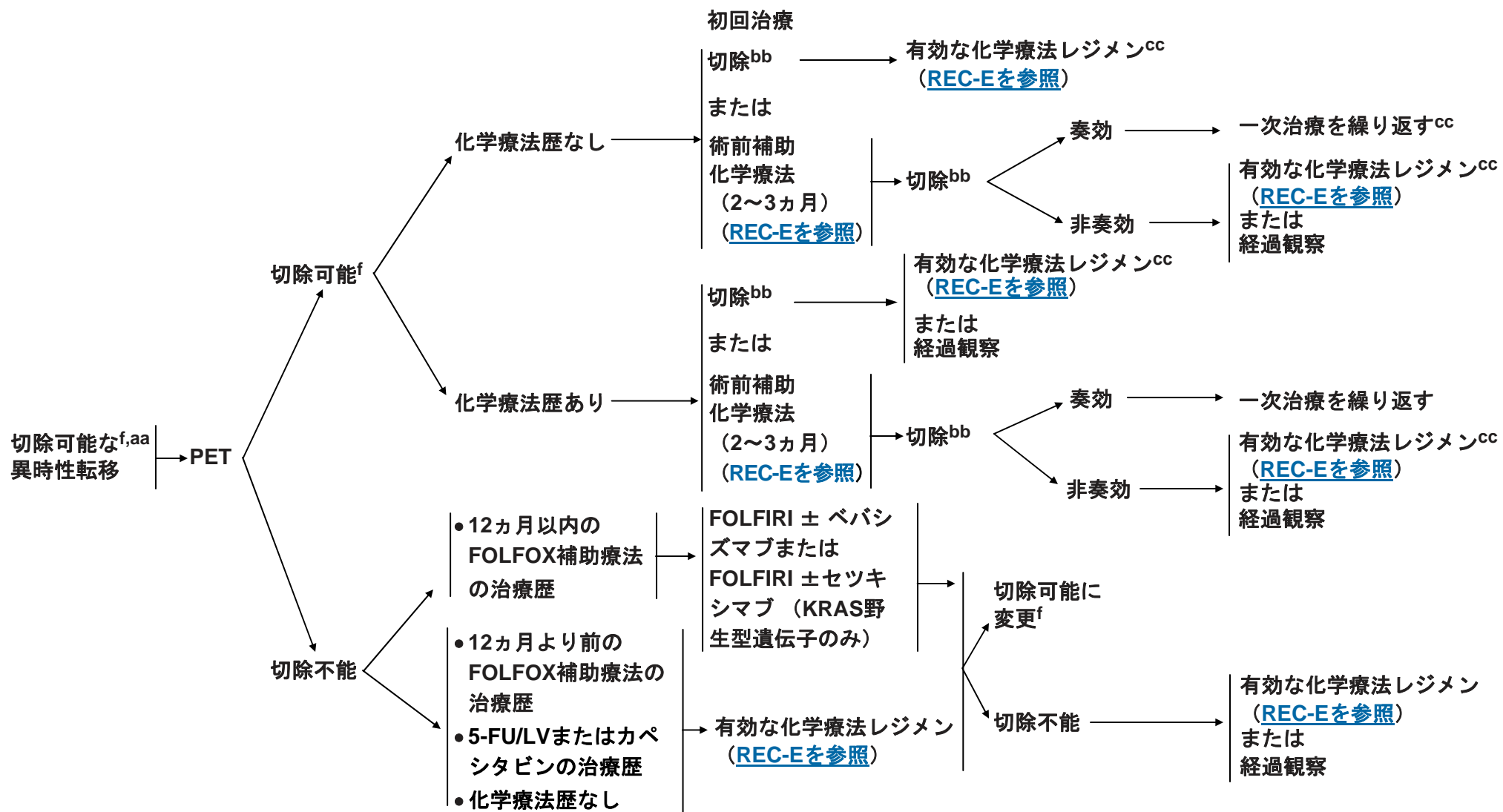
^{aa} 患者は、切除可能な症例に対する外科的評価を含めて集学的チームによる評価を受けるべきである。

^{bb} 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。

^{cc} 周術期治療の総期間は最長6カ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。



f 手術の原則 (REC-B) 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 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。

cc 周術期治療の総期間は最長6カ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」。断端陽性の定義については、上記を参照。
- 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

経肛門的切除

- 良好な組織病理学的特徴：大きさが 3 cm 未満、T1 または T2（再発率が高いため、T2 の場合は注意が必要である、[REC-Bを参照](#)）、Grade I または II、脈管侵襲がない、断端陰性。^{8,9}
- 不良な組織病理学的特徴：大きさが 3 cm を超える、Grade III、脈管侵襲陽性、または断端陽性の T1 または T2 癌。⁸⁻¹⁰

切除に適した直腸癌

- 原発性の直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) T 分類は viable な腫瘍の存在に基づく。術前補助療法施行症例において、無細胞性のムチン貯留は残存腫瘍とはみなされない。
 - 評価したリンパ節の数および転移陽性のリンパ節数 (N)。術前補助療法施行症例における無細胞性のムチン貯留は残存腫瘍とはみなされない。
 - 口側切離端、肛門側切離端、および外科的剥離面断端への癌浸潤の状態。¹¹⁻¹²
 - 外科的剥離面断端 (CRM) 陽性の定義は、文献によって異なり、断端距離が 1 mm 未満または 2 mm 未満と定義されている ¹³⁻¹⁴
[進行度分類を参照 \(ST-1\)](#)

[REC-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](#)[REC-A 3 of 4のKRAS遺伝子変異検査を参照](#)[REC-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。^{11,12,15} 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。¹⁶⁻²³ これらの研究のほとんどは、直腸癌と結腸癌が混ざったもので、初回治療として手術を実施した症例を対象としている。直腸癌のみに限定した研究は 2 件あるが、stagell の直腸癌を正確に診断するために必要なリンパ節数は、それぞれ 14 個、>10 個と報告している。^{19,22} 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。¹⁶ 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。術前補助療法を行った直腸癌症例から回収される平均リンパ節個数は、手術単独症例よりも有意に少ない (13 対 19、 $p < 0.05$; 7 対 10、 $p < 0.001$)。^{24,25} Stagell の正確な進行度分類に必要なリンパ節検索個数が 12 個とすると、十分なリンパ節採取を行い得るのは、術前補助療法施行症例では 20%に過ぎないとされる。²⁵ 現在のところ、術前補助療法施行症例において、正確な進行度分類のために必要なリンパ節個数は明らかではない。しかしながら、外科病理学的診断の結果にかかわらず、術前療法を受けた全患者に術後療法を適応するという術前補助療法の設定下では、この臨床的意義は不明である。

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。²⁶⁻²⁸ AJCC Cancer Staging Manual 第 6 版²⁹ 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。³⁰ Hermanek ら³¹ 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。³²⁻³⁶
- 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。^{26-28,32-36}

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

[REC-A 3 of 4のKRAS遺伝子変異検査を参照](#)

[REC-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 (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。^{37,38}
- 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。³⁹

直腸間膜の評価 (TME)

- 病理医は直腸間膜の質 (完全性) を評価すべきである (下部直腸癌のみ – 肛門側2/3)。⁴⁰⁻⁴²

[REC-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 (4 of 4) - 参考文献

- 1 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.
- 2 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
- 3 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- 4 Seitz 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.
- 5 Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-444.
- 6 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.
- 7 Netzer 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.
- 8 Hager T, Gall FP, and Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151.
- 9 Willett, CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
- 10 Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, and Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:2001-2006.
- 11 Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 204 and beyond. *Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- 12 Compton CC, Fielding LP, Burkhardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- 13 Nagtegaal ID, Merijnca M, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictive local occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- 14 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89:327-334.
- 15 Sobin HL and Green EFL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for pN0. *Cancer* 2001;92:452.
- 16 Sarli 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.
- 17 Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, et al. 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.
- 18 Maurel 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.
- 19 Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- 20 Joseph 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.
- 21 Goldstein 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.
- 22 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-162.
- 23 Scott KWM and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-1167.
- 24 Wichmann MW, Mollar C, Meyer G, et al. Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
- 25 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:426-431.
- 26 Turner 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.
- 27 Wood 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.
- 28 Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763.
- 29 AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Greene FL, Page D, Balch C, et al (editors) Springer, New York, 2002:227.
- 30 Jass 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.
- 31 Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- 32 Noura 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.
- 33 Yasuda 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.
- 34 Noura 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.
- 35 Oberg 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.
- 36 Greenson 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.
- 37 Lievre 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.
- 38 Amado 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.
- 39 Etienne-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.
- 40 Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 60:849-855, 2007.
- 41 Jass JR, 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 in colorectal carcinoma. *Human Pathol* 38:537-545, 2007.
- 42 Nagtegaal ID, Vandeveldel CJA, Derworp EV, et al. Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20: 1729-1734, 2002.

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)

経肛門的切除：

●判定基準

- ▶ 環周度 30%未満
- ▶ 腫瘍径 3 cm 未満
- ▶ 断端陰性 (> 3 mm)
- ▶ 可動性あり、固定されていない
- ▶ 肛門縁から 8 cm 以内
- ▶ T1 または T2 (再発率が高いため、T2 の場合は注意する)
- ▶ 内視鏡的に摘除されたポリープで、癌性または病理所見が不明瞭なもの
- ▶ 脈管侵襲 (LVI) がなく、神経周囲浸潤もない
- ▶ 高分化から中分化
- ▶ 治療前の画像検査においてリンパ節腫大の所見がない

- 病巣範囲が十分に同定される直腸病変には、経肛門的顕微鏡下手術を実施しても良い。

経腹的切除：直腸間膜全切除術を用いて、腹会陰式直腸切断術または低位前方切除術または結腸肛門吻合術。

●管理の原則

- ▶ 治療を行う外科医は、治療の開始前に、内視鏡検査を実施すべきである
- ▶ 十分な断端距離を伴う原発巣の除去
- ▶ 腹腔鏡手術は、臨床試験以外では推奨されない
- ▶ 直腸間膜全切除術による流入リンパ管の処理
- ▶ 可能な場合は臓器の再建
- ▶ 手術は、5 週間半の full dose の術前補助化学放射線療法後、5～10 週間後に実施すべきである

●直腸間膜全切除術

- ▶ 外科的剥離断端陽性率を低下させる。
- ▶ 十分な直腸間膜切除のために、腫瘍の肛門側端の 4～5 cm 下まで切除する。遠位の直腸癌 (肛門縁から 5 cm 未満に存在する直腸癌) における肛門側断端距離は、1～2 cm が許容されるが、この際、術中迅速診断において腫瘍がないことを確認しなければならない。
- ▶ 十分な直腸の授動により、肛門側断端陰性および十分な直腸間膜切除が可能となる。

●リンパ節郭清^{1,2}

- ▶ 可能であれば、切除領域外の臨床的に疑わしいリンパ節を生検または摘出する。
- ▶ 臨床的に疑わしいリンパ節が存在しない場合は、拡大郭清は適応とされない。

2 of 3 REC-Bの転移巣の切除可能性に関する基準を参照

¹ Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JB, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 2004;22(10):1785-1796.

² Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. J Clin Oncol 2004;22(10):1778-1784.

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実施可能でなければならず、十分な肝機能の維持が必要である。¹⁻²
- 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。³⁻⁵ 減量切除 (R0 が得られない切除) は推奨されない。
- 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。
- 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。
- 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。⁶
- 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。⁶ 全病巣が、焼灼または切除可能である必要がある。
- 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。
- 選択された患者では再切除を考慮できる。⁷

肺

- 解剖学的位置および病変の広がりに基づいて十分な機能の維持を伴う完全切除が必要である。⁸⁻¹¹
- 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。¹²⁻¹⁵
- 選択された患者では再切除を考慮できる。¹⁶
- 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。¹⁷⁻²⁰
- 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。²¹ 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。²²

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。

[3 of 3 REC-Bの脚注を参照](#)

手術の原則 (3 of 3)

転移巣の切除可能性に対する基準 - 参考文献

- 1 Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. *Surgery* 1988;103:278-288.
- 2 Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
- 3 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- 4 Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. *Int Surg* 1987;72:70-72.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- 12 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.
- 13 Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- 14 Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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。

補助療法の原則 (1 of 2)

直腸癌の補助療法には、化学放射線療法と補助化学療法がある。化学放射線療法は、術前または術後のどちらに実施してもよい。

術前の化学放射線療法を受けている患者に対する術後の補助化学療法：

- 5-FU 380 mg/m²/日 (1~5 日目) ± ロイコポリン 20 mg/m² (1~5 日目に静注) を、28 日毎 x 4 サイクル^{1,2}
- ロイコポリン点滴開始から 1 時間後に 5-FU 500 mg/m² を急速静注、週 1 回、6 週間 x 3 サイクル
ロイコポリン 500 mg/m² を 2 時間かけて静注、週 1 回、6 週間 x 3 サイクル^{3,4}
➢ 1 サイクルは、6 週間と、それに続く 2 週間の休薬期間から成る。

術前の補助療法を受けていない患者に対する術後の補助療法レジメン：

- 5-FU + ロイコポリンを 1 サイクル、その後、化学放射線療法 (レジメンについては下記を参照)、その後、5-FU/ロイコポリンを 2 サイクル^{3,4}
➢ ロイコポリン点滴開始から 1 時間後に 5-FU 500 mg/m² を急速静注、週 1 回、6 週間 + ロイコポリン 500 mg/m² を 2 時間かけて静注を週 1 回、6 週間
➢ 1 サイクルは、6 週間と、それに続く 2 週間の休薬期間から成る。
- 5-FU ± ロイコポリンを 2 サイクル、その後、化学放射線療法 (レジメンについては下記を参照)、その後、5-FU ± ロイコポリンを 2 サイクル¹
➢ 5-FU 425 mg/m²/日およびロイコポリン 20 mg/m²/日を、照射前の 1~5 日目および 29~33 日目に投与。照射後、このレジメンは 5-FU 380 mg/m²/日およびロイコポリン 20 mg/m²/日とし、5 日間連日投与で 2 サイクル
- FOLFOX (カテゴリー 2B)
➢ 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
ロイコポリン 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⁵ のサイクルで、合計 6 カ月の周術期治療を行う
- カペシタビン⁸ (カテゴリー 2B)
カペシタビン 1,250 mg/m² を、1~14 日目に 1 日 2 回投与、3 週間のサイクルで反復、合計 6 カ月の周術期治療を行う
- 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
ロイコポリン* 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 週間のサイクルで反復^{6,7}、合計 6 カ月の周術期治療を行う

化学放射線療法の投薬計画：

- 放射線治療 + 持続静注の 5-FU⁹
放射線治療の実施期間中に 7 日/週、5-FU 225 mg/m² を 24 時間かけて投与
- 放射線治療 + 5-FU/ロイコポリン¹
5-FU 400 mg/m² を急速静注 + ロイコポリン 20 mg/m² を急速静注を、放射線治療の実施期間の 1 週目および 5 週目に 4 日間行う
- 放射線治療 + カペシタビン^{10,11} (カテゴリー 2B)
カペシタビン 825 mg/m² を 1 日 2 回、5 日または 7 日/週 + 放射線治療を 5 週間

* レボロイコポリンの用量は、200 mg/m² である。

ロイコポリンの等価用量は 400mg/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、2,400 mg/m²/日を 46 時間かけてではなく、1,200 mg/m²/日を推奨) に制限するよう推奨している。

[REC-C 2 of 2 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。

補助療法の原則(2 of 2)
参考文献

- 1 Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. J Clin Oncol 2002;20:1744-1750.
- 2 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-40.
- 3 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.
- 4 Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrare L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol 1989;7:1419-1426.
- 5 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(1):23-30.
- 6 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.
- 7 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;22(Suppl):Abstract 3537.
- 8 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-2704.
- 9 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994; 331:502-507.
- 10 Krishnan S, Janjan N, Skibber, J, et al. Phase II study of capecitabine and radiation plus concomitant boost in the treatment of locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2006;66:762-771.
- 11 Das P, Lin, E, Bhatia S, et al. Neoadjuvant Chemoradiation with Capecitabine versus Infusional 5-fluorouracil (5-FU) for Locally Advanced Rectal Cancer: a Matched Pair Analysis. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2006;66:1378-83.

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

- 照射野は、腫瘍または腫瘍床と、2～5 cm のその辺縁、仙骨前リンパ節、および内腸骨リンパ節を含むべきである。前方の臓器に浸潤した T4 腫瘍の場合は、外腸骨リンパ節も含むべきである。遠位の肛門管に浸潤している腫瘍の場合は、鼠径リンパ節を含めることを考慮する。
- 複数の照射野を利用すべきである（一般に、3 門または 4 門照射）。照射野内の小腸の量を最小限にするための位置決め工夫その他の技術の活用が奨励される。
- 腹会陰式直腸切断術が施行された術後患者では、会陰創を照射野に含めるべきである。
- 強度変調放射線治療（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。
- 放射線量：
 - ▶ 骨盤に 45～50 Gy を 25～28 分割して照射する。
 - ▶ 切除可能な癌の場合、45 Gy の照射後に、周囲 2 cm を含む腫瘍床に対する 5.4 Gy の 3 分割ブースト照射を術前放射線療法として行っても良く、術後放射線療法は、5.4～9.0 Gy を 3～5 分割照射する。
 - ▶ 小腸の被曝線量は 45 Gy までに制限すべきである。
- 特に、T4 または再発症例で、切除断端までの距離がきわめて短い、または断端陽性例に対しては、可能である場合には、追加のブースト照射として腫瘍摘出後の術中放射線療法（IORT）を考慮すべきである。IORT が利用できない場合は、補助化学療法に先立って手術直後に、限局した領域への 10～20 Gy の外照射の実施を考慮しても良い。
- 切除不能な癌の場合、54 Gy よりも高い線量が必要になる可能性がある。
- 放射線照射とともに、5-フルオロウラシルをベースとした化学療法を、5～7日間持続静注すべきである。

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。

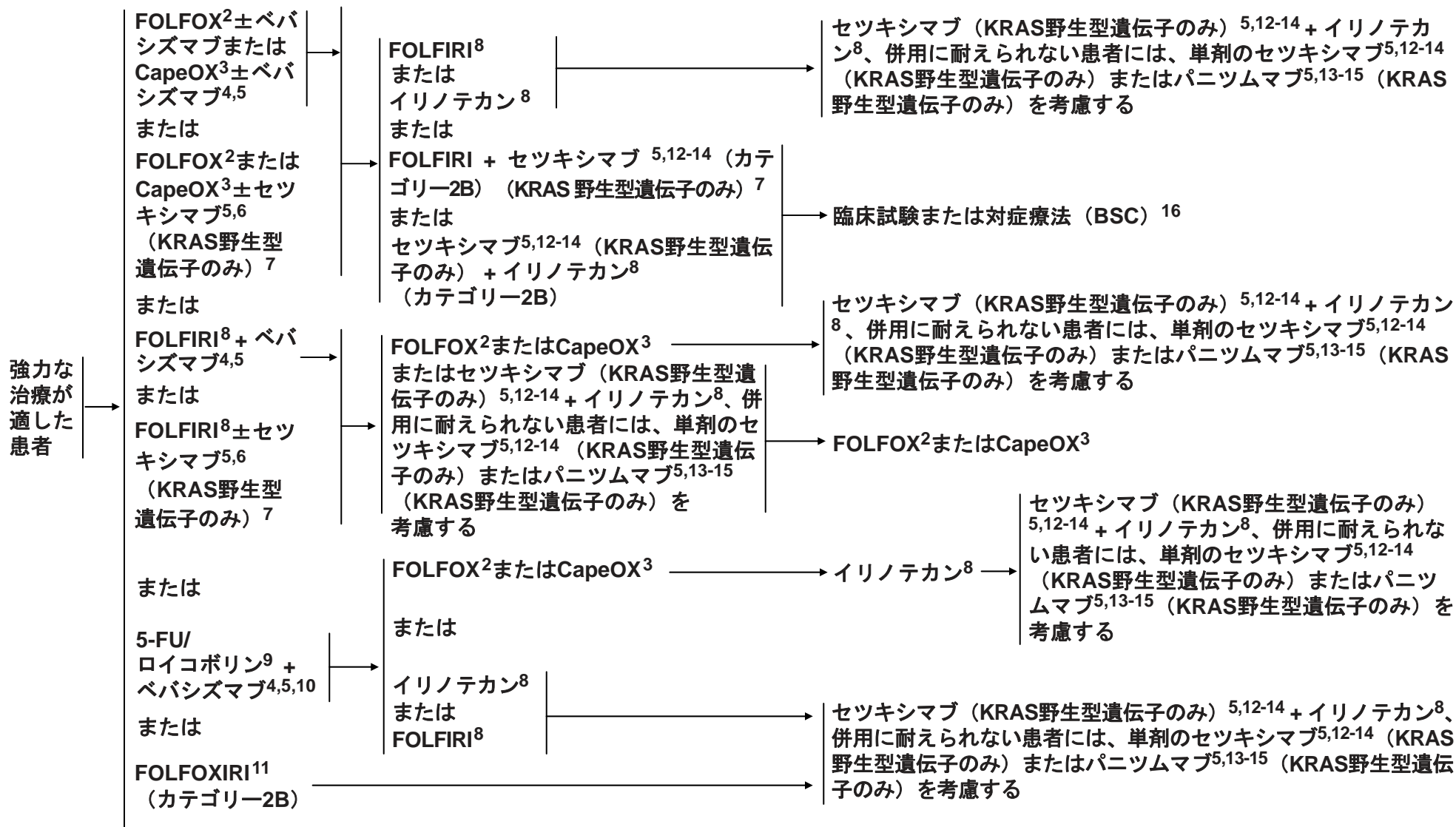
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

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)

初回増悪後の治療

2回目の増悪後の治療

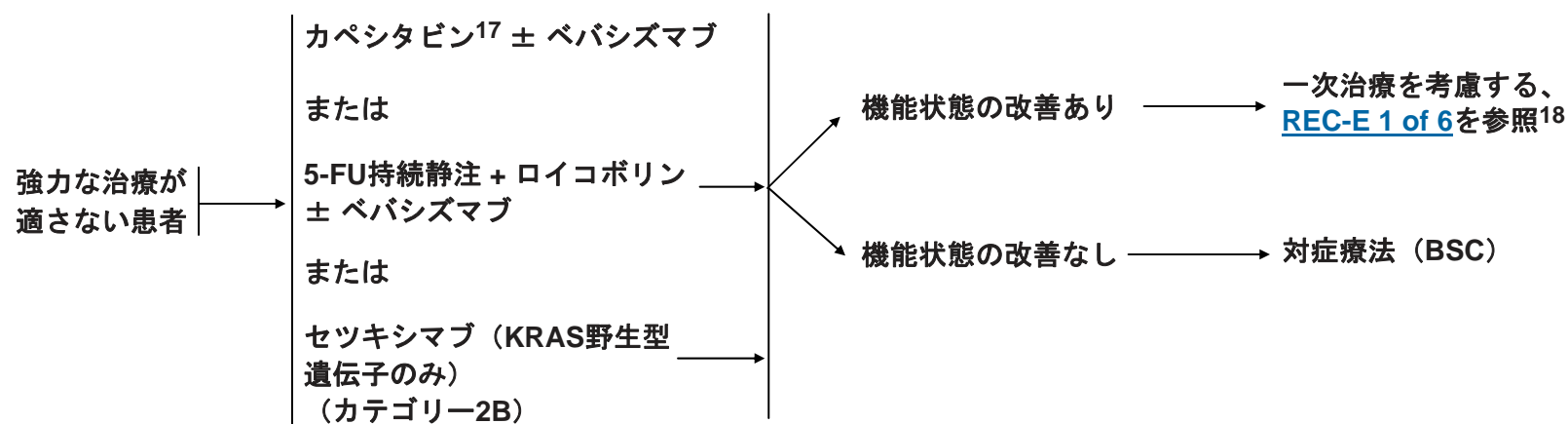
一次治療



強力な治療が適さない患者の場合は、REC-E 2 of 6を参照

REC-E 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[REC-E 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 \(REC-Eの4~6ページ\)](#)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、オキサリプラチンの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/m²1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、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 (REC-A) - KRAS遺伝子変異検査を参照。
- 8 イリノテカンに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 オキサリプラチンにもイリノテカンにも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、単独薬として用いる。
- 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 (4 of 6)

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
ロイコポリン 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
ロイコポリン* 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
ロイコポリン* 400 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
ロイコポリン 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

ベバシズマブ + 5-FU を含むレジメン : 7,8,9

ベバシズマブ 5 mg/kg を 2 週間毎に静注 +
5-FU およびロイコポリン
または FOLFOX¹⁰
または FOLFIRI
ベバシズマブ 7.5 mg/kg を 3 週間毎に静注 + CapeOX⁴

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

[REC-E 6 of 6の脚注を参照](#)[REC-E 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

カペシタピン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 をボラス静注、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

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 時間持続注入 + 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
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。

REC-E 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, Maindault-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, Maindault-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 (CRC) 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-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：²⁻⁴

- 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。
- 骨盤部照射後の骨の健康
 - ▶ 骨盤部照射を受けたことがある場合は、骨密度のモニタリングまたは骨盤痛を伴う骨盤骨折を評価する
- 骨盤部照射後の性機能障害
 - ▶ 骨盤部照射を受けたことのある患者における勃起機能不全および性交疼痛のスクリーニング
 - ▶ 持続性の症状に対して、泌尿器科専門医または婦人科医への紹介を考慮する。

予防接種：⁵

- 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 Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294: 2587-2593.
- 5 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 (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：⁶⁻⁹

- 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：¹⁰

- 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。

⁶American 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.

⁷Meyerhardt 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.

⁸Meyerhardt 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.

⁹Dignam 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.

¹⁰Hewitt 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* 直腸癌：肛門縁より 12cm 未満

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（SM 1-3）

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場合、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ー

カテゴリー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。

カテゴリー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。

カテゴリー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)。

カテゴリー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ー2A である。

概要

2009 年には、米国で 40,870 人(男性 23,580 人;女性 17,290 人)の新たな直腸癌症例が発生すると推定されている。同年中に、49,920 人が直腸癌および結腸癌により死亡すると推定されている。¹ 大腸癌は米国において 4 番目に多く診断される癌であり、癌死因の第 2 位であるが、過去 30 年間で大腸癌による死亡は減少している。この減少は、スクリーニングによる早期診断と治療法の改善による可能性がある。

この臨床実践ガイドライン内の推奨は、特に指定のない限り、カテゴリー2A に分類されており、カテゴリー2Aは、比較的低レベルのエビデンス(臨床試験を含む)に基づいたNCCN の統一したコンセンサスが存在すること、その

推奨が適切であることを意味する。委員会は、標準治療または受け入れられている治療法よりも患者が臨床試験へ参加することを、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。直腸癌の管理のための臨床実践ガイドラインは、[NCCN結腸癌ガイドライン](#)とかなり重複している。腺腫² または浸潤癌³ を新たに診断された患者の第一度近親は大腸癌になるリスクが高い。したがって、すべての直腸癌患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)に概説されている通り、家族歴に関するカウンセリングを受けるべきである。

TNM 進行度分類

NCCN直腸癌ガイドラインは、米国がん合同委員会(AJCC: American Joint Committee on Cancer)の *Cancer Staging Manual* 第 6 版(表 1)に記載されている通り、現行のTNM進行度分類に準拠している。^{4,5} Stage I直腸癌は、T1-2、N0、M0 と定義される。Stage IIはStage IIA(T3、N0、M0)とStage IIB(T4、N0、M0)に細分される。Stage IIIは、Stage IIIA(T1-2、N1、M0)、Stage IIIB(T3-4、N1、M0)、およびStage IIIC(すべてのT、N2、M0)に細分される。Stage IVは、すべてのT、すべてのN、遠隔転移(M1)と定義される。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。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。AJCC進行度分類第 6 版⁶ では、病理医がすぐに切離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されている。

病理学

組織学的進行度分類の情報は手術標本の検査から得られる([REC-A](#)を参照)。直腸癌の病理学的評価の報告で詳しく述べられるべき情報は以下の通りである: 1)腫瘍および標本の肉眼的記述; 2)癌の悪性度; 3)深達度および隣接構造物への進展(T); 4)評価された所属リンパ節の数; 5)転移陽性所属リンパ節の数(N); 6)他の臓器、腹部臓器の腹膜または所属リンパ節以外のリンパ節への遠隔転移の存在(M); 7)口側、肛門側、および外科的剥離面断端の状態^{5,7}。TNM進行度分類で使用される接頭文字の「p」および「yp」は、それぞれ、組織学的進行度分類および術前補助療法後の組織学的進行度分類を意味する。⁸

外科的剥離面断端(CRM)は、直腸癌の組織学的進行度分類の重要なパラメーターの1つである。完全に表面が腹膜(漿膜)に被覆された結腸切除範囲の辺縁は腹膜の切除断端でもあるが、腹膜に被覆されていないか部分的にしか被覆されていない結腸や直腸の切除範囲におけるCRMは非常に重要である。⁵ CRMは、深達度が最も深い部分と直腸周囲の切除された軟部組織の剥離面(すなわち、腫瘍の後腹膜または腹膜下の面)との間が最も隣接する剥離端であり、ミリメートル単位で測定されるべきである。CRMの同定は直腸および直腸間膜の標本の外側周囲の評価によって決定されるが、しばしば標本の外側表面の染色と「bread-loaf」法による薄切が必要となる。⁹ CRM陽性は、切離端から1~2 mm以内の腫瘍と定義されている。¹⁰⁻¹³ CRMが局所再発と全生存期間の強い予測因子であることが示されて

いることから、切除された直腸腫瘍標本のCRMの正確な病理学的評価は非常に重要であり、術後治療の決定に重要な考慮事項である。^{8,14,15} さらに、17,000人を超える直腸癌患者を対象にしたレトロスペクティブ研究において、術前療法を受けた患者と初回治療として手術を受けた患者を比較したところ、術前療法を受けた患者において、CRMが局所再発のより良い予測因子であったことが明らかにされた。¹⁶ 直腸間膜全切除(TME)後に手術標本の病理学的評価を行うための追加の構成要素については、[外科的アプローチ](#)で記述している。

AJCC およびアメリカ病理医協会(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。^{5,6} 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。^{17,18} 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する。¹⁹ 文献では、Stage II 直腸癌を正確に同定するために必要なリンパ節の最小数に関するコンセンサスが不足している。これらの研究のほとんどは、直腸癌と結腸癌の両方を対象にしており、初回治療として手術を受けた症例を反映している。対象を直腸癌のみに限定した 2 件の研究は、それぞれ、Stage II 直腸癌を正確に同定するためのリンパ節の最小数は 14 個および 10 個を上回る数と報告している。^{20,21} さらに、術前補助療法で治療された直腸癌から回収されたリンパ節の平均数は、手術単独で治療された場合の平均数よりも有意に少ない(13 vs 19, P < 0.05; 7 vs 10, P <= 0.0001)。^{22,23} Intergroup 0114 試験に登録された T3/T4 および/またはリンパ節転移陽性直腸癌を有する患者から得たデータの最近のレトロスペクティブ解析で、リンパ節比(LNR)すなわち転移陽性リンパ節数を評価したリンパ節の総数で割った値が生存に関する強い予測因子であることが示された。²⁴ それにもかかわらず、委員会では 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。

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。^{25,26} 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。^{27,28} さらに、1件の研究の結果から、直腸癌の術前補助放射線療法後、センチネルリンパ節の手法の感度はわずか40%であったことが示された。²⁹ 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。

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。³⁰⁻⁴⁰ 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)のジェノタイピ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。^{41,42} このため、KRASジェノタイピングは、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ジェノタイピ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(GLIA-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([REC-A](#)を参照)。

臨床像および治療

ポリープ癌の管理

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([REC-1](#)を参照)。⁴³ 悪性直腸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。⁵ 委員会は、大腸内視鏡検査時または2週以内に、癌性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。⁴³ 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、経過観察に加えて、直腸手術を選択肢に含めているが、これは無茎性ポリープの患者は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。⁴⁴ 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。^{43,45-47} 有茎性または無茎性ポリープの分割切除標本か、断端の評価が不能か、病理学的な予後不良因子がある場合は、経肛門的切除または経腹的切除が推奨される(切除の適応となる直腸癌の管理に用いられる [外科的アプローチ](#)に関する節を参照)。術前の内視鏡超音波検査による評価は外科的アプローチの選択についての付加的情報となるが、癌遺残の発見のための正診度には限界がある(後述、臨床評価/進行度分類に関する節を参照)。⁴⁸ 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。⁴⁹

直腸癌の管理

直腸癌は、硬性直腸鏡検査によって肛門縁から 12 cm の範囲内に位置する癌と定義される。⁵⁰ この定義に対する一部の裏付けは、腫瘍の位置に基づく直腸癌の再発リスクのサブグループ解析を含む Kapiteijn らの研究⁵¹ から得られている。単変量解析では、腫瘍下縁が肛門縁から 10.1 cm 以上離れている患者の局所再発率が低かったこと、およびこのグループの患者において、放射線療法および手術を受けた患者と手術単独の患者の間には、有意差がみられなかったことが示された。直腸または直腸 S 状部癌患者を対象にした最近のレトロスペクティブレビューで、治療の選択肢が、直腸病変の位置が硬性直腸鏡検査または大腸内視鏡検査を用いて特定され

ているかどうかに影響されることが示された。⁵²

個々の直腸癌患者に対する最適な治療計画を決定する過程は複雑である。直腸癌手術の目的(すなわち、治癒か症状緩和か)に関する決定に加えて、正常な排便機能/肛門禁制の維持または再建、および泌尿生殖器機能の維持の可能性も含め、治療の結果として起こりうる機能についても考慮しなければならない。特に、下部直腸癌の患者では、治癒の目標と生活の質への影響を最小限にするという目標を同時に達成することは困難を伴う。⁵³ さらに、直腸癌患者は結腸癌患者よりも骨盤内再発のリスクが高く、直腸癌の局所再発はしばしば予後不良である。^{54,55} 特定の治療法では患者の選択を慎重にすること、および一部の患者には治療レジメンの一環として化学放射線療法と手術療法を併用する一連の集学的治療の使用が推奨される。

臨床評価/進行度分類

直腸癌患者の最初の臨床的精査から、臨床的進行度に関する重要な術前情報が得られる([REC-2](#)を参照)。臨床的進行度は、手術の目的(例、治癒または症状緩和)と方法を含む初回治療の選択、および術前化学放射線療法を推奨するかどうかの決定の参考に使用されるため、直腸癌の臨床的進行度が過小評価または過大評価された場合の影響は重大となりうる。

切除の適応となる直腸癌の患者には、完全な進行度分類の評価が必要であり、その評価には、同時性癌や大腸の他の病変を評価するための全大腸内視鏡検査、癌の位置を決定する硬性直腸鏡検査(すなわち、担当の外科医が硬性直腸鏡検査により肛門縁からの腫瘍の距離を測定すべき)、手術のリスクを決定するための全身状態(PS)の評価を含む完全な診察、癌胎

児性抗原 (CEA) 測定、胸部、腹部および骨盤のベースラインのコンピュータ断層撮影 (CT) が含まれる ([REC-2](#)を参照)。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ない。さらに、内視鏡超音波検査および磁気共鳴画像法 (MRI) など、特定の画像診断法による直腸癌評価の利用可能性は、深達度および局所リンパ節転移の存在の術前評価を可能にする。

⁵⁶ 癌の進展範囲と遠隔転移に関する追加情報は、術前のCTによって決定できる。したがって、直腸癌の術前進行度分類のためには、直腸の内視鏡超音波検査または直腸内または骨盤のMRI、胸部、腹部および骨盤CTが推奨される。

直腸癌の術前進行度分類における内視鏡超音波検査、MRI、および CT の正診度に関する 90 件の研究のメタアナリシスの結果から、内視鏡超音波検査および MRI は腫瘍の固有筋層への浸潤の評価においては、同等に高い感度 (94%) を有することが証明されたが、内視鏡超音波検査が MRI よりも、局所浸潤の評価において特異度が高いことが明らかにされた (86% 対 69%)。⁵⁷ 深達度の進行度分類を行うために CT を使用する研究の実施数は非常に限られており、CT の使用は現在のところ、癌の浸潤範囲に関する進行度の評価の最適な方法とはみなされていない。^{57,58} リンパ節転移の正確な評価は、直腸癌の術前進行度の評価で最も困難なことの 1 つである。Bipat らのメタアナリシス⁵⁷ において、リンパ節転移を正確に評価するための 3 つの画像診断法の感度および特異度は: CT (55% および 74%); 内視鏡超音波検査 (67% および 78%); および MRI (66% および 76%) であった。その他にも、84 本の論文の最近のメタアナリシスの結果では、腫瘍のリンパ節転移の正確な決定について、3 つの画像診断法のうち他の方法よりも有意に優れているものはなかった。⁵⁹ 内視鏡超音波検査および MRI の欠

点としては、検者の能力に左右される度合いが大きいことが挙げられる。⁵⁷ MRI の利点は、直腸間膜の筋膜を含め、直腸間膜の軟部組織構造の正確な画像をもたらす能力である。したがって、より進行した直腸癌の患者の MRI による評価は、根治術前の CRM 予測に有用な情報をもたらす可能性がある。⁵⁸⁻⁶⁰

臨床的進行度分類は、生検または局所切除から得た標本 (例、切除したポリープ) の病理組織学的検査にも基づいている。内視鏡下生検標本では、粘膜筋板への浸潤所見に対して慎重な病理検査を実施すべきである。直腸切除を計画する場合、術前のストマサイト・マーキングおよび患者教育のためにストマ療法士に早期にコンサルトを行うことが推奨される。

外科的アプローチ

原発性直腸癌の治療には、病変の位置および広がりに応じたさまざまな外科的アプローチが用いられる。⁶¹ これらの方法には、ポリープ切除、経肛門的切除、経肛門的顕微鏡下手術 (TEM) などの局所的手技と経腹的切除 (例、低位前方切除術 [LAR]、結腸肛門吻合術を伴う直腸間膜全切除 [TME]、または腹会陰式直腸切断術 [APR]) ([REC-B](#)を参照) を含む根治的手技が含まれる。

経肛門的切除は選択された進行度が低い癌に対して適応とされる。肛門縁から 8 cm 以内にあり、直腸径の 30% 未満に限定されている小さな (3 cm 未満)、高分化から中分化の癌で、リンパ節転移の所見がない場合 (カテゴリ 2A) は、切除断端陰性での経肛門的切除によるアプローチが可能である。TEM は、直腸の高い場所に位置する小さな腫瘍の経肛門的な切除を容易にする。経肛門的切除および TEM のどちらも、垂直に腸壁を貫通して

直腸周囲脂肪組織に達する全層切除が必要である。深部方向(3 mm 以上)と粘膜方向の断端陰性が必要である。腫瘍の分割切除は回避すべきである。切除された標本は、固定前に正しい方向に置かれ、ピンで留められ、外科医によって病理医のもとに運ばれるべきである(すなわち、正しい向きに置かれた標本の病理組織学的評価が容易になる)。局所的手技の利点は、副作用発現率(例、括約筋温存手技)および死亡率を最小限にすること、術後の回復が早いことなどである。^{53,62} 病理学的検査により、高悪性度、断端陽性、脈管侵襲(LVI)または神経周囲浸潤など、不良な特徴が明らかになった場合、より根治的な切除が推奨される。T2 に対して局所切除を受けた患者における、局所再発リスクなどの長期成績に関するデータは限られている。⁶² 経肛門的切除の欠点は、リンパ節転移の組織学的進行度が得られないことである。さらに、リンパ節の微小転移は早期の直腸病変でより一般的であり、直腸内超音波検査で同定される可能性は低いことを示すエビデンスがある。⁶³ これらの観察は、1985 年～2004 年に経肛門的切除または根治的切除を受けた T1 直腸癌患者 282 人の局所再発率がそれぞれ 13.2%および 2.7%であることを明らかにした最近のレトロスペクティブ研究の知見の根拠をなす。⁶⁴

局所手術の適応を満たしていない直腸癌患者は、経腹的切除で治療すべきである。括約筋機能を維持する臓器温存手技が好ましいが、必ずしもすべての症例で可能ではない。直腸中部から直腸上部に位置する病変に選択すべき治療は、腫瘍の肛門側端から 4～5 cm 肛門側までの低位前方切除術(LAR)と結腸直腸吻合である。吻合が不可能な場合は、人工肛門造設術が必要になる。

直腸癌治療における腹腔鏡手術を評価したランダム化研究のデータは限られている。^{65,66} 腹腔鏡補助下切除と開腹切除を比較した CLASICC 試験に

において、患者 794 人の半数近くが直腸癌と診断された。⁶⁵ 外科的アプローチにより2群に割り付けられた直腸癌患者の間で、局所再発、無病生存(DFS)、および全生存に有意差はなかった。しかしながら、大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡補助下手術を比較したランダム化研究から導き出された結論を混乱させる他の要因があるので⁶⁷、委員会は、臨床試験以外では直腸癌に対する腹腔鏡手術を推奨していない。

下部直腸病変には、腹会陰式直腸切断術(APR)または結腸肛門吻合術を伴う直腸間膜全切除(TME)が必要になる。TMEは、鋭的剥離により、関連する血管とリンパの構造物、脂肪織を含む直腸間膜と筋膜を「腫瘍パッケージ」として一塊(en bloc)切除することであり、自律神経は温存するようにデザインされている。^{53,68} 肛門機能が損なわれておらず、肛門側の切除が十分に行われている症例においては、TME後に結腸肛門吻合を実施してもよい。病理医は、標本の外観/完全性とCRMの両方の肉眼的評価を含めて、TME後の手術標本の評価において重要な役割を果たしている(REC-Aを参照)。^{69,70} 直腸間膜標本の質をどのようにスコア化するかについての詳しい記述がDutch Rectal Cancer Trialで提供されており、このガイドラインはNCCN委員会に支持されている。⁷⁰

APRは、周囲の腸間膜、直腸間膜、および肛門周囲軟部組織に加えて、直腸S状部、直腸、および肛門を一塊(en bloc)として切除するものであり、人工肛門造設術を必要とする。⁷¹ 断端陰性の切除が、便失禁となる肛門括約筋機能の喪失をもたらす症例には、APRが必要である。術前化学放射線療法により、腫瘍縮小と腫瘍容積の減少が得られる可能性があるが(後述、術前補助/補助療法に関する節を参照)、腫瘍の部位は変わらない。当初、腫瘍容積のために括約筋温存術が考慮されなかったが、化学放射線療法によって腫瘍が露出することが改善している症例においては、括約筋温存術

が可能となりうるが、癌が肛門括約筋または肛門挙筋に直接浸潤している場合はAPRを実施すべきである。直腸癌の治療においてAPRとLARを受けた患者の最近の治療成績の比較では、APRの方が局所制御および全生存率が不良であった。^{72,73} この差が外科手技のみによるか、宿主-腫瘍関係の特性によるか、これらの因子の組み合わせによるかは、現在のところ不明である。しかしながら、ヨーロッパの5件の大規模試験のT3-4直腸癌患者3,633人を対象にした最近のレトロスペクティブ研究から、APRの手技自体と、再発および死亡リスクの増加が関連していることが示唆されている。

73

直腸腫瘍のリンパドレナージ領域は、腫瘍の直腸での部位に影響を受ける。肛門側の腫瘍ほど、上向と側方のリンパドレナージである可能性が高く、口側の腫瘍は上方の直腸間膜ドレナージだけである可能性が大幅に高くなる。⁷⁴ TMEアプローチは、肛門挙筋のレベルより口側に位置する腫瘍のリンパドレナージ領域を根治的に除去するようにデザインされている。⁷⁵ 委員会は、切除領域を越えてリンパ節郭清の範囲を広げること(例、腸骨リンパ節の分布範囲にまで)は、それらのリンパ節への転移が臨床的に疑わしい場合を除いて推奨していない。

術前補助/補助療法

直腸癌の術前補助/補助療法にはしばしば局所治療が含まれるが、これは局所再発リスクが相対的に高いためである。このリスクは、直腸が骨盤構造物および臓器に非常に隣接していること、直腸を取り巻く漿膜が存在しないこと、および切除時に広い切除断端を得ることが技術的に困難であることと関連している。対照的に、結腸癌は局所再発率が低いという特徴をもつことから、結腸癌の補助療法はより遠隔転移の予防に重点が置かれている。

Stage II(リンパ節転移陰性で腫瘍が筋層を貫通)または Stage III(リンパ節転移陽性で遠隔転移なし)の直腸癌患者の大多数に対して、手術、放射線療法(RT)、および化学療法からなる併用療法が推奨される。Stage II/III直腸癌患者の治療における術中の骨盤RTの利用については進歩が続いている。放射線療法とフルオロピリミジンをベースにした化学療法の同時併用療法が推奨される。

骨盤への電離放射線の照射は、局所の殺腫瘍性の療法となる。術前放射線療法の推定される利点は、腫瘍への効果と正常組織の両方に関係している。^{76,77} 腫瘍容積の減少は切除を容易にし、括約筋温存手技が実施できる可能性を増加させうる。手術を実施していないために酸素化が良好な組織への照射は、RTの感受性が高まる可能性がある。術前放射線療法は、術後の癒着によって骨盤内に固定される小腸への放射線誘発性障害の発生を回避できる。切除される構造物に対する術前放射線療法により、健全な結腸との吻合術が実施できる可能性が高まる(すなわち、被照射組織が切除されるため、吻合部はRTの作用から影響を受けないままである)。術前RT使用の1つの欠点は、補助放射線療法を必要としない進行度の低い腫瘍に対する過剰治療の可能性である。⁷⁷⁻⁷⁹ 内視鏡超音波検査およびCTなど、術前の進行度分類の技術の向上により、より正確な進行度分類が可能となってきたが、進行度を過大に評価するリスクは排除されていない。

80

切除可能な直腸癌に対する術前の短期コース(5日間)のRTを評価したSwedish Rectal Cancer Trialでは、手術単独と比較して生存の優位性と局所再発率の低下が示された。⁸¹ しかしながら、T1-3直腸癌患者における術前RTまたは術後RTの有効性を検討した他の多くの研究では、局所制御の改善は示されたが、全生存率に対する有意な影響はなかった。^{51,82,83}

Stage II/III 直腸癌患者 1,350 人を対象に、短期コースの術前 RT と、選択された患者(すなわち、CRM が陽性であった患者)には術後化学放射線療法、腫瘍遺残がない患者には RT なしという術後アプローチを比較した多施設ランダム化研究により、術前 RT 群の患者では局所再発率が有意に低く、3 年無病生存率(DFS)では 6%の絶対的な改善($P = 0.03$)が得られた。⁸⁴ この研究の治療群間での全生存率の差は見られていない。しかしながら、現在のところ、直腸癌に対する短期コースの RT は、米国で広く実践されているわけではない。

多くのランダム化試験において、術前に臨床評価/進行度(例、内視鏡超音波検査を用いた評価による T3-4)を評価した場合、または術後に直腸癌の T3 および/または N1-2 という組織学的進行度を評価した場合に、化学放射線療法の有効性は評価されている。術前 RT または術後 RT のいずれかと同時に行う併用化学療法の予測される利益として、局所 RT の感受性の増加および全身的制御(すなわち、微小転移の根絶)があげられ、また術前化学放射線療法では、病理学的完全奏効(CR)率と括約筋温存率を高める可能性もある。遠隔転移を認めない T3/4 直腸癌患者を対象にした研究において、患者を術前 RT 単独群または 5-FU/LV を用いる術前化学放射線同時併用療法群にランダムに割り付けた研究では、2 群間で全生存と括約筋温存の差は認めなかったが、化学放射線療法を受けた患者の方が病理学的完全奏効(CR)(11.4% vs 3.6%; $P < 0.05$)と Grade 3/4 の毒性(14.6% vs 2.7%; $P < 0.05$)が有意に高く、局所再発が有意に低かった(8.1% vs 16.5%; $P < 0.05$)。⁸⁵ この結論は 4 件のランダム化比較試験を含めた最近の系統的レビューで支持されている。⁸⁶

German Rectal Cancer Study Group の大規模プロスペクティブ・ランダム化試験で、臨床的進行度が Stage II/III の直腸癌の治療において、術前化

学放射線療法 と術後化学放射線療法が比較された。⁷⁷ この研究の結果は、術前療法群が局所再発(6% vs 13%; $P = 0.006$)と治療関連毒性の有意な減少を伴ったが、全生存率は 2 群間で同等であった。T3-T4 の切除可能な直腸癌患者における術前 RT に化学療法を併用することの評価を行った第 III 相試験の予備的結果から、2 つの療法を同時併用した場合、5-FU/LV 化学療法は RT の殺腫瘍効果を高めることが示された。併用療法は、化学療法を併用しない RT および手術のみの治療と比べて、腫瘍サイズ、pTN 病期、および脈管・神経周囲浸潤率の有意な低下がみられた。^{87,88} 4 治療群(術前 RT 群;術前化学放射線療法群;術前 RT + 術後化学療法群;および術前化学放射線療法 + 術後化学療法群)を含む試験の長期成績から、術前および術後において 5-FU ベースの化学療法の併用の有無による全生存率には有意差を認めなかった。⁸⁹ RT 後に化学療法を受けた群、化学放射線同時併用療法群、または化学放射線同時併用療法 + 化学療法の群では、術前 RT 単独群と比較して局所再発率が有意に低かったが、化学放射線同時併用療法後の化学療法の追加は局所再発率に有意な影響を及ぼさなかった。この試験において腫瘍の完全切除を受け、術前または術中所見で遠隔転移がない患者集団から得たデータのその後の探索的解析で、ypT0-2 に区分される患者は、無病生存率および全生存率に関して補助化学療法により有意な利益を得ることが示された。⁹⁰ これらの知見は、化学放射線療法により癌の進行度が改善する場合には、補助療法によって利益が得られる可能性が高いことを示している。

これらの研究のうちの少なくとも 1 件の報告では、術前化学放射線療法が直腸癌患者の括約筋温存率が増加することを示している⁷⁷ が、この結論は直腸癌の治療における術前化学放射線療法を含むランダム化試験の最近の 2 件のメタアナリシスでは支持されていない。^{91,92}

併用療法は、直腸癌の局所再発率の減少と関連しているが、手術単独に比して毒性の増加（例、放射線誘発性障害、血液毒性など）も伴う。^{9,93} 局所再発リスクが低い一部の患者（例、T3、N0、M0 と進行度分類された上部直腸癌、切離端陰性および予後良好な特性により特徴づけられる上部直腸癌）は、手術および補助化学療法で十分に治療できることが示唆されている。^{9,94,95} にもかかわらず、最近のレトロスペクティブ解析の結果は、RT を受けなかった pT3N0 の直腸癌患者の方が、局所再発リスクが有意に高くなることを示した。⁹⁶ さらに、最近の多施設レトロスペクティブ研究の結果では、内視鏡超音波検査または MRI で臨床的進行度が T3N0 直腸癌と分類され、その後、術前化学放射線療法を受けた患者 188 人のうち 22% が、手術標本の病理検査でリンパ節転移陽性であった。⁸⁰

RT と同時に投与される化学療法の種類に関して、Intergroup 0114 試験の結果は、直腸癌に対する補助療法としての 5-FU 急速静注は 5-FU 急速静注 + LV よりも劣っていないことを明らかにした。⁹⁴ 中央値 4 年の追跡期間の後、3 つの異なるレジメンによるモジュレート併用 5-フルオロウラシル (5-FU) 化学療法においては、局所制御率にも生存率にも差を認めなかった。直腸癌に対する化学放射線同時併用療法における 5-FU 急速静注/LV と 5-FU 持続静注の同等性は、5-FU 持続静注または 5-FU 急速静注 + LV が術後 RT と同時に投与される場合、全生存率と無再燃生存率において同等の治療成績が示された第 III 相試験（中央値 5.7 年間の追跡）により裏付けられているが、5-FU 急速静注を受けた患者集団の方が血液毒性の発現率が高かった。⁹⁷ しかしながら、North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) の比較的早期の試験結果から、骨盤部照射中の 5-FU 持続静注の術後投与は、5-FU 急速静注よりも長い全生存期間と関連することが示された。⁹⁸ この研究における患者のほとんどはリンパ節転移が陽性で

あった。

術後化学放射線療法レジメンには一般に「サンドイッチ」法が使用される – この方法では、化学療法（典型的には 5-FU ベース）が化学放射線療法レジメンの前と後に実施される。^{94,97,98} 術後化学放射線療法の前後の FOLFOX またはカペシタビン療法の使用は結腸癌における発表済みデータの外挿である。^{99,100}

RT の実施について、複数の照射野には、2~5 cm の辺縁組織を伴う腫瘍または腫瘍床、仙骨前リンパ節、および内腸骨リンパ節を含めるべきである。また、前方の構造物に浸潤した T4 の場合は、外腸骨リンパ節も含めるべきであり、下部肛門管に浸潤している腫瘍の場合は、鼠径リンパ節を含めることを考慮すべきである。放射線の推奨線量は典型的には 45~50 Gy であるが、例外として、切除不能癌は 54 Gy を超える線量が必要になることがあり、また小腸の被曝線量は 45 Gy に制限すべきである。コンピュータ画像処理を用いて RT 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)¹⁰¹⁻¹⁰³ は、臨床試験の状況でのみ使用すべきである。追加のブースト照射として、術中放射線療法 (IORT)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ は、正常な構造物を照射野から外しながら手術中に腫瘍を RT に直接暴露させるが、T4 または再発癌を有する患者では切除を容易にするために、IORT の実施を術前に考慮しておくべきである。

術前療法、手術および補助化学療法の調整が重要である。術前化学放射線療法を受けた患者に対して、委員会は、患者が化学放射線療法関連毒性から回復するために、5 週間半の full dose 化学放射線療法の完了後、外科切除を実施する前に、5~10 週間の間隔を空けるように推奨している。化学放射線療法の完了から手術までの間隔をより長くすることは、病理学

的完全奏効(CR)率の上昇と関連することが示されている¹⁰⁷⁻¹⁰⁹が、これが臨床的利益と関連するかは不明である。しかしながら、臨床的により長い間隔が必要とされるときにも、出血量の増加、手術時間の延長、断端陽性率の上昇をもたらさないようである。¹¹⁰

外科病理学的評価の結果に関係なく、Stage II/III 直腸癌のすべての患者に、術前補助化学放射線療法/手術後に、約4ヵ月間の補助化学療法の実施が推奨されるが、直腸癌患者において補助化学療法の効果を評価している研究はごく少数であり、その役割は十分には解明されていない。Stage II/III 直腸癌患者に対する5-FU/LVの補助化学療法単独と術後照射後の5-FU/LVの補助化学療法の評価を行ったNational Surgical Breast and Bowel Project(NSABP)R-02試験において、補助化学療法単独群よりも術後照射後補助化学療法群の局所再発率の有意な低下が示された。¹¹¹しかしながら、European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)Radiotherapy Group Trial 22921において、術前RT(+/- 5-FUベースの化学療法)後に補助化学療法を受けた患者のDFSを、術前RT(+/- 5-FUベースの化学療法)を受けたが5-FUベースの補助化学療法を受けなかった患者のDFSと比較した場合、局所再発に関して、術前化学放射線療法に5-FUベースの補助化学療法を追加する利益はみられなかった(ハザード比 = 0.87; 95% CI, 0.72-1.04; P = 0.13)。⁸⁹しかしながら、術前化学放射線療法に奏効した患者では補助化学療法により生存の利益が得られた。

直腸癌において、補助化学療法としてのFOLFOXまたはカペシタビンの使用に対する支持のほとんどは、結腸癌の発表済みデータからの外挿である。^{99,100}第III相ECOG E3201試験では、Stage II/III 直腸癌患者を対象に、術前または術後化学放射線療法後の5-FU/LVベースの補助化学療法に

オキサリプラチン(FOLFOX)またはイリノテカン(FOLFIRI)のどちらかを追加した場合の効果が検討されている。初期の報告では、この患者集団において補助FOLFOXは安全に使用できることが示されている。¹¹²しかしながら、直腸癌における補助FOLFOXの治療期間は依然として不明である。^{113,114}MOSAIC試験では、Stage II/III 結腸癌患者が6ヵ月の補助FOLFOXで治療された。直腸癌において術前化学放射線療法が実施される場合に、より短期コースの補助FOLFOX(すなわち、4ヵ月)の使用が正当化できる。さらに、NSABP-07試験では、9サイクルのみのオキサリプラチンを含む補助レジメンによりMOSAIC試験で報告されたものと同様のDFSの利益が示された。¹¹⁴進行度の低い直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。¹¹⁵

非転移性直腸癌の治療

T1およびT2病変を有する患者に対する推奨

リンパ節転移陰性のT1およびT2は、適切な場合は経腹的切除または経肛門的切除(T2はカテゴリー2B)により治療する([REC-3](#)を参照)。この推奨は、リンパ節転移陰性のT2にはカテゴリー2Bであるが、それは局所切除単独後のT2には11%~45%の局所再発率がみられているためである。^{53,116,117}内視鏡超音波検査またはMRIを用いた進行度分類でT1-2、N0と分類され、不良な病理学的特徴のない(例、脈管侵襲[LVI]がない、神経周囲の浸潤がない;大きさが3cm未満;高分化から中分化)選択された病変において、切除断端陰性の局所切除は経腹的切除に匹敵する結果をもたらさう。¹¹⁸高分化のT1には、追加的治療は推奨されない。局所切除後の病理検査により、低分化組織、切除断端陽性、またはLVIが明らかになった場合、経腹的再切除を実施すべきである。切除されたT2が切除断端陰性で予後不良因子を伴わない場合、経腹的切除または補助5-FU/RTを用いて治療すべ

きである。追加手術を受けずに補助化学放射線療法を受ける患者に対しては、リンパ節転移が不明なことから、治療不足のリスクを回避するために、補助療法として全身化学療法を考慮すべきである。

局所切除を行えないT1～T2を有する患者には、経腹的切除を行う必要がある。T1またはT2の病理所見を有する患者には補助療法は適応にならない。病理学的にリンパ節転移陰性のT3病変(pT3、N0、M0)または病理学的にリンパ節転移陽性の病変(pT1-3、N1-2)を有する患者は、LVを併用または非併用の5-FU、またはFOLFOX(カテゴリー2B)、またはカペシタビン(カテゴリー2B)による補助化学療法、その後、5-FU/RT同時併用療法(持続静注[カテゴリー2A]またはLVとともに急速静注[カテゴリー2B])またはカペシタビン/RT(カテゴリー2B)、その後LVを併用または非併用の5-FU、またはFOLFOX(カテゴリー2B)またはカペシタビン(カテゴリー2B)による「サンドイッチレジメン」を受けるべきである(REC-C; REC-Dを参照)。委員会は、計約6ヵ月間の術後療法を推奨している。先行する手術で、断端が陰性で、予後の良好な特性を持つT3、N0、M0という病理学的所見の上部直腸癌患者では、RTの付加的利益は小さい可能性があり、化学療法を単独で実施することが考慮されうるが、ほとんどの患者はこのサブセットになる可能性が低い。

T3病変およびリンパ節転移のある病変を有する患者に対する推奨

臨床的に切除可能なT3、N0、またはすべてのT、N1-2に分類される病変を有する患者は、最初に術前併用療法で治療すべきである(REC-4; REC-C; REC-Dを参照)。化学放射線療法が医学的に禁忌な患者のみに手術を先行すべきである。術前の持続静注5-FU/RTは、望ましい治療の選択肢である(リンパ節転移陽性病変についてカテゴリー1)。別のレジメンには、5-FU急速静注/LV/RT(カテゴリー2A)またはカペシタビン/RT(カテゴリー

2B)がある。術前放射線療法を受ける患者は、術前補助療法の完了から5～10週間後に経腹的切除を受けるべきである。委員会は、(外科病理学的評価の結果に関係なく)LV併用または非併用の5-FU(T3、N0、またはすべてのT、N1-2についてカテゴリー1)、またはFOLFOX(カテゴリー2B)またはカペシタビン(カテゴリー2B)による合計約6ヵ月間の術前および術後化学療法を推奨している。

T3、N0、またはすべてのT、N1-2の患者で、最初に経腹的切除による治療を受けた後の組織学的進行度分類でpT1-2、N0、M0と分類された患者は、経過観察のみで追跡することができる。経腹的切除による初回治療後に、pT3、N0、M0またはpT1-3、N1-2、M0と進行度分類された患者は、LVを併用または非併用の5-FU、またはFOLFOX(カテゴリー2B)またはカペシタビン(カテゴリー2B)による約6ヵ月の術後化学療法、その後、5-FU/RT同時併用療法(5-FUは持続静注[カテゴリー2A]またはLVとともに急速静注[カテゴリー2B]として)またはカペシタビン/RT(カテゴリー2B)、その後LVを併用または非併用の5-FU(カテゴリー2A)、またはFOLFOX(カテゴリー2B)またはカペシタビン(カテゴリー2B)を受けるべきである。サブセット集団の数は少ないが、経腹的切除後の断端が陰性で、予後の良好な特性をもつT3、N0、M0の上部直腸癌患者では、RTによる付加的利益は小さい傾向があり、化学療法を単独で実施することを考慮する。

T4病変および/または切除不能な局所病変を有する患者に対する推奨

T4および/または切除不能な局所病変を有する患者は、術前の持続静注5-FU/RT(カテゴリー2A)または5-FU急速静注+LV/RT(カテゴリー2A)またはカペシタビン/RT(カテゴリー2B)により治療される(REC-4; REC-C; REC-Dを参照)。可能であれば、術前化学放射線療法後に切除を考慮すべきである。外科病理学的評価の結果に関係なく、LVを併用または非併用の

5-FU(カテゴリー2A)、FOLFOX(カテゴリー2B)またはカペシタビン(カテゴリー2B)のいずれかを6ヵ月間で終了する補助療法が推奨される。

転移巣の治療

大腸癌と診断された患者の約50%~60%が転移を起こす。^{119,120} Stage IV(すべてのT、すべてのN、M1)大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。^{119,121-123} 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。¹²⁴ 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($P = 0.016$)。¹²⁵ 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。

¹²⁶

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。¹²⁷ 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。¹²¹ 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。^{119,128} 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。^{119,129} 最近の複数の報告により、大腸癌の肝転移切除後に50%を超える5年生存率が示されている。^{130,131} そのため、患者の適合性、または潜在的適合性に関する決定、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。¹³²

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。¹³³⁻¹³⁶ 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、切除の可能性のエンドポイントでは癌の治癒という手術の有効性に焦点が当てられているが¹³⁷、それはこれまでに部分的肝切除や腫瘍減量手術が有益であることは示されていないためである。^{120,135} 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¹³⁸、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¹³⁹、および両葉性の病変に対して二期的に実施する肝切除¹⁴⁰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。¹⁴¹ 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。¹⁴² 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と肝切除が比較されている¹⁴³⁻¹⁴⁵。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

において切除より劣ることが示されている。¹⁴¹ 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。¹⁴⁴ 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/焼灼とならない「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)。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。^{121,146} 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。¹⁴⁷ 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。¹⁴⁸ 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 ヶ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 ヶ月毎に外科的再評価を受けることを推奨している。¹⁴⁹⁻¹⁵²

肝外転移の存在や 12 ヶ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^{130,131,153-155}、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。¹¹⁹ しかしながら、術前化学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 ヶ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

直腸癌

において、5-FU/LV にイリノテカンを併用した術前療法により、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。¹³⁴ 無増悪期間中央値は 14.3 カ月であり、これらの患者の全員が追跡期間中央値 19 カ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¹²³、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 カ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。¹⁵⁶ 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ことと示された。¹⁵⁷ 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。肝転移を有する患者に対する術前または術後化学療法の利益の妥当性については、未だランダム化臨床試験で十分に確認されていない

いが、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。¹⁵⁸ 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。^{159,160} 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(NCCN結腸癌ガイドラインの [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。^{161,162} 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¹⁶²、もう一方の研究では示されなかった。¹⁶¹

切除不能な転移巣の治療における、FOLFOXおよびFOLFIRI(5-FU持続静注、LV、イリノテカン)と併用するベバシズマブの有効性(NCCN結腸癌ガイドラインの [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。切除不能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%; $P = 0.28$)。¹⁶³ 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¹⁶⁴)空けるように推奨している。単一施設の第 II 相非ランダム化試験の結果が、この推奨を更に支持しているが、この研究では、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。¹⁶⁵ 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。¹⁶⁶

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、オキサリプラチンまたはイリノテカンを含む化学療法レジメンが実施された場合に肝脂肪症または脂肪性肝炎を発症する可能性が挙げられる。¹⁴⁸ 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になった後、通常は術前治療開始後 3~4 ヶ月以内に可能な限り早期に手術を実施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。¹⁶⁷ 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。¹⁶⁸ 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。

潜在的に切除可能な同時性肺転移または肝転移と診断された直腸癌患者に対する治療法には、潜在的に切除可能な転移巣を有する Stage IV 結腸癌と診断された患者に対する治療法とは異なっているものがあることに留意することが重要である。特に、潜在的に切除可能な直腸癌に対する初回治療の選択肢は以下の通りである: 原発癌の治療を目的とする術前化学放射線療法; 転移巣を標的とする術前の併用化学療法レジメン + 生物学的製剤; および外科的アプローチ(すなわち、転移および直腸病変の分割切除または同時切除)。初回治療としての化学放射線療法の利点は、術後の骨盤内再発のリスクが低下する可能性が挙げられるが、術前の骨盤 RT は、ベバシズマブを含む全身性の補助療法レジメンに対する耐容性を低下させ、そのため、全身性疾患のその後の治療が制限される可能性がある。しかしながら、この患者集団において最適な治療法の決定に役立つデータは、非常に限られている。注目すべきは、術前 RT に化学療法を併用する効果を評価する大規模ランダム化試験に登録された Stage II/III 直腸癌患者では、中央値 5 年を超える追跡後、局所再発よりも遠隔転移の可能性が 3 倍高いことが明らかとなったことである。⁸⁹

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。しかしながら、委員会は、転移巣の顕微鏡的な癌の残存を完全に消失させる可能性を高めるために、術前化学放射線療法を受けていた患者、または術前療法を受けていない周術期の治療期間で合計約 6 ヶ月の有効な全身化学療法レジメンの実施を推奨している。

直腸癌

同時性転移を有し、以前に化学放射線療法を受けていない患者と、転移巣と直腸病変の分割切除または同時切除を受けた患者で骨盤内再発のリスクが高い患者(すなわち、pT3-4、すべての N、またはすべての T、N1-2)には術後化学放射線療法が推奨される。

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)はオプションとしてガイドラインに記載されている(カテゴリ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。^{169,170} 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。^{169,171} 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。¹⁶⁹ 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。¹²⁹ 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¹⁶⁹ 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、大腸癌転移巣の治療において、厳選された患者には切除不能な転移巣を治療するための肝転移巣を標的としたいくつかの治療法を利用できるが、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^{172,173}、肝動脈化学塞栓療法¹⁷³、および原体照射法¹⁷⁴ 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推奨されない。(同時性転移/切除不能病変の治療に対する推奨および 異時性転移の治療に対する推奨に関する節を参照)。

直腸癌の局所再発は、孤立性の骨盤内/吻合部の再発が特徴である。M D Anderson の単一施設としての研究において、手術と RT または化学放射線療法による治療を受けた直腸癌患者では、5 年局所再発率が低いこと(すなわち、5 年局所制御率は 91%)と、再発の 78%は骨盤底部と仙骨前部に発生することが報告された。¹⁷⁵ 孤立性骨盤内再発を有する患者よりも吻合部再発を有する患者の方が再切除術後に治癒する可能性が高い。^{176,177} 過去に RT を受けていない大腸癌の切除不能骨盤内再発を有する連続した 43 人の患者を対象にした研究では、5 週間の 5-FU 持続静注と RT の同時併用治療により、患者の大部分(77%)が根治目的の再切除を受けられるようになった。¹⁷⁶

直腸癌

同時性転移/切除可能病変の治療に対する推奨

委員会は、転移性大腸癌を有するすべての患者に対して、治療前の精査の一環として、転移巣の診断時に腫瘍のKRAS遺伝子変異検査を推奨している([MS-3](#)のKRAS検査の考察を参照)。

切除可能な肝や肺転移を有するStage IV(すべてのT、すべてのN、M1)の患者に対する初回治療の選択肢は以下の通りである: 2~3カ月の併用化学療法(例、ベバシズマブまたはセツキシマブ[野生型KRAS遺伝子腫瘍のみ]を併用または非併用のFOLFOX、CapeOX、またはFOLFIRIレジメン); 転移および直腸病変の分割切除または同時切除; 5-FU持続静注/骨盤RT(カテゴリー2A)または5-FU急速静注 + LV/骨盤RT(カテゴリー2A)またはカペシタビン/RT(カテゴリー2B)による治療; あるいはベバシズマブまたはセツキシマブ[KRAS野生型腫瘍のみ]を併用または非併用のFOLFOX、CapeOX、またはFOLFIRIレジメンによる2~3カ月の先行する併用化学療法に続いて化学放射線療法([REC-5](#); [REC-D](#); [REC-E](#)を参照)。後者の選択肢の採用を推奨するのは、微小転移の早期根絶を目標とした先行する全身治療と、その後の手術に先立って行う局所制御のための地固めの化学放射線療法である([REC-5](#)を参照)。術前補助療法を受けている3群の患者に対して、手術はそうした治療の終了から5~10週間後に実施すべきである。

初回手術を受ける患者に対する補助療法は、癌の組織学的進行度に左右される。初回の外科治療を受ける患者に対して、委員会は、全身性疾患よりも骨盤内再発のリスクが高い患者(例、pT3-4、すべてのN、またはすべてのT、N1-2と病理学的に分類されたもの)は、「サンドイッチ」法による術後化学放射線療法(すなわち、化学療法後に化学放射線同時併用療法を実施し、その後に化学療法を実施する合計6か月間の治療)を受けることを推

奨している。^{97,98} 委員会は、直腸癌と切除可能な肝または肺転移を有するすべての患者に、化学放射線療法が必要なわけではないことを認めた。例えば、pT1-2、N0の患者では、遠隔転移のリスクは局所再発のリスクよりも高いと考えている。そのため委員会は、[REC-E](#)で記述されているように、これらの患者がFOLFOXIRI以外の有効な補助化学療法レジメン(6か月間)を受けるように推奨している。術前補助化学放射線療法のみを受けた患者に対する補助療法の推奨は、pT1-2、N0疾患を有する患者の推奨と同様である(術前と術後化学療法の期間は合計6か月間とすべきであることを除く)が、ベバシズマブまたはセツキシマブ[野生型KRAS遺伝子腫瘍のみ]を含む術前療法を受けた患者は、pT3-4、すべてのN、またはすべてのT、N1-2疾患を有する患者に対する上述の推奨と同様に、術後化学放射線療法も受けるべきである(術前と術後化学療法の期間は合計6か月間とすべきであることを除く)。ベバシズマブまたはセツキシマブを含む術前療法を受けた後に術前化学放射線療法を実施された患者は、術後化学療法を受けるべきではない([REC-5](#)を参照)。

同時性転移/切除不能病変の治療に対する推奨

切除不能または医学的に手術不能な転移を有する患者は、症状があるかないかに応じて治療する。症状のある患者は、化学療法単独または5-FU/RTまたはカペシタビン/RTによる併用療法(カテゴリー2B)、直腸の病変部位の切除またはレーザーによる疎通術または人工肛門造設またはステント留置により治療する([REC-6](#)を参照)。初回治療の後、転移巣に対する有効な化学療法レジメンを実施すべきである([REC-E](#)を参照)。

切除不能と考えられる無症候性の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、ベバシズマブまたはセツキシマブ[野生型

KRAS遺伝子腫瘍のみ]を併用または非併用のFOLFIRI、FOLFOX、またはCapeOX化学療法、またはFOLFOXIRI[FOLFOXIRIについてカテゴリー2B])を推奨している(REC-E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¹⁷⁸、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。

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、原発巣切除は、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。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、顕性で重篤な症状が認められなければ実施すべきでない。¹²⁶ 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(NCCN結腸癌ガイドラインの[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)。

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([転移巣の治療](#)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 [REC-E](#)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。

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を認めない化学療法抵抗性/不応性の選択された患者に対しては、これらの治療が委員会の一部のメンバーに支持されたが、他のメンバーには支持されなかった(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。

異時性転移の治療に対する推奨

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([REC-8](#); [REC-9](#); [REC-E](#)を参照)。¹⁷⁹ 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([REC-8](#); [REC-9](#)を参照)。

異時性転移巣の管理はさらに、患者の化学療法歴の評価も含めること、および経腹的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、過去 12 ヶ月以内または 12 ヶ月以前に化学療法の治療歴があるかで区別される(REC-10を参照)。以前に化学療法を受けていない患者と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 ヶ月間の効果的な化学療法レジメンによる化学療法(REC-Eを参照)、または 2~3 ヶ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 ヶ月間)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(REC-E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(REC-9; REC-10; REC-Eを参照)。特に、12 ヶ月以内に投与されたFOLFOXで病状進行を示す患者は、ペ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 ヶ月毎に受けべきである;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、その後に術後療

法を受けべきである。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。

術前療法に反応しない切除不能な転移巣を有する患者は REC-E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 ヶ月毎に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。

孤立性の骨盤内/吻合部の再発で以前にフルコースのRTを受けてない場合は、術前RTおよび 5-FU持続静注の同時併用療法によって管理されるのが最適である。切除してから実施するIORTは、安全に実施できる場合は考慮すべきである(REC-8を参照)¹⁸⁰。しかしながら、肉眼的な癌遺残をもたらす減量手術は推奨されない。切除不能病変を有する患者は、患者の治療への耐容能力に応じて治療される。ほとんどの腹部/腹腔内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。委員会は現在、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^{181,182}を用いる腹膜播種の治療は研究段階であると考え、臨床試験以外でのこのような治療を支持していない。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。

切除不能進行・転移癌に対する化学療法

転移性直腸癌患者の管理に対する一連のケアの方法は、転移性結腸癌患者に対して記述されたものと同じである。結腸癌ガイドラインの対応する節 [-切除不能進行・転移癌に対する化学療法](#) を参照。

治療後のサーベイランス

直腸癌患者のモニタリングおよびサーベイランスの方法は、結腸癌に対して記述されている方法とほぼ同じであるが、LARを受けた患者では直腸吻合部の局所再発の有無を評価するための直腸鏡検査が追加される ([REC-7](#) を参照)。直腸癌の吻合部再発は、骨盤内の他部位の局所再発よりもはるかに予後良好である^{176,177} が、直腸吻合部のサーベイランス実施の最適な時期は分かっていない。

治癒目的の手術後の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¹⁸³⁻¹⁸⁵ 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。¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ 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、そこでは再発の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¹⁹⁰、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。¹⁹¹ 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れている。^{192,193}

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 カ月毎の現病歴と診察を2年間、その後は6カ月毎に計5年間; T2以上の進行度の病変を有する患者に対してCEA検査をベースライン時および3~6カ月毎に2年間¹⁹⁴、その後は次の5年間6カ月毎。^{189,194,195} 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6カ月経過時)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年で繰り返すべきである。¹⁹⁶ 50歳以前に大腸癌を発症した患者ではより頻繁な大腸内視鏡検査の適応となる。LARを受けた患者では、直腸吻合部の局所再発の有無を評価するために、5年間は6カ月毎に直腸鏡検査の実施を考慮すべきである。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年間から5年間は年に1回実施することが推奨される。^{189,192} 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カ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 ヶ月に 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。¹⁹⁴ 大腸癌の既往歴を有する患者では特に切除後最初の 2 年間に第二癌の発生リスクが高いことをデータが示しているため¹⁹⁸、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。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。¹⁹⁶ 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。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患者にはルーチンに推奨されない。治療後のPETは、進行度の低い大腸癌を切除した患者のサーベイランスにおいて、再発の検出にルーチンに行くことは推奨されない。^{189,192} 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、ルーチンに行くことは推奨されない。¹⁹²

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、直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([REC-F](#); サバイバーシップの原則を参照)。

他の推奨には、以下のような直腸癌または直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)¹⁹⁹; 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⁹⁹; 骨盤痛/骨盤骨折; および切除または骨盤部照射後の泌尿生殖器の機能障害。²⁰⁰⁻²⁰³ 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、[REC-F](#)および最近のレビュー²⁰⁴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。²⁰⁵ 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。²⁰⁶ 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癌の再発または死亡といったアウトカムの改善と関連することが明らかにされた。²⁰⁷ また、大腸癌再発リスクの低下と関連す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。

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、およびPETを考慮すること([REC-8](#))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PETを実施すべきであり、3 ヶ月毎に、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²⁰⁸、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 直腸癌ガイドライン委員会は、直腸癌患者を治療するためには消化器病学、腫瘍内科学、腫瘍外科学、放射線腫瘍学および放射線学の代表者を含む集学的なアプローチが必要であると考えている。切除されたリンパ節の十分な病理学的評価が重要で、可能な場合は少なくとも 12 個のリンパ節の評価が目標となる。直腸内超音波検査または直腸内または骨盤MRIでの評価がリンパ節転移陰性の非常に進行度が低い腫瘍を有する患者で、慎重に定義された基準を満たす患者は経肛門的切除により管理できる。その他のあらゆる直腸病変に対しては経腹的切除が適応となる。疑わしいまたは証明済みの T3/T4 および/または所属リンパ節転移を有する大部分の患者に対しては術前化学放射線療法が望ましく、補助化学療法が推奨される。局所再発の患者には放射線療法を併用または非併用で切除を考慮すべきである。

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、完全切除(R0)または焼灼療法が達成可能な場合に外科切除を考慮すべきである。

同時性または異時性の切除可能な転移巣を有する患者における初回治療(すなわち、術前補助療法)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。切除可能な同時性転移を有する患者に対する他の選択肢は、化学放射線療法またはベバシズマブまたはセツキシマブ[KRAS 野生型腫瘍のみ]併用または非併用の化学療法による初回治療に続き、地固めの化学放射線療法を実施するというものである。切除後には以前に受けた治療に基づいて補助療法を実施すべきである。直腸癌患者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および直腸鏡検査による定期的評価が含まれる。

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選択肢は、一次治療の選択に依存する。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。

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. 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.
3. 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.
4. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer-Verlag; 2002.
5. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295-308.
6. 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.
7. 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.
8. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* Mar 2006;130:318-324.
9. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol.* 2006;33(6 Suppl 11):S70-74.
10. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:350-357.
11. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* Mar 2002;89:327-334.
12. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2001;19:3895-3902.
13. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis.* 2006;8:800-807.
14. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet.* 1994;344:707-711.
15. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:745-752.
16. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26:303-312.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:157-163.
21. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:839-845.
22. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg.* 2002;137:206-210.
23. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Teppe JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2005;61:426-431.
24. Meyers MO, Hollis DR, Mayer RJ, et al. Ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful predictor of overall survival in rectal cancer: An analysis of Intergroup 0114. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4008.
25. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:673-679.
26. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of micrometastasis. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:322-330.
27. 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.
28. Yasuda 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.
29. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg.* 2005;92:1533-1538.
30. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol.* 2008;26:1582-1584.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology.* 1995;108:1657-1665.
44. 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.
45. 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.
46. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:385-394.
47. 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.
48. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, et al. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:910-916; discussion 916-917.
49. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:143-159; quiz 184-145.
50. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583-596.
51. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:638-646.
52. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer. *Am J Surg.* 2008;186:904-908.
53. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1014-1020.
54. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1169-1175.
55. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:136-147.
56. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:827-839.

57. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004;232:773-783.
58. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*. 2007;17:379-389.
59. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005;26:259-268.
60. Beets-Tan RG, Vliegen RF, Beets GL. Magnetic resonance imaging of rectal cancer: what radiation oncologists need to know. *Front Radiat Ther Oncol*. 2004;38:1-12.
61. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol*. 1999;26:505-513.
62. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007;245:726-733.
63. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1520-1525.
64. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:577-582.
65. 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.
66. Ng SS, Leung KL, Lee JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol*. 2008;
67. Wagman LJ. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol*. 2007;25:2996-2998.
68. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69:613-616.
69. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol*. 2007;60:849-855.
70. Nagetgaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002;20:1729-1734.
71. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg*. 2005;242:74-82.
72. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Brit J Surg*. 2007;94:1285-1292.
73. den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45:1175-1183.
74. Steup WH, Moriya Y and van de velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2002;38:911-918.
75. Schlag PM. Surgical sphincter preservation in rectal cancer. *Oncologist*. 1996;1:288-292.
76. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:51-57.

77. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-1740.
78. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol.* Dec 2006;33(6 Suppl 11):S64-69.
79. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med.* 2004;351:1790-1792.
80. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky B, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008;26:368-373.
81. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997;336:980-987.
82. Colorectal Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001;358:1291-1304.
83. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years. *Ann Surg.* 2007;246:693-701.
84. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373:811-820.
85. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-4625.
86. Ceelen WP, van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006041.
87. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D. Role of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer: interpretation of the EXPERT study. *J Clin Oncol.* 2006;24:4664-4665; author reply 4665-4666.
88. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23:5620-5627.
89. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-1123.
90. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:4379-4386.
91. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol.* 2006;80:4-12.
92. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD002102.
93. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:6199-6206.
94. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol.* 2002;20:1744-1750.
95. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:1785-1796.

96. Johal BS, Phang P, McGahan C, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with pT3N0 rectal cancer in a population-based setting. *J Clin Oncol*. 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4039.
97. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol*. 2006;24:3542-3547.
98. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502-507.
99. Andre T, Boni C, Navarro, 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:
100. 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.
101. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer*. 2005;92:1819-1824.
102. Meyer J, Czito B, Yin FF, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6:348-356.
103. American College of Radiology. Practice Guideline for Intensity-modulated radiation therapy (IMRT). 2007; Available at: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/ro/imrt.aspx
104. Valenti V, Balducci M, Tororeto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:180-185.
105. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:993-1013.
106. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:971-977.
107. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:279-286.
108. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1181-1188.
109. Tulchinsky H, Shmuell E, Giger A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2661-2667.
110. Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg*. 2006;192:873-877.
111. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:388-396.
112. Benson AB, 3rd. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist*. 2006;11:973-980.
113. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer: new developments and controversies. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22:1430-1437.
114. Fakh M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22:1444-1446.

115. 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.
116. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1345-1361.
117. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg.* 2000;231:345-351.
118. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer.* 1994;73:2716-2720.
119. 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.
120. 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.
121. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166.
122. 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.
123. 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.
124. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997;15:938-946.
125. 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.
126. Poultsides 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.
127. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis.* 1984;4:170-179.
128. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994;343:1405-1410.
129. Venook AP. The Kemeny article reviewed. *Oncology.* 2006;20:477-484.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol.* Dec 2005;32(6 Suppl 9):S118-122.
134. 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.

135. 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.
- 136.. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist.* 2008;13:51-64.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
- 140 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol.* 2005;23:9073-9078.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.

154. 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.
155. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol*. 1999;26:514-523.
156. 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.
157. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol*. 2005;16:425-429.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Package Insert. Bevacizumab. South San Francisco, CA, Genentech, Inc. October 2006.
165. 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.
166. 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.
167. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis*. 2006;.
168. 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.
169. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166.
170. 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.
171. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med*. 2005;352:7:734-735.

172. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer*. 2009;115:1849-1858.
173. 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.
174. 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.
175. Yu T-K, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2008;71:1175-1180
176. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1996;223:177-185.
177. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol*. 1993;20:506-519.
178. 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.
179. 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.
180. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant of outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1937-1947.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Jeffery M, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD002200.
189. 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.