

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

結 腸 癌

2015年 第2版

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®は<http://www.nccn.org/patients/>にてご利用になれます。



監訳：大腸癌研究会
制作：臨床研究情報センター

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

* **Alan P. Venook, MD/Vice-Chair † ‡**
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Tanios Bekaii-Saab, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Emily Chan, MD, PhD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

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

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

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

Moon J. Fenton, MD, PhD †
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science
Center

Charles S. Fuchs, MD, MPH †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Jean L. Grem, MD †
Fred and Pamela Buffett Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Axel Grothey, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Howard S. Hochster, MD
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Steven Hunt, MD ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Ahmed Kamel, MD ϕ
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Natalie Kirilcuk, MD ¶
Stanford Cancer Institute

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

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

Wells A. Messersmith, MD †
University of Colorado Cancer Center

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

James D. Murphy, MD, MS §
UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Nurkin, MD, MS ¶
Roswell Park Cancer Institute

Eric Rohren, MD, PhD ϕ
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

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

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

Sunil Sharma, MD †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

David Shibata, MD ¶
Moffitt Cancer Center

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

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

Elena M. Stoffel, MD □
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Eden Stotsky-Himelfarb, RN ¥
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Christopher G. Willett, MD §
Duke Cancer Institute

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN
Sarika Trikha, PharmD

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

NCCN結腸癌委員会メンバーガイドライン更新の要約臨床像および初回治療：

- ・ 浸潤癌を伴う有茎性ポリープ（腺腫）（COL-1）
- ・ 浸潤癌を伴う無茎性ポリープ（腺腫）（COL-1）
- ・ 切除に適した結腸癌（COL-2）
- ・ 同時性転移が疑われるか、または確認された大腸腺癌（COL-5）

組織学的進行度、補助療法およびサーベイランス（COL-3）再発および精査（COL-9）病理学的レビューの原則（COL-A）手術の原則（COL-B）切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法（COL-C）Stage IIIに対するリスク評価の原則（COL-D）補助療法の原則（COL-E）放射線療法の原則（COL-F）サバイバーシップの原則（COL-G）進行度分類（ST-1）

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

NCCN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。NCCN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®（NCCN®）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。NCCN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の明示の書面による許諾なく、NCCN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、いかなる形においても禁じられている。©2014

結腸癌ガイドライン 2015 年第 1 版から 2015 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：

MS-1

- ・アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

結腸癌ガイドライン 2014 年第 3 版から 2015 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

COL-1

- ・臨床像が変更された：「浸潤癌を伴う有茎性または無茎性ポリープ（腺腫〔管状、管状絨毛状、または絨毛状〕）」
- ・精査、箇条書きの 3 番目の項目が変更された：「悪性ポリープ部位のマーキング（大腸内視鏡検査時または外科医が必要と判断した場合は 2 週間以内）。」

COL-2

- ・切除可能な閉塞性結腸癌患者に対して、選択した症例でのステント使用の選択肢が追加された。

COL-5

- ・精査、箇条書きの 5 番目の項目が変更された：「腫瘍の RAS（KRAS エクソン 2 およびエクソン 2 以外と NRAS）および BRAF 遺伝子の判定（KRAS 変異が認められない場合は BRAF 検査を考慮する）。」（COL-9 の脚注「jj」にも適用）
- ・精査、箇条書きの 7 番目の項目が変更された：「PET-CT は選択された症例で治療切除が期待できる M1 病変が存在する場合のみに考慮」
- ・脚注「aa」に以下の参考文献が追加された：Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1863-1869.（COL-9 にも適用）
- ・所見「その他の部位の切除不能な同時性転移」が追加され、「切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法（COL-C 1 of 9）」の治療推奨へリンクされた。
- ・脚注「bb」が追加された：「閉塞または著しい出血の切迫したリスクがある場合にのみ結腸切除を考慮する。」

COL-6

- ・結腸切除と「肝または肺切除と同時または二期的な結腸切除」
- ・治療選択肢として、FOLFOX+セツキシマブが以下の脚注「ff」とともに追加された：「切除可能となりうる肝転移巣を有する患者における FOLFOX+セツキシマブの使用に関しては相反するデータがある。」（COL-7 にも適用）
- ・脚注「hh」が追加された：「術後化学療法の総期間は 6 ヶ月間を超えてはならない。」（COL-7 にも適用）

COL-7

- ・FOLFOXIRI+ベバシズマブ：推奨カテゴリーが 2B から 2A に変更された。

COL-8

- ・一次治療：「Diverting colostomy（結腸人工肛門造設術）」が「Diverting ostomy（人工肛門造設術）」に変更された。

COL-11

- ・最初の欄：治療歴において FOLFOX に CapeOx が追記された。

COL-A 4 of 5

- ・KRAS 遺伝子変異検査、箇条書きの 1 番目の項目が変更された：「転移巣のある大腸癌患者では、全例の腫瘍組織で RAS（KRAS および NRAS）変異についてジェノタイピングを行うべきである。最低でも、~~エクソン 2 の KRAS 変異状態を検査すべきである。可能であれば、エクソン 2 以外の KRAS 変異状態および NRAS 変異状態も検査すべきである。何らかの KRAS 変異（エクソン 2 またはエクソン 2 以外）または NRAS 変異が判明している患者には、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を施行すべきではない。~~」
- ・箇条書きの複数の項目が KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査にまとめられた。

結腸癌ガイドライン 2014 年第 3 版から 2015 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

[COL-C 1 of 9](#)

- ・「FOLFOX+セツキシマブ（KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ）」が一次治療の選択肢として追加された。

[COL-C 3 of 9](#)

- ・FOLFOXIRI+ベバシズマブ：推奨カテゴリーが 2B から 2A に変更された。

[COL-C 5 of 9](#)

- ・脚注が削除された：「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。」

[COL-C 6 of 9](#)

- ・FOLFOX+セツキシマブのレジメンが参考文献とともに追加された。

[COL-C 8 of 9](#)

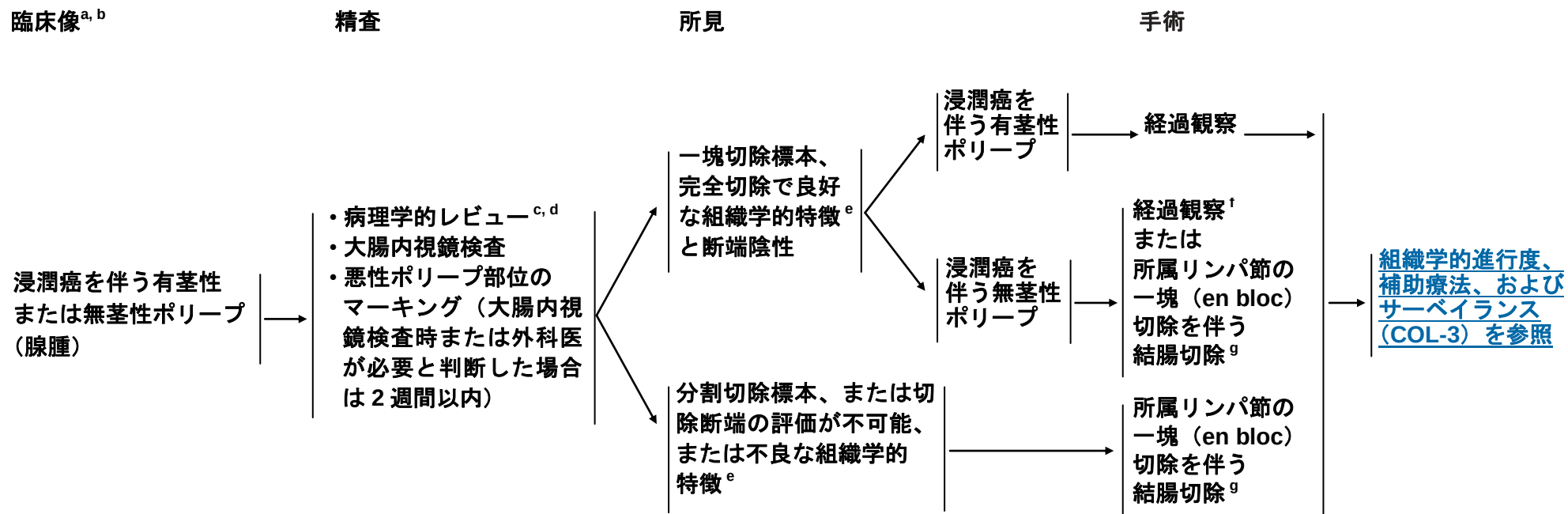
- ・イリノテカンの用量が次のように追加された：「またはイリノテカン 180mg/m² を 1 日目に 30～90 分かけて静注、2 週間毎に繰り返す」
- ・FOLFOXIRI で次の注記が追加された：「ここに記載した 5-FU の用量は、欧州の試験で採用されていたものである。米国の患者は 5-FU に対する耐容性が不良であることが示されている。米国の患者に対しては、5-FU の開始用量を FOLFOX または FOLFIRI の推奨用量と同じにすることを強く考慮すべきである。」

[COL-E 1 of 2](#)

- ・箇条書きの 1 番目の項目が変更された：「Stage III の結腸癌患者には、FOLFOX の方が 5-FU/ロイコボリンフルオロピリミジン治療単独より優れている。Stage III の結腸癌患者には、カペシタビン/オキサリプラチンの方が 5-FU 急速静注/ロイコボリンより優れている。FOLFOX は高リスクまたは中リスクの Stage II に対して妥当であり、予後良好または平均リスクの Stage II の結腸癌患者には適応されない。FLOX は FOLFOX または CapeOx の代替となるが、FOLFOX または CapeOx の方が望ましい。」
- ・箇条書きの 3 番目の項目が変更された：「Stage II 結腸癌における 5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加については、生存期間の延長は実証されていない。FOLFOX は高リスクの Stage II の患者への使用が妥当であり、予後良好または平均リスクの Stage II の結腸癌患者では適応がない。」
- ・箇条書きの 5 番目の項目が削除された：「5-FU 急速静注/ロイコボリン/イリノテカンは補助療法では使用すべきではなく、5-FU 持続静注/ロイコボリン/イリノテカン（FOLFIRI）が 5-FU/LV より優れているとは示されていない。カペシタビン/オキサリプラチンは 5-FU 急速静注/ロイコボリンより優れている。」

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。



^a 小腸または虫垂の腺癌には、本 NCCN 結腸癌ガイドラインに準拠した全身化学療法を施行してもよい。腹膜悪性中皮腫およびその他の胸膜外中皮腫には、[MPM-A](#) に示しているように、NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインに沿った全身療法を施行してもよい。

^b 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とともに、リスク評価について検討すべきである。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 が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)を参照。

^c 浸潤癌（pT1）の存在を確認する。pTis は転移能をもたない。

^d 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.

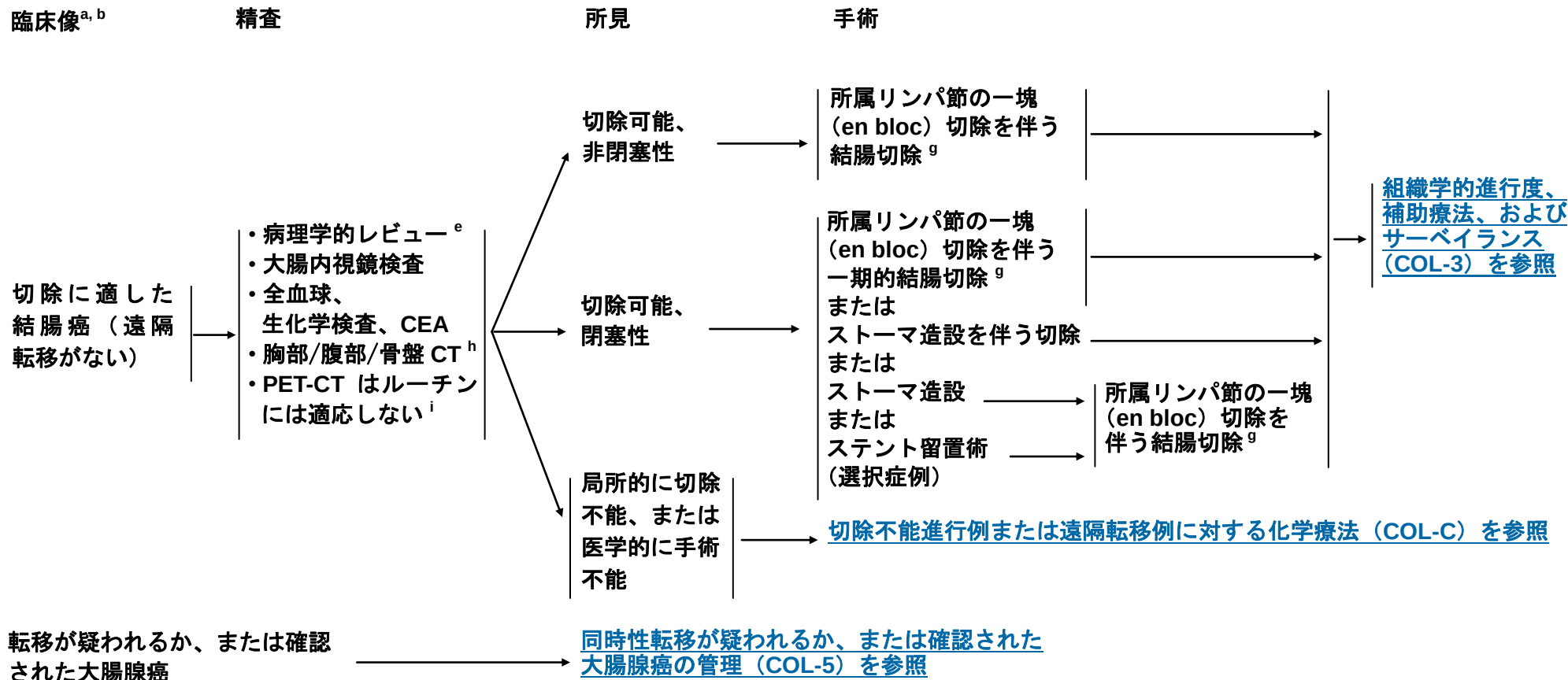
^e [病理学的レビューの原則（COL-A）](#) - 内視鏡的に切除された悪性ポリープを参照。

^f 有茎性の悪性ポリープと比較して有害な転帰（病変残存、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ことを理解したうえで、経過観察を考慮してもよい。[病理学的レビューの原則（COL-A）](#) - 内視鏡的に切除された悪性ポリープを参照。

^g [手術の原則（COL-B 1 of 3）](#)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。



^a 小腸または虫垂の腺癌には、本 NCCN 結腸癌ガイドラインに準拠した全身化学療法を施行してもよい。腹膜悪性中皮腫およびその他の胸膜外中皮腫には、[MPM-A](#)に示しているように、NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインに沿った全身療法を施行してもよい。

^b 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とともに、リスク評価について検討すべきである。遺伝性非ポリポシス大腸癌（HNPCC）、家族性大腸腺腫症（FAP）、および attenuated FAP が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)を参照。

^e [病理学的レビューの原則（COL-A）](#) - 切除に適した結腸癌、組織学的進行度、およびリンパ節の評価を参照。

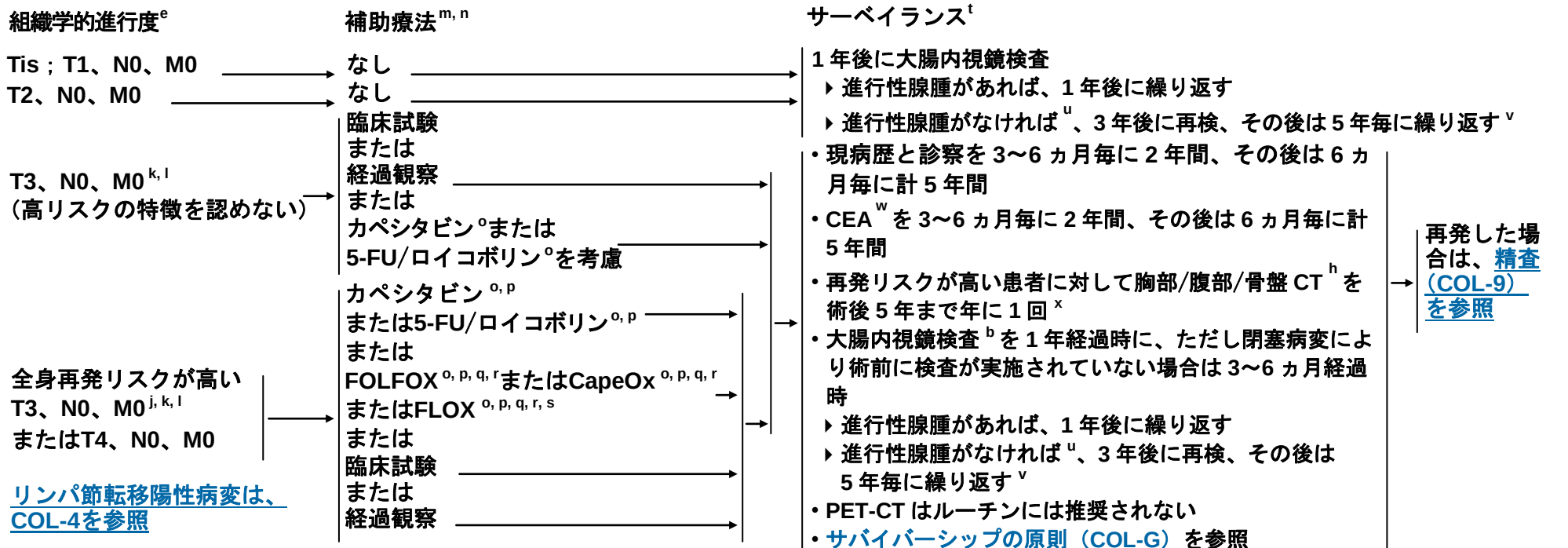
^g [手術の原則（COL-B 1 of 3）](#)を参照。

^h CT では静注または経口の造影剤を使用すべきであり、腹部/骨盤 CT では不十分な場合や静注造影剤を用いた CT が禁忌である場合には、造影腹部/骨盤 MRI と非造影胸部 CT を検討すること。

ⁱ PET-CT を施行する場合にも造影 CT は必要である。PET-CT の利用は、造影 CT で明確な所見が得られない場合と静注造影剤が絶対的禁忌である場合のみに限定すべきである。

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。



^b 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とともに、リスク評価について検討すべきである。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 が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#) を参照。

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

^h CTでは静注または経口の造影剤を使用するべきであり、腹部/骨盤CTでは不十分な場合や静注造影剤を用いたCTが禁忌である場合には、造影腹部/骨盤MRIと非造影胸部CTを検討すること。

^j 再発の危険因子：低分化な組織型 (MSI-Hの場合を除く)、脈管侵襲、腸閉塞、検索リンパ節が12個未満、神経周囲浸潤、限局性の穿孔を伴う、切除断端が腫瘍と近接、不確定または陽性。高リスクのStage II患者では、リスクの特徴や学療法との選択と相関するデータは存在しない。

^k 70歳未満またはStage IIの患者には、全例に対してミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の検査を考慮すべきである。Stage IIのMSI-Hの患者は、予後良好となる場合があるが、5-FUによる補助療法は有益とならない。Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

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

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

ⁿ Stage IIまたはStage IIIの患者に対するペバシズマブ、セツキシマブ、パニツマブまたはイリノテカンによる補助療法は、臨床試験の設定以外では施行すべきでない。

^o [補助療法の原則 \(COL-E\) を参照。](#)

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

^q Stage II結腸癌における5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加については、生存期間の延長は実証されていない。Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. J Clin Oncol 2012;published online ahead of print on August 20, 2012.

^r 70歳以上の患者における5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加に有益性は証明されていない。

^s 独立した臨床試験間で比較すると、Grade 3/4の下痢の発現率はFOLFOXよりもFLOXでかなり高い。

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

^u 絨毛状ポリープ、1cm超のポリープ、または高異型度。

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

^w 患者が更なる治療の潜在的な候補である場合。

^x CTは再発リスクが高い患者 (例えば、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。

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。

組織学的進行度^e

補助療法^{m, n, y}

サーベイランス^t

T1-3、N1-2、M0
またはT4、N1-2、M0

FOLFOX^{o, p, r} または CapeOx^{o, p, r}
(ともにカテゴリー1で望ましい) →
その他の選択肢:
FLOX (カテゴリー1)^{o, p, r, s} →
または
カペシタビン^{o, p} →
または
5-FU/ロイコボリン^{o, p} →

- 現病歴と診察を3~6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間
- CEA^wを3~6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間
- 胸部/腹部/骨盤CT^hを5年まで年に1回
- 大腸内視鏡検査^b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ヵ月経過時
 - ▶ 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
 - ▶ 進行性腺腫^uがなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^v
- PET-CTはルーチンには推奨されない
- [サバイバーシップの原則 \(COL-G\)](#) を参照

再発した場合は、[精査 \(COL-9\)](#)を参照

^b 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とともに、リスク評価について検討すべきである。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 が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)を参照。

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

^h CT では静注または経口の造影剤を使用すべきであり、腹部/骨盤 CT では不十分な場合や静注造影剤を用いた CT が禁忌である場合には、造影腹部/骨盤 MRI と非造影胸部 CT を検討すること。

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

ⁿ Stage II または Stage III の患者に対するベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブまたはイリノテカンによる補助療法は、臨床試験の設定以外では施行すべきでない。

^o [補助療法の原則 \(COL-E\)](#) を参照。

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

^r 70 歳以上の患者における 5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加の有益性は証明されていない。

^s 独立した臨床試験間で比較すると、Grade 3/4 の下痢の発現率は FOLFOX よりも FLOX でかなり高い。

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

^u 絨毛状ポリープ、1cm 超のポリープ、または高異型度。

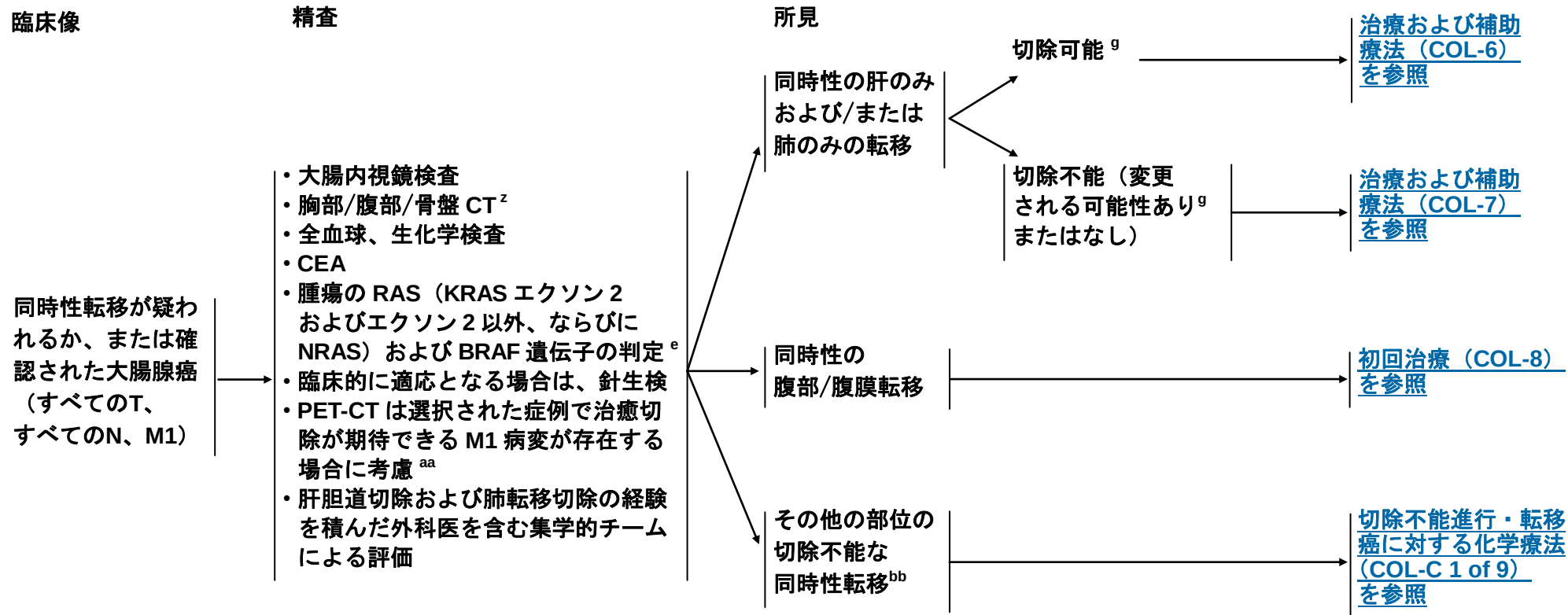
^v Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130:1865-71.

^w 患者が更なる治療の潜在的な候補である場合。

^y 70 歳未満の患者には、全例に対してミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の検査を考慮すべきである。

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。



^e 病理学的レビューの原則（COL-A 4 of 5） - KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照。

^g 手術の原則（COL-B 2 of 3）を参照。

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

^{aa} Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1863-1869.

^{bb} 閉塞または著しい出血の切迫したリスクがある場合にのみ結腸切除を考慮する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

治療

切除可能^gな同時性の肝のみ
および/または肺のみの転移

補助療法^y

(切除された転移巣)

(6カ月の周術期治療が望ましい)^{hh}

サーベイランス

肝または肺切除と同時または二期的な結腸切除^{cc}

または
術前補助療法 (2~3 カ月間)

FOLFIRI または FOLFOX または CapeOx^{dd} ± ベバシズマブ

^{ee} または FOLFIRI または FOLFOX ± パニツムマブまたは

セツキシマブ^{ff} (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)^{e, gg}

その後、転移巣の切除と同時または二期的結腸切除^{cc}

または

結腸切除^{cc}、その後の化学療法 (2~3 カ月)

FOLFIRI または FOLFOX または CapeOx^{dd} ± ベバシズマブ

^{ee} または FOLFIRI または FOLFOX ± パニツムマブまたは

セツキシマブ^{ff} (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)^{e, gg}

および転移巣の二期的切除

FOLFOX/CapeOx
が望ましい

経過観察
または短期の
化学療法を考慮

経過観察
または短期の
化学療法を考慮

Stage IV で無再発の場合 :

・ 現病歴と診察を3~6ヵ月毎に2年間、その
後は6ヵ月毎に計5年間

・ CEAを3~6ヵ月毎×2年間、その後6ヵ月
毎×3~5年間

・ 胸部/腹部/骨盤CT^hを3~6ヵ月毎×2年
間、その後6~12ヵ月毎に最長で計5年間

・ 大腸内視鏡検査ⁱ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ヵ月経過時

▶ 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
▶ 進行性腺腫^uがなければ、3年後に再検、
その後は5年毎に繰り返す^v

再発した場合は、精査
(COL-9)
を参照

^b 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とともに、リスク評価について検討すべきである。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 が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#) を参照。

^e 病理学的レビューの原則 (COL-A 4 of 5) - KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照。

^g 手術の原則 (COL-B 2 of 3) を参照。

^h CT では静注または経口の造影剤を使用すべきであり、腹部および骨盤 CT では不十分な場合や静注造影剤を用いた CT が禁忌である場合には、造影腹部/骨盤 MRI と非造影胸部 CT を検討すること。

ⁱ 絨毛状ポリープ、1cm 超のポリープ、または高異型度。

^v 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.

^y 70 歳未満の患者には、全例に対してミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の検査を考慮すべきである。

^{cc} 肝動注療法 ± 5-FU/ロイコポリンの全身投与 (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。

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

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

^{ff} 切除可能となりうる肝転移巣を有する患者における FOLFOX + セツキシマブの使用に関しては相反するデータがある。

^{gg} 有効な化学療法と併用した一次治療での抗 EGFR 療法の是非を BRAF V600E 変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。

^{hh} 周術期化学療法の総期間は 6 カ月間を超えてはならない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

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

治療

切除不能^gな同時性の肝のみ
および/または肺のみの転移

- 全身療法
(FOLFIRI または FOLFOX
または CapeOx^{dd} ± ペバシズ
マブ^{ee}
または FOLFIRI または
FOLFOX ± パニツムマブ また
は セツキシマブ^{ff}
[KRAS/NRAS 野生型遺伝子の
み]^{e, gg} または FOLFOXIRI ±
ペバシズマブ)
閉塞または著しい出血の切迫
したリスクがある場合にのみ
結腸切除^gを考慮

切除可能へ
の変更が目
的として妥
当であれば、
2 カ月毎に
切除可能^g
への変更を
再評価する

切除可能
に変更
切除不能
のまま

結腸癌
および
転移巣の同時
または
二期的切除^g

切除不能進行・転移癌
に対する化学療法
(COL-C)を参照

補助療法^y

(6 カ月間の周術期治療が
望ましい)^{hh}

切除不能癌に対する有
効な化学療法レジメン
(COL-Cを参照)^{cc}
(カテゴリー2B)
または
経過観察または短期の
化学療法を考慮

サーベイランス

Stage IVで無再発の場合

- 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
- CEAを3～6カ月毎×2年間、その後
6カ月毎×3～5年間
- 胸部/腹部/骨盤CTを3～6カ月毎×2
年間、その後6～12カ月毎に最長で計
5年間
- 大腸内視鏡検査^b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^uがなければ、3年後に
再検、その後は5年毎に繰り返す^v

^b 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とともに、リスク評価について検討すべきである。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 が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#) を参照。

^e [病理学的レビューの原則 \(COL-A 4 of 5\)](#) - KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照。

^g [手術の原則 \(COL-B 2 of 3\)](#) を参照。

^h CT では静注または経口の造影剤を使用すべきであり、腹部および骨盤 CT では不十分な場合や静注造影剤を用いた CT が禁忌である場合には、造影腹部/骨盤 MRI と非造影胸部 CT を検討すること。

^u 絨毛状ポリープ、1cm 超のポリープ、または高異型度。

^v 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.

^y 70 歳未満の患者には、全例に対してミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の検査を考慮すべきである。

^{cc} 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。

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

^{ee} 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、術後少なくとも6～8週間経過してからペバシズマブを再開すべきである。特に65歳以上では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。ペバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある。

^{ff} 切除可能となりうる肝転移巣を有する患者における FOLFOX + セツキシマブの使用に関しては相反するデータがある。

^{gg} 有効な化学療法と併用した一次治療での抗 EGFR 療法の是非は BRAF V600E 変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。

^{hh} 周術期化学療法の総期間は6カ月間を超えてはならない。

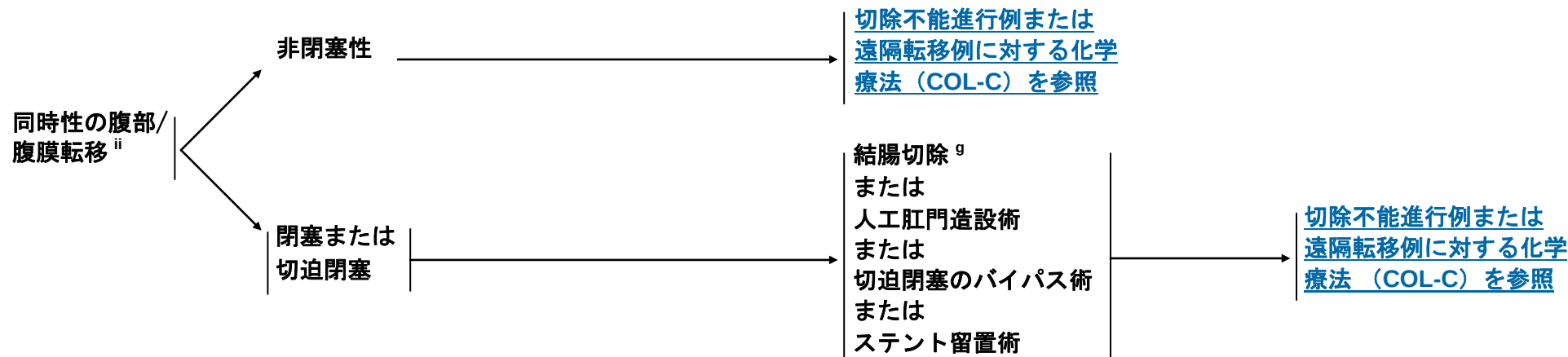
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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。

再発 (COL-9 を参照)

所見

初回治療



^g [手術の原則（COL-B 2 of 3）](#)を参照。

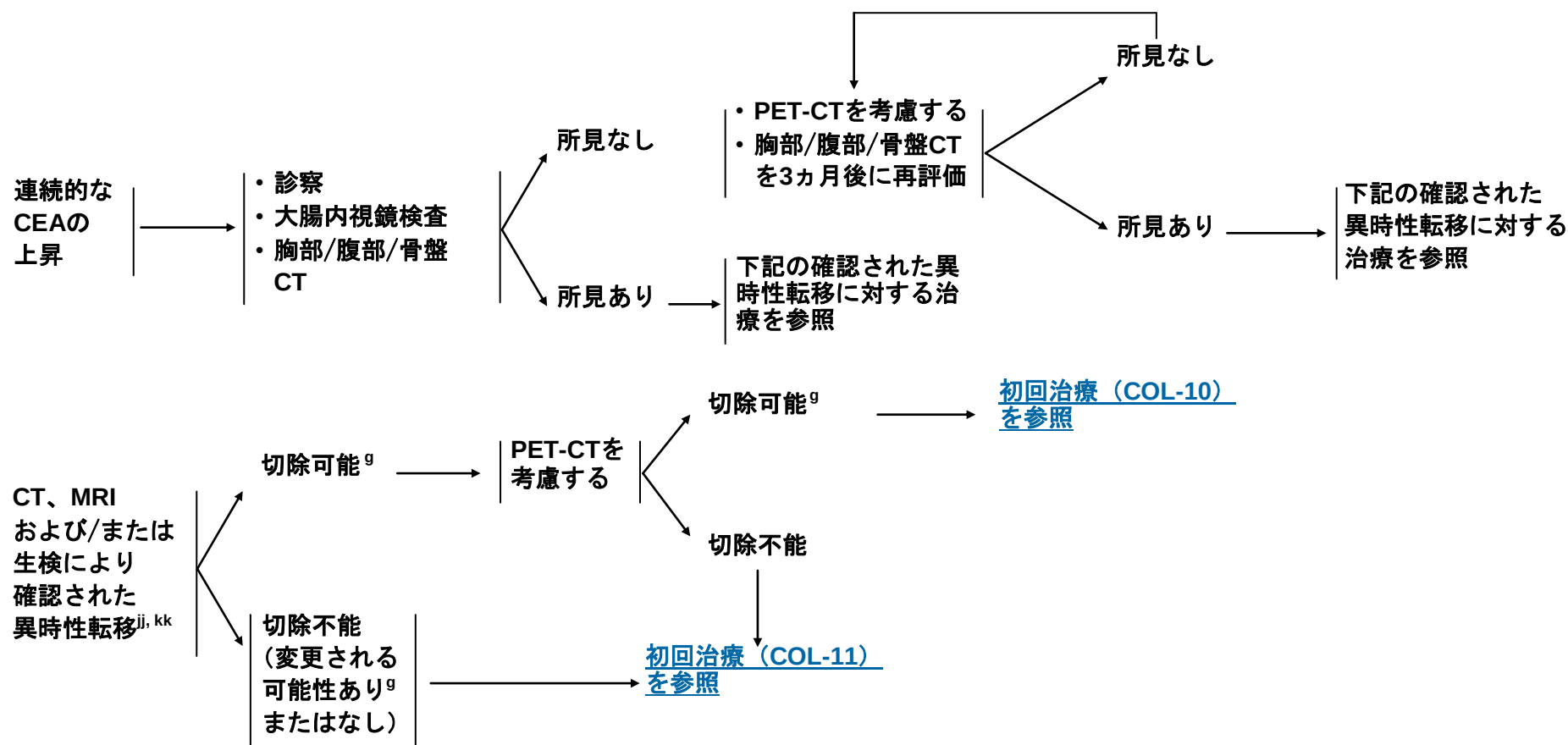
ⁱⁱ 積極的な腫瘍減量手術および/または腹腔内化学療法は臨床試験の設定以外では推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

再発

精査



^g 手術の原則 (COL-B 2 of 3) を参照。

^{jj} 腫瘍のRAS (KRASエクソン2およびエクソン2以外とNRAS) およびBRAF遺伝子の判定。病理学的レビューの原則 (COL-A 4 of 5) - KRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^{kk} 患者は、潜在的に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。

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。

切除可能な異時性転移

初回治療

補助療法

化学療法歴
なし

切除^{cc}

または

術前補助化学療法
(2~3 ヲ月)
(FOLFOX または
CapeOx [望まし
い] または FLOX
またはカペシタ
ピンまたは 5-FU/ロ
イコボリン)

FOLFOXまたはCapeOx (望ましい)
または
FLOXまたはカペシタピンまたは5-FU/ロイコボリン

切除^{cc}

術前補助
化学療法
で増悪
みられず

術前補助療法^{hh}の再開
または
FOLFOX

術前補助
化学療法
で増悪

有効な化学療法レジメン^{hh}
([COL-Cを参照](#))
または
経過観察

経過観察 (オキサリプラチンベースの
治療歴がある場合は望ましい)
または
有効な化学療法レジメン^{hh}
([COL-Cを参照](#))

切除^{cc}

または

術前補助化学療法
(2~3 ヲ月)
([COL-Cを参照](#))

切除^{cc}

術前補助
化学療法
で増悪
みられず

術前補助療法^{hh}の再開
または
FOLFOX
または
経過観察

術前補助
化学療法
で増悪

有効な化学療法レジメン^{hh}
([COL-Cを参照](#))
または
経過観察

^{cc} 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。

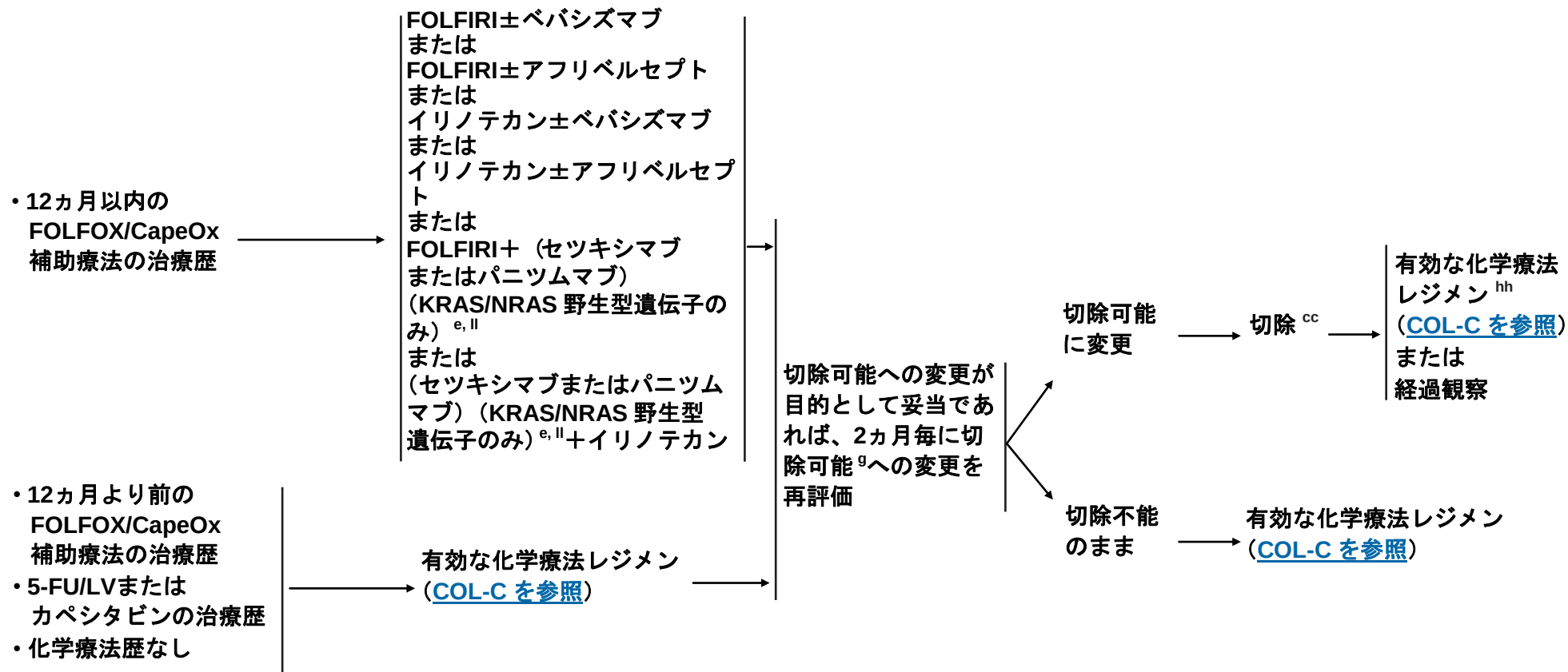
^{hh} 術後化学療法の総期間は6ヵ月間を超えてはならない。

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。

切除不能な異時性転移

初回治療



^e 病理学的レビューの原則 (COL-A 4 of 5) – KRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^g 手術の原則 (COL-B 2 of 3) を参照。

^{cc} 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。

^{hh} 周術期化学療法の総期間は6ヵ月間を超えてはならない。

^{II} V600E BRAF変異を有する患者は予後不良と考えられる。初回治療で患者が進行した後に抗EGFRモノクローナル抗体を使用した場合は、V600E変異が存在していると抗腫瘍効果が認められないことを示唆するデータが、限定的ではあるが得られている。

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。

病理学的レビューの原則 (1 of 5)

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うる³⁻⁷。

切除に適した結腸癌

- 原発性の結腸悪性新生物の組織学的確認

組織学的進行度

- 以下のパラメーターが報告されるべきである。
 - 癌の分化度
 - 深達度 (T)
 - 評価したリンパ節の数および転移陽性のリンパ節数 (N)
 - 口側切離端、肛門側切離端、および外科的剥離面断端の状態⁸⁻⁹ [進行度分類 \(ST-1\) を参照](#)
 - 脈管侵襲^{10,11}
 - 神経周囲浸潤 (PNI)¹²⁻¹⁴
 - 節外性腫瘍病巣 (extranodal tumor deposit)¹⁵⁻¹⁸

[COL-A 2 of 5の組織学的進行度（つづき）を参照](#)[COL-A 3 of 5のリンパ節の評価を参照](#)[COL-A 4 of 5のKRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照](#)[参考文献はCOL-A 5 of 5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 5)

組織学的進行度 (つづき)

- 切除断端 (外科的剥離面断端) の評価 - 漿膜 (腹膜) 表面は外科切除断端に含まれない。結腸癌における切除断端 (外科的剥離面断端) は、腫瘍が最も深く到達している部分に最も近い外膜軟部組織を示し、後腹膜面の鈍的または鋭利剥離により外科的に形成される。切除断端は、表面が腹膜に被覆されていないすべての結腸部分で評価すべきである。外科的剥離面断端は中皮細胞で構成される漿膜層で覆われていない結腸のいずれの面にも対応し、この内臓を摘出するためには、後腹膜から剥離する必要がある。病理検査において腹膜に被覆された表面と被覆されていない表面の境界を正しく認識することは困難である。そのため外科医には、表面が腹膜に被覆されていない領域をクリップか縫合糸でマーキングすることが推奨される。腹膜に完全に被覆された結腸部分では、腸間膜切除断端が唯一重要な剥離端となる¹⁰⁻¹¹。
- PNI : PNI の存在は、有意に不良な予後と関連している。多変量解析により、PNI は癌特異的無病生存および全生存の独立した予後因子であることが示されている。Stage II の癌では、PNI を有する患者は PNI がいない患者と比べ 5 年無病生存率が有意に不良である (29% vs 82% [$P=0.0005$])¹²⁻¹⁴。
- 壁外非連続性癌進展病巣 (extranodal tumor deposit) - 腫瘍の先進部と連続しない結腸周囲または直腸周囲の脂肪組織にみられ、残存リンパ節組織の痕跡を示すものではないが、原発腫瘍のリンパドレナージ領域内に存在する不規則で離散的な腫瘍病巣は、腫瘍周囲への集積または衛星結節と考えられ、リンパ節が腫瘍に置き換えられたものとはみなされない。ほとんどの例が脈管侵襲によるもので、極めてまれに PNI によるものがある。これらの腫瘍病巣は無病生存および全生存の悪化に結び付くため、その数を外科病理報告に記載すべきである。これらは Stage III の癌でも転帰不良であることが報告されている¹⁵⁻¹⁸。

[COL-A 1 of 5の内視鏡的に切除された悪性ポリープおよび切除に適した結腸癌を参照](#)[COL-A 3 of 5のリンパ節の評価を参照](#)[COL-A 4 of 5のKRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照](#)[参考文献はCOL A 5 of 5を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

病理学的レビューの原則 (3 of 5)

リンパ節の評価

- AJCCおよびアメリカ病理医協会は、Stage IIの大腸癌であることを正確に診断するために、最低でも12個のリンパ節を検査することを推奨している^{8,9,19}。Stage II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²⁰⁻²⁸。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²¹。Stage II (pN0) の結腸癌の場合、12個未満のリンパ節しか確認されなかった場合、病理医は再度標本の評価を行い、可能性のあるリンパ節の組織を追加して提出すべきである。それでも12個に満たなかった場合、リンパ節同定のための入念な検索がなされたことを報告書に付記すべきである。病理医は、なるべく多くのリンパ節を採取するよう努めるべきである。転移陰性リンパ節の数は、Stage IIIBおよびStage IIIC結腸癌患者の独立した予後因子であることが示されている²⁹。

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。複数のヘマトキシリン-エオジン (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³⁰⁻³⁴。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。AJCC Cancer Staging Manual and Handbook第7版35では、0.2mm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。しかしながら、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、発育の証拠 (例えば、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³⁶。
- 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、遊離腫瘍細胞は微小転移とみなされていた³⁷⁻⁴²。
- 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には注意が必要である^{30-34, 38-42}。

[COL-A 1 of 5の内視鏡的に切除された悪性ポリープおよび切除に適した結腸癌を参照](#)[COL-A 2 of 5の組織学的進行度を参照](#)[COL-A 4 of 5のKRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照](#)[参考文献はCOL-A 5 of 5を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

病理学的レビューの原則 (4 of 5)

KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査

- ・ 転移巣のある大腸癌患者では、全例の腫瘍組織で RAS (KRAS および NRAS) 変異に関するジェノタイピングを行うべきである。何らかの KRAS 変異 (エクソン 2 またはエクソン 2 以外) または NRAS 変異が判明している患者には、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を施行すべきではない^{43, 44, 45}。
- ・ V600E BRAF 変異を有する患者は予後不良と考えられる。有効な化学療法と併用した一次治療での抗 EGFR 療法の是非を BRAF V600E 変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。初回治療で患者が進行した後に抗 EGFR モノクローナル抗体を使用した場合は、V600E 変異が存在していると抗腫瘍効果が認められないことを示唆するデータが、限定的ではあるが得られている^{46, 47}。
- ・ KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異の検査は、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検査所でのみ実施すべきである。推奨されている特定の手法はない (例えば、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、NRAS および BRAF 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⁴⁸。

MSI 検査 : [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal を参照](#)

- ・ 70 歳以下で大腸癌と診断された患者と、70 歳を超えてから大腸癌と診断され、Bethesda 基準を満たす患者に対しては、リンチ症候群の腫瘍スクリーニング (IHC または MSI) を考慮すべきである⁴⁹。

[COL-A 1 of 5の内視鏡的に切除された悪性ポリープおよび切除に適した結腸癌を参照](#)[COL-A 2 of 5の組織学的進行度を参照](#)[COL-A 3 of 5のリンパ節の評価を参照](#)[参考文献はCOL A 5 of 5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 – 参考文献 (5 of 5)

- 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 Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- ⁹ Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- ¹⁰ Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- ¹¹ Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
- ¹² Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- ¹³ Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- ¹⁴ Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- ¹⁵ Goldstein NS and Turner JR. Percolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2228-2238.
- ¹⁶ Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- ¹⁷ Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54.
- ¹⁸ Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855.
- ¹⁹ Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Cancer* 2001;92:452.
- ²⁰ Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- ²¹ 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.
- ²² Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
- ²³ Caplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanda MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ²⁶ 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 Surg Oncol* 2003;10:213-218.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-3575.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004;31:374-81.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-630.
- ³⁵ *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² 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.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab--FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
- ⁴⁶ Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
- ⁴⁷ Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

手術の原則 (1 of 3)

結腸切除

・リンパ節郭清

- ▶ 栄養血管の起始にあるリンパ節を病理学的検査のために同定すべきである。
- ▶ 切除領域外の疑わしいと考えられる臨床的に転移陽性のリンパ節には、可能であれば生検または切除を行うべきである。
- ▶ 遺残する転移陽性のリンパ節は不完全切除 (R2) を示す。
- ▶ N 病期を確定するには、最低 12 個のリンパ節の検索が必要である¹。

・腹腔鏡補助下結腸切除は、以下の基準に基づいて考慮される²：

- ▶ 外科医が腹腔鏡補助下大腸手術の実施経験を積んでいる^{3,4}。
- ▶ 局所進行癌が存在しない。
- ▶ 癌による急性腸閉塞または穿孔を認めない。
- ▶ 徹底的な腹部探索が必要である⁵。
- ▶ 小さな病変の術前のマーキングを考慮する。

・HNPPCキャリアであることが既知または臨床的に疑われる患者の管理

- ▶ 結腸癌の強い家族歴を有するか、若年 (50 歳未満) の患者には、より広範囲の結腸切除を考慮する。

[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#) を参照

・治癒とみなすには、完全切除が必要である。

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

[参考文献は COL-B 3 of 3 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。

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

- 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。
- 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⁷。
- 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⁸⁻¹¹。減量切除の計画（R0が得られない切除）は推奨されない⁷。
- 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、一期的手術または二期的方法で切除可能である¹²。
- 残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¹³または二期的肝切除¹⁴を利用する方法を考慮する。
- 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よい。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厳選された患者に対して、動脈を標的とした塞栓術（カテゴリー3）を使用している。
- 原体照射療法（カテゴリー3）は、厳選された患者または臨床試験の設定において考慮してもよいが、外科的に切除できる可能性がある患者では無差別に使用すべきではない。
- 選択された患者では再切除を考慮できる¹⁵。

肺

- 解剖学的位置および病変の広がりに基づいて十分な機能の維持を伴う完全切除が必要である¹⁶⁻¹⁹。
- 治癒のためには原発巣の切除が必要である（R0）。
- 切除可能な肺外転移は、肺切除の適応外基準とならない²⁰⁻²³。
- 選択された患者では再切除を考慮できる²⁴。
- 切除不能であるが完全なアブレーションが可能な場合はアブレーションを考慮してもよい。
- 切除可能な同時性転移を有する患者は、同時あるいは二期的方法により切除できる。
- 原体照射療法は、厳選された患者または臨床試験の設定において考慮してもよいが、外科的に切除できる可能性がある患者では無差別に使用すべきではない（カテゴリー3）。

切除可能な病変への変更についての評価

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

参考文献は COL-B 3 of 3 を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

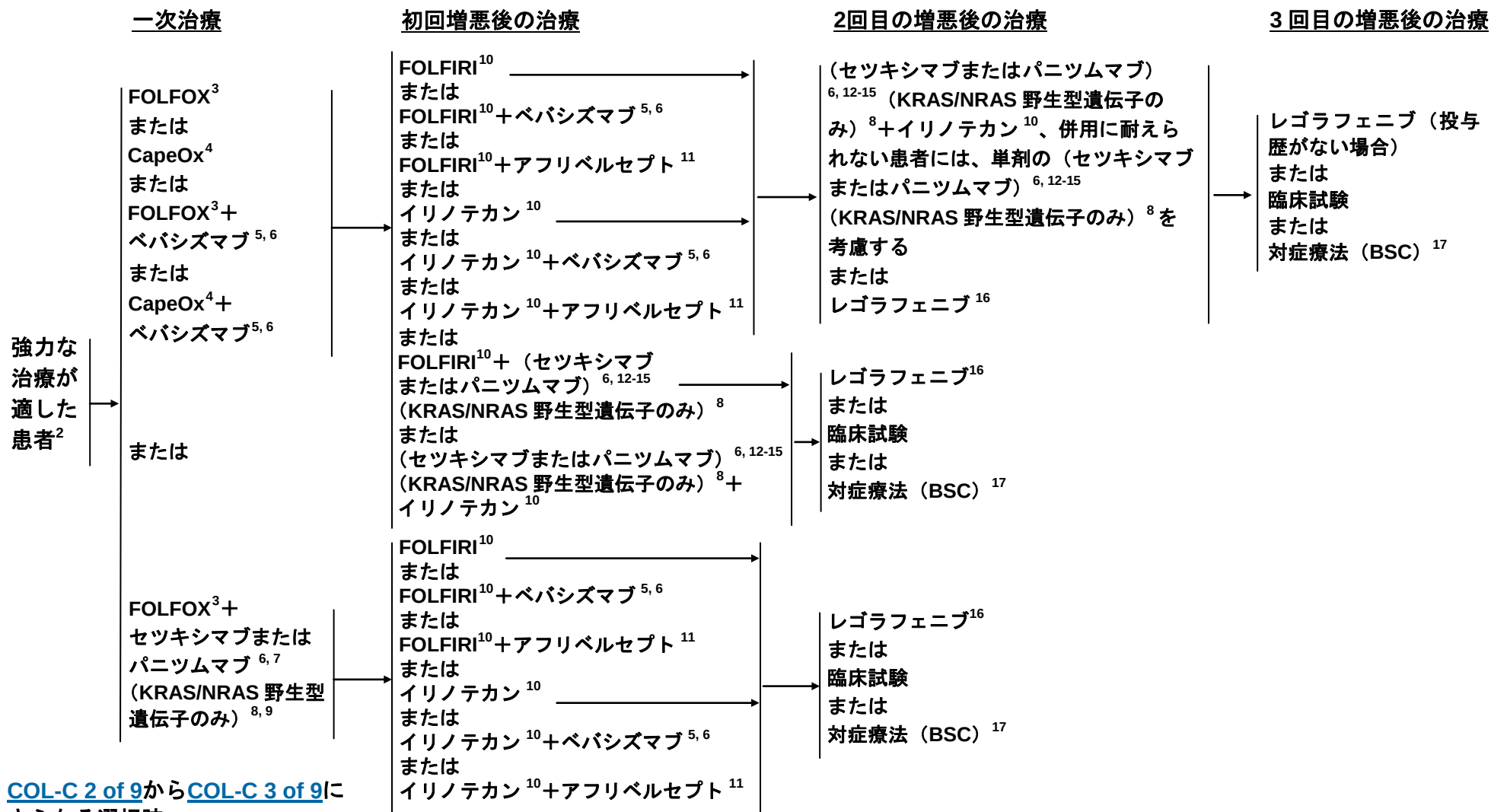
手術の原則 (3 of 3) 参考文献

- 1 LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- 2 The Clinical Outcomes of Surgical therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
- 3 Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
- 4 Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;51-56.
- 5 Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213.
- 6 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 Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-8.
- 8 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002 Jun;235(6):759-66.
- 12 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007 Dec;14(12):3481-91.
- 13 Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008 Mar;247(3):451-5.
- 14 Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007 Jul;16(3):525-36, viii.
- 15 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- 16 McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
- 17 Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-218; discussion 218-219.
- 18 Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-383.
- 19 Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- 20 Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:906-912.
- 21 Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- 22 Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- 23 Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:875-879.
- 24 Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
- 25 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
- 26 Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292.
- 27 Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2065-72.
- 28 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007 Jul;11(7):860-8.
- 29 Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
- 30 Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-92.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

治療の流れ – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：¹ (1 of 9)



[COL-C 2 of 9](#)から[COL-C 3 of 9](#)に

さらなる選択肢

強力な治療が適さない患者については、

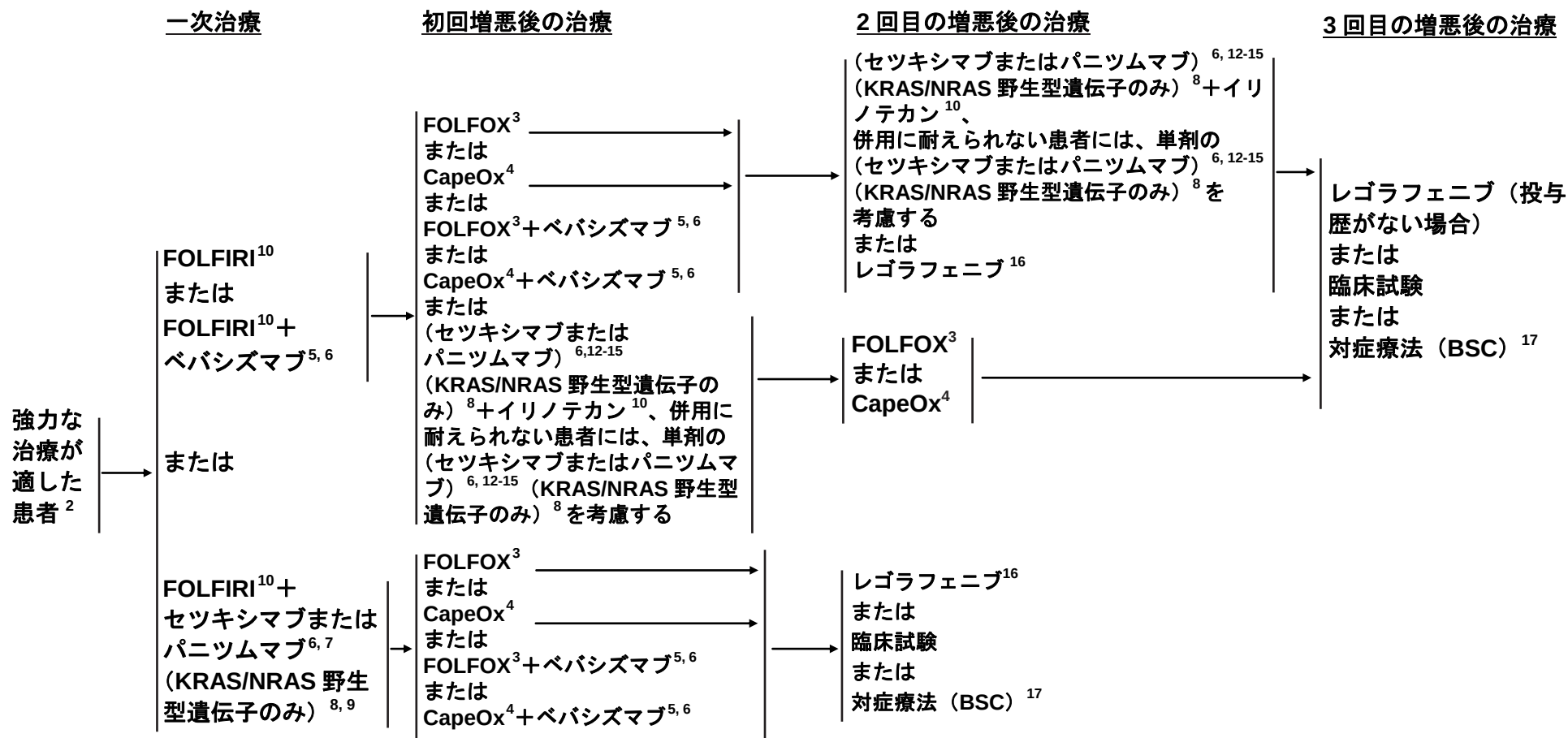
[COL-C 4 of 9](#)を参照

[COL-C 5 of 9](#)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。

治療の流れ – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：¹ (2 of 9)



[COL-C 1 of 9](#)から[COL-C 3 of 9](#)に

さらなる選択肢

強力な治療が適さない患者については、

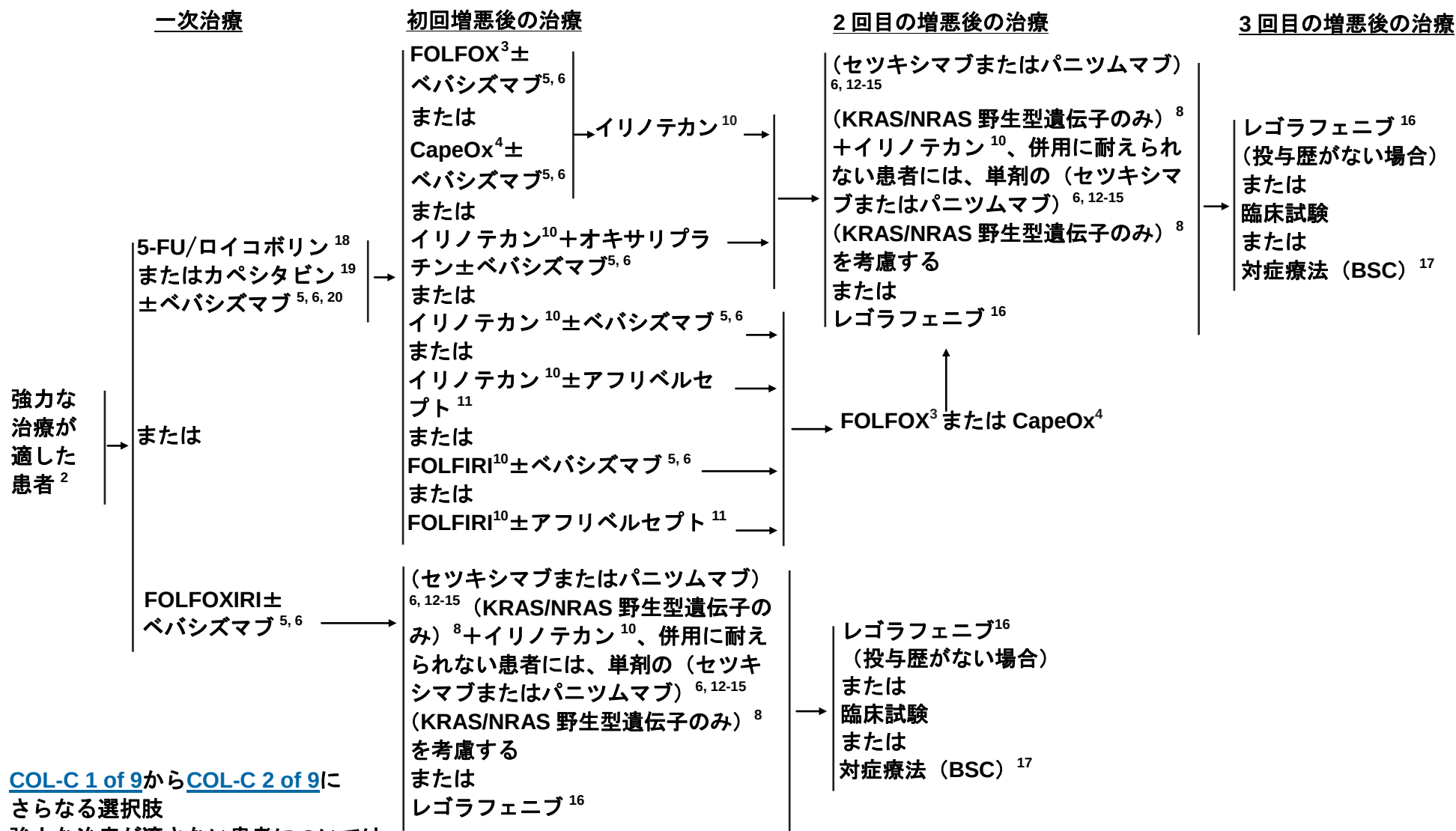
[COL-C 4 of 9](#)を参照

[COL-C 5 of 9](#) 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。

治療の流れ – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：¹ (3 of 9)



COL-C 5 of 9 の脚注を参照

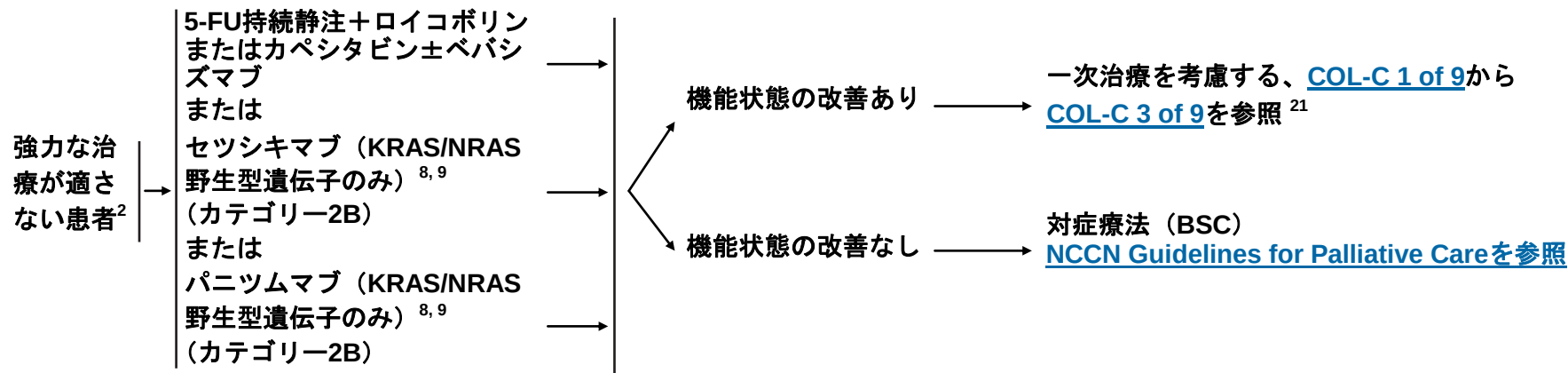
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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。

治療の流れ – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：¹（4 of 9）

一次治療

初回増悪後の治療



[COL-C 5 of 9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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法（5 of 9）

- ¹ 化学療法の参考文献については、[化学療法レジメンおよび参考文献（COL-C の 6～9 ページ）を参照。](#)
- ² PET-CT を治療経過のモニターに使用してはならない。造影 CT または MRI が推奨される。
- ³ 治療 3～4 ヶ月後には（Grade 2 以上の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. オキサリプラチン関連神経障害の予防に Ca/Mg 輸注のルーチン使用を支持するデータは不十分である。
- ⁴ 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となる可能性があるというエビデンスが示されている。より低い開始用量のカペシタビンでの CapeOx の相対的効果は、大規模ランダム化試験で確認されていない。
- ⁵ 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。
- ⁶ 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 E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:672-80. 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.
- ⁷ セツキシマブまたはパニツム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。
- ⁸ [病歴的レビューの原則（COL-A 4 of 5）](#) - KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子検査を参照。
- ⁹ 有効な化学療法と併用した一次治療での抗 EGFR 療法の是非を BRAF V600E 変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。
- ¹⁰ 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るべきである。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。
- ¹¹ FOLFIRI-ベバシズマブ投与中に増悪した患者におけるFOLFIRI-アフリベルセプトの有効性を示唆したデータは存在せず、その逆も同じである。アフリベルセプトは、FOLFIRI施行歴のない患者においてFOLFIRIと併用した場合にのみ有効性が示されている。
- 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 V600E BRAF変異を有する患者は予後不良と考えられる。初回治療で患者が進行した後抗EGFRモノクローナル抗体を使用した場合は、V600E変異が存在していると抗腫瘍効果が認められないことを示唆するデータが、限定的ではあるが得られている。
- ¹⁶ レゴラフェニブは、選択可能なすべてのレジメンで増悪した患者（KRAS/NRAS遺伝子変異型または野生型でEGFR阻害薬の投与歴がある患者など）に対する治療選択肢である。
- ¹⁷ 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。
- ¹⁸ 5-FU持続静注が望ましい。
- ¹⁹ 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。
- ²⁰ 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。
- ²¹ フルオロピリミジンを含むレジメンが奏効しない場合に、それに替わるカペシタビン単剤治療には効果がないことが示されており、推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法－化学療法レジメン（6 of 9）

FOLFOX

mFOLFOX 6

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

mFOLFOX 6+ペバシズマブ^{2, 4, 7†}

オキサリプラチン 85mg/m²を1日目に2時間かけて静注
ロイコボリン*400mg/m²を1日目に2時間かけて静注
5-FU 400mg/m²を急速静注で1日目に、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計 2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
ペバシズマブ 5mg/kgを1日目に静注
2週間毎に繰り返す

mFOLFOX 6+パニツムマブ^{2, 5}

オキサリプラチン 85mg/m²を1日目に2時間かけて静注
ロイコボリン*400mg/m²を1日目に2時間かけて静注
5-FU 400mg/m²を急速静注で1日目に、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計 2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
パニツムマブ 6mg/kgを1日目に60分かけて静注
2週間毎に繰り返す

FOLFOX+セツシキマブ^{2, 6}

オキサリプラチン 85mg/m²を1日目に2時間かけて静注
ロイコボリン*400mg/m²を1日目に2時間かけて静注
5-FU 400mg/m²を急速静注で1日目に、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計 2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
2週間毎に繰り返す
セツシキマブ 400mg/m²を初回投与として2時間かけて静注、その後、250mg/m²を毎週1回60分かけて静注
またはセツシキマブ 500mg/m²を1日目に2時間かけて静注、2週間毎に繰り返す

CapeOx¹

オキサリプラチン 130mg/m²を1日目に2時間かけて静注
カペシタビン 850～1,000[‡]mg/m²を1日2回、14日間経口投与
3週間毎に繰り返す

CapeOx¹+ペバシズマブ^{7†}

オキサリプラチン 130mg/m²を1日目に2時間かけて静注
カペシタビン 850～1,000[‡]mg/m²を1日2回、14日間経口投与
ペバシズマブ 7.5mg/kgを1日目に静注
3週間毎に繰り返す

参考文献はCOL-C 9 of 9を参照

*ロイコボリン 400mg/m²は、レボロイコボリン 200mg/m²に相当する。

[†]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、2,400mg/m²を48時間かけてではなく、1,200mg/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。

^{††}ペバシズマブは0.5mg/kg/分（5mg/kgでは10分、7.5mg/kgでは15分）の速度で投与すれば安全と考えられる。

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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法－化学療法レジメン（7 of 9）

FOLFIRI⁸

イリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注
ロイコボリン* 400mg/m²をイリノテカンの時間に合わせて1日目に静注
1日目に、5-FU 400mg/m²を急速静注、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
2週間毎に繰り返す

FOLFIRI⁸＋ペバシズマブ^{9,†}

イリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注
ロイコボリン* 400mg/m²をイリノテカンの時間に合わせて1日目に静注
1日目に、5-FU 400mg/m²を急速静注、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
ペバシズマブ 5mg/kgを1日目に静注
2週間毎に繰り返す

FOLFIRI⁸＋セツキシマブ¹⁰

イリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注
ロイコボリン* 400mg/m²をイリノテカンの時間に合わせて1日目に静注
1日目に、5-FU 400mg/m²を急速静注、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
2週間毎に繰り返す
セツキシマブ 400mg/m²を初回は2時間かけて静注、その後、250mg/m²を毎週60分かけて静注¹¹
またはセツキシマブ 500mg/m²を1日目に2時間かけて静注、2週間毎に繰り返す¹²

FOLFIRI⁸＋パニツムマブ¹³

イリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注
ロイコボリン* 400mg/m²を、イリノテカンの時間に合わせて、1日目に静注
1日目に、5-FU 400mg/m²を急速静注、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
パニツムマブ 6mg/kgを1日目に60分かけて静注
2週間毎に繰り返す

FOLFIRI＋アフリベルセプト¹⁴

イリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注
ロイコボリン* 400mg/m²をイリノテカンの時間に合わせて1日目に静注
1日目に、5-FU 400mg/m²を急速静注、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計2,400mg/m²を46～48時間かけて）[†]持続静注
アフリベルセプト 4mg/kgを静注
2週間毎に繰り返す

カペシタビン¹⁵

850～1,250mg/m²を1日2回、1～14日目に経口投与
3週間毎に繰り返す

カペシタビン¹⁵＋ペバシズマブ^{7†}

カペシタビン 850～1,250mg/m²を1日2回、1～14日目に経口投与
ペバシズマブ 7.5mg/kgを毎週1日目に静注
3週間毎に繰り返す

[参考文献はCOL-C 9 of 9を参照](#)

* ロイコボリン 400mg/m²は、レボロイコボリン 200mg/m²に相当する。

[†] 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、2,400mg/m²を48時間かけてではなく、1,200mg/m²/日を推奨）に制限するように推奨している。

[‡] ペバシズマブは0.5mg/kg/分（5mg/kgでは10分、7.5mg/kgでは15分）の速度で投与すれば安全と考えられる。

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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法－化学療法レジメン（8 of 9）

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¹⁶ロイコボリン 500mg/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 500mg/m²を急速静注

8週間毎に繰り返す

簡略化した隔週の5-FU 持続静注/LV（sLV5FU2）⁸ロイコボリン 400mg/m²を1日目に2時間かけて静注、次いで、5-FU 400mg/m²を急速静注、その後、1,200mg/m²/日を2日間（合計2,400mg/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

ロイコボリン 20mg/m²を1日目に2時間かけて静注、ロイコボリン点滴開始から1時間後に5-FU 500mg/m²を急速静注、毎週繰り返す¹⁷5-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¹⁸IROX¹⁹オキサリプラチン 85mg/m²を2時間かけて静注後、イリノテカン 200mg/m²

を30～90分かけて投与、3週間毎に繰り返す

FOLFOXIRI²⁰イリノテカン 静注 165mg/m²、オキサリプラチン 85mg/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 1,600mg/m²/日の2日間（合計3,200mg/m²を48時間かけて）[†]にわたる持続静注を1日目に開始。

2週間毎に繰り返す

±ベバシズマブ²¹ 5mg/kgを1日目に静注

ここに記載した5-FUの用量は、欧州の試験で採用されていたものである。米国の患者は5-FUに対する

耐容性が不良であることが示されている。米国の患者に対しては、5-FUの開始用量を

FOLFOX または FOLFIRI の推奨用量と同じにすることを強く考慮すべきである。

* ロイコボリン 400mg/m²は、レボロイコボリン 200mg/m²に相当する。[†] 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、2,400mg/m²を48時間かけてではなく、1,200mg/m²/日を推奨）に制限するように推奨している。[‡] ベバシズマブは0.5mg/kg/分（5mg/kgでは10分、7.5mg/kgでは15分）の速度で投与すれば安全と考えられる。

イリノテカン

イリノテカン 125mg/m²を1日目、8日目に30～90分かけて静注3週間毎に繰り返す^{22, 23}またはイリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注

2週間毎に繰り返す

またはイリノテカン 300～350mg/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/NRAS 野生型遺伝子のみ）

セツキシマブ 400mg/m²を初回投与、その後、250mg/m²を毎週静注²⁴またはセツキシマブ 500mg/m²を1日目に2時間かけて静注、2週間毎に繰り返す¹²

セツキシマブ（KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ）＋イリノテカン

セツキシマブ 400mg/m²を初回投与、その後、250mg/m²を毎週静注²⁴またはセツキシマブ 500mg/m²を1日目に2時間かけて静注、2週間毎に繰り返す¹²イリノテカン 300～350mg/m²を1日目に30～90分かけて静注、

3週間毎に繰り返す

またはイリノテカン 180mg/m²を1日目に30～90分かけて静注、

2週間毎に繰り返す

またはイリノテカン 125mg/m²を1日目および8日目に30～90分かけ

て静注、3週間毎に繰り返す

パニツムマブ²⁵（KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ）

パニツムマブ 6mg/kgを2週間毎に60分かけて静注

レゴラフェニブ²⁶

レゴラフェニブ 160mgを1日1回、1～21日目に経口投与

28日毎に繰り返す

参考文献はCOL-C 9 of 9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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法 – 参考文献 (9 of 9)

- 1 deGramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
- 2 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
- 3 Maindrault-Goebel F, deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1477-1483.
- 4 Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 5 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697-4705.
- 6 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA3. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/LBA3.
- 7 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
- 8 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 9 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
- 10 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 11 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.
- 12 Martin-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- 13 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.
- 14 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4544-4550.
- 20 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.
- 21 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4): Abstract 336.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- 25 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.
- 26 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

Stage IIに対するリスク評価の原則^{1, 2, 3}

- 潜在的な利益と比較した治療リスクに関する患者と医師の話し合い（予後を含める）。これには、治療を支持するエビデンス、間接的なエビデンスから推定される利益、治療の合併症、高リスクの予後を示す特徴、患者の好みなどについての話し合いを含めるべきである。
- 補助療法をすべきかどうかを決定する際には、以下を考慮すべきである：
 - ▶ 手術後に検索されたリンパ節の数（12 個未満）
 - ▶ 予後不良な特徴（例えば、低分化な組織型 [MSI-H の場合を除く]、脈管侵襲、腸閉塞、PNI、限局性の穿孔、切除断端が陽性・近接もしくは断端診断不能）
 - ▶ 他の併存疾患および予想される余命の評価。
- 補助化学療法の利益である生存率の改善は 5%を超えない。
- MSI 検査： [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#) を参照
 - ▶ 70 歳以下で大腸癌と診断された患者と、70 歳を超えてから大腸癌と診断され、Bethesda 基準を満たす患者に対しては、リンチ症候群の腫瘍スクリーニング（IHC または MSI）を考慮すべきである⁴。
 - ▶ Stage II の MSI-H の患者は、予後良好となる場合がある一方、5-FU による補助療法は有益とならないため、Stage II の患者についても全例で MMR 蛋白の検査を考慮すべきである⁵。

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

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

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

⁴ Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. JAMA 2012;308:1555-1565.

⁵ Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

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)

- Stage IIIの結腸癌患者には、FOLFOXの方が5-FU/ロイコボリンより優れている^{1,2}。Stage IIIの結腸癌患者には、カペシタビン/オキサリプラチンの方が5-FU急速静注/ロイコボリンより優れている。FLOXはFOLFOXまたはCapeOxの代替となるが、FOLFOXまたはCapeOxの方が望ましい³。
- Stage IIIの結腸癌患者においてカペシタビンは5-FU急速静注/ロイコボリン投与と同等のようである⁴。
- Stage II結腸癌における5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加については、生存期間の延長は実証されていない⁵。FOLFOXは高リスクのStage IIの患者への使用が妥当であり、予後良好または平均リスクのStage IIの結腸癌患者では適応がない。
- 70歳以上の患者における5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加に有益性は証明されていない⁵。
- Stage IIまたはStage IIIの結腸癌患者に対するベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブまたはイリノテカンによる補助療法は、臨床試験の設定以外では施行すべきでない。

[COL-E 2 of 2における追加の補助療法の原則 – 化学療法レジメンと参考文献を参照](#)

¹ Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.

² Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-16. Epub 2009 May 18.

³ Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204.

⁴ Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-704.

⁵ Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. J Clin Oncol 2012;published online ahead of print on August 20, 2012.

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 – 化学療法レジメンと参考文献 (2 of 2)

mFOLFOX 6

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

FLOX⁴

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

カペシタビン⁵

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

CapeOx⁶

オキサリプラチン 130mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
カペシタビン 1,000mg/m² を 1 日 2 回、3 週間毎の 1～14 日目 × 24 週間

5-FU/ロイコボリン

- ロイコボリン 500mg/m² を 2 時間の持続静注として投与および週 1 回 × 6 で繰り返す。ロイコボリンの投与開始から 1 時間後に 5-FU 500mg/m² を急速静注および週 1 回 × 6 で切り返す。8 週間毎、4 サイクル⁷
- 簡略化した隔週の 5-FU 持続静注/LV (sLV5FU2)⁸
ロイコボリン 400mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注。次いで、
5-FU 400mg/m² を急速静注。その後 1,200mg/m²/日を 2 日間（合計
2,400 mg/m² を 46～48 時間かけて）† 持続静注。
2 週間毎に繰り返す

* ロイコボリン 400mg/m² は、レボロイコボリン 200mg/m² に相当する。

† 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、48 時間かけて 2,400mg/m²/日ではなく 1,200mg/m²/日）に制限するよう推奨している。

¹ Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-2351.

² Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.

³ Maindault-Goebel F, deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 2000;11:1477-1483.

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

⁵ 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.

⁶ Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>

⁷ Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol 2005;23:8671-8678.

⁸ 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.

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。

放射線療法の原則

- 放射線療法の照射野には、術前のX線画像および/または外科用クリップで定められる腫瘍床を含めるべきである。
- 放射線量は25～28回分割で45～50Gyにすべきである。
 - ▶ 切除断端が近接している、または切除断端陽性例にはブースト照射を検討する。
 - ▶ 小腸の被爆線量は45Gyに制限すべきである。
 - ▶ 5-FU ベースの化学療法を放射線と同時に実施すべきである。
- 放射線療法を用いる場合は、原体照射療法をルーチンに施行すべきであり、強度変調放射線療法（IMRT）は、すでに治療を受けたことがある再発患者への再度の放射線療法といった特殊な臨床状況でのみ用いるべきである。
- T4または再発癌の患者には、利用可能であれば術中放射線療法（IORT）を追加のブースト照射として考慮すべきである。これらの患者には切除可能性を高めるために術前放射線療法と5-FUベースの化学療法の同時併用を考慮する。IORTが利用できない場合は、限局した領域への10～20 Gyの外照射療法および/または小線源治療の追加を考慮できる。
- 一部の施設では、化学療法に抵抗性/不応性であり、明らかな全身性の広がりを認めず、主に肝転移を認める選択された患者に対して、イットリウム90マイクロスフィアを用いた肝動脈塞栓術を使用している（カテゴリー3）。
- 肝または肺への転移巣の数が少ない厳選された症例もしくは臨床試験の設定では、放射線療法を考慮することも可能である。ただし、放射線療法を外科的切除の代わりとして用いてはならない。放射線の照射には原体性の高い手法を用いるべきである。選択できる方法としては、三次元原体照射法、IMRT、定位手術的照射法（SBRT）などが挙げられる（カテゴリー3）。

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ケア

大腸癌サーベイランス：

- [COL-3](#)および[COL-4](#)を参照
- 長期のサーベイランスは、癌スクリーニング、ルーチンの健康管理および予防的ケアを含む、ルーチンの良好な医学的ケアとモニタリングによる厳重な管理を行うべきである。
- 5年間を越えるルーチンのCEAモニタリングとルーチンのCT検査は推奨されない。

疾患または治療による晩期後遺症の管理：¹⁻⁵

- 慢性的な下痢または失禁には
 - ▶ 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。

サバイバーシップのための取り組みおよびプライマリケア医への引き継ぎ（主治医が癌サーベイランスの責務を担っている場合）：

- 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

癌スクリーニングの推奨事項：

以下に示す推奨事項は平均的なリスクを有する患者を対象としたものである。高リスクの患者に対する推奨は、個々の状況に基づいて行うべきである。

- 乳癌：[NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening](#)を参照

- 前立腺癌：[NCCN前立腺癌早期発見ガイドライン](#)を参照

健康的な生活様式および健康に関するカウンセリング：⁷

- 生涯にわたって健康的な体重を維持する。
 - 身体的によく活動する（週のほとんどの日に中等度の身体活動を30分以上行う）生活様式を取り入れる。身体活動に関する推奨には、治療の後遺症（オストミーや神経障害）により調節が必要となる場合がある。
 - 植物性食材に重点を置いた健康的な食事を摂る。
 - 飲酒量を制限する。
 - 必要に応じて禁煙カウンセリングを受ける。
- プライマリケア医の診療下で適応がある場合は、追加的な健康モニタリングや予防接種を施行すべきである。生存者には、生涯にわたってプライマリケア医と治療上の関係を維持することが勧められる。

¹ Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110: 2075-2082.

² 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.

³ Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:987-994.

⁴ DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. Eur J Cancer 2006;15:244-251.

⁵ McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. Br J Cancer 2004;90:2278-2287.

⁶ Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.

⁷ Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity CA Cancer J Clin 2006;56:254-281.

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。

表1. TNM の定義

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 ^a
T1	腫瘍が粘膜下層に浸潤している
T2	腫瘍が固有筋層に浸潤している
T3	腫瘍が固有筋層を越えて漿膜下層内に浸潤している
T4a	腫瘍が臓側腹膜の表面に貫通している ^b
T4b	腫瘍が他の臓器または組織に直接浸潤または癒着している ^{b,c}
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
N1a	1 個の所属リンパ節転移あり
N1b	2~3 個の所属リンパ節転移あり
N1c	所属リンパ節への転移を認めず、漿膜下層、腸間膜、または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腫瘍病巣を認める
N2	4 個以上の所属リンパ節の転移あり
N2a	4~6 個の所属リンパ節転移あり
N2b	7 個以上の所属リンパ節転移あり
遠隔転移 (M)	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	1 つの臓器または部位に限局する転移 (例えば、肝、肺、卵巣、所属リンパ節以外のリンパ節)
M1b	2 つ以上の臓器/部位または腹膜への転移

表2. 解剖学的病期/予後グループ

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	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

注意: cTNMは臨床的分類であり、pTNMは病理学的分類である。

接頭辞yは、術前補助療法後に分類される癌に使用される (例えば、ypTNM)。病理的完全奏効が得られた患者はypT0N0cM0であり、0期またはI期のグループに類似している。接頭辞rは、無病期間後に再発した癌に使用される (rTNM)。

*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。

^aTis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。

^bT4の直接浸潤には、漿膜を貫通した直接的な進展の結果として他の臓器または大腸の他の部位に及ぶことが顕微鏡検査で確認された浸潤 (例えば、盲腸癌のS状結腸への浸潤)、あるいは、後腹膜または腹膜下の部位にある癌では、固有筋層を越える浸潤の結果として他の臓器または構造物への直接浸潤 (すなわち、下行結腸の後方壁にある腫瘍の左腎または腹壁外への浸潤; あるいは、中央ないし肛門側にある直腸癌の前立腺、精囊、子宮頸部、または膣への浸潤) などを含む。

^c肉眼的に他の臓器または構造物に癒着する腫瘍は、cT4b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、分類は解剖学的な壁浸潤深さに応じてpT1-4a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が、神経周囲ではPN部位特異的因子を使用すべきである。

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 Science+Business Media LLC (SBM) 社発行のAJCC Cancer Staging Manual 第7版 (2010年) である。(進行度分類表を裏付ける全情報およびデータについてはwww.springer.com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 SBM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。

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に基づいており、その介入が適切であるという 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いており、その介入が適切であるという 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いており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に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。

目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法	MS-2
リスク評価	MS-2
進行度分類	MS-4
病理学	MS-5
大腸癌におけるビタミン D の役割	MS-8
小腸および虫垂の腺癌	MS-8
遠隔転移のない結腸癌の臨床像と治療	MS-9
悪性ポリープの精査と管理	MS-9
遠隔転移のない浸潤性結腸癌の精査と管理	MS-9
外科的管理法	MS-10
切除可能結腸癌の補助化学療法	MS-11
補助化学療法の臨床試験で使用するエンドポイント	MS-12
Stage II における補助化学療法	MS-12
多遺伝子解析	MS-15
高齢患者における補助化学療法	MS-16

補助療法の施行時期	MS-16
ロイコボリンの不足	MS-17
FOLFOX と 5-FU 持続静注/LV	MS-17
FLOX	MS-18
カペシタビンと CapeOx	MS-18
推奨されないレジメン	MS-18
補助化学放射線療法	MS-19
転移巣の管理の原則	MS-19
大腸癌転移の外科的管理	MS-20
肝転移巣を標的とした治療法	MS-21
腹膜播種	MS-23
切除可能性の判定	MS-24
切除可能な状態への移行	MS-24
切除可能な転移癌に対する術前補助療法と術後補助療法	MS-26
切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法	MS-27
治療の順序とタイミング	MS-27
推奨されないレジメン	MS-28
FOLFOX	MS-29
CapeOx	MS-30
FOLFIRI	MS-31
5-FU 持続静注/LV とカペシタビン	MS-32
FOLFOXIRI	MS-32
ベバズマブ	MS-33
セツキシマブおよびパニツムマブ	MS-35
一次治療におけるセツキシマブまたはパニツムマブ vs ベバズマブ	MS-40
増悪後の治療法	MS-41
同時性転移の精査と管理	MS-45
異時性転移の精査と管理	MS-47
切除不能進行大腸癌を対象とする臨床試験のエンドポイント	MS-48
治療後のサーベイランス	MS-49
サバイバーシップ	MS-51
要約	MS-53
参考文献	MS-54

概要

大腸癌は米国で4番目に多く診断される癌であり、癌死因の第2位である。2013年には結腸癌では96,830人、直腸癌では40,000人の新患者が発生すると推定されている。同年中に、50,310人が結腸癌および直腸癌で死亡すると推定されている¹²。こうした高い数値にもかかわらず、直腸癌および結腸癌の100,000人当たりの発生率は、1976年の60.5から2005年では46.4まで減少した³。実際に、2006年から2010年までの大腸癌の年間発生率は、男性で3.3%、女性で3.0%低下した¹。2010年にCDCが報告した大腸癌の発生率は、100,000人当たり40.4人である⁴。さらに、大腸癌による死亡は、1990年から2007年まで約35%減少し⁵、2010年の死亡率はピーク時から46%低下していた¹。このような大腸癌の発生率と死亡率の改善は、癌予防とスクリーニングによる早期診断、そして治療法の改善によると考えられる。本考察は、結腸癌の管理を対象としたNCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCNガイドライン）を要約したものである。本ガイドラインは、はじめにプライマリケア医または消化器専門医を受診した患者の臨床像について解説し、診断、組織学的進行度分類、外科的管理、手術期治療、患者サバイバンス、再発と転移の管理、およびサバイバーシップを扱う。臨床医は本ガイドラインをレビューする際にいくつかの事柄に留意すべきである。第一に、このガイドラインはTNM進行度分類（本ガイドラインの表1）⁶に準拠している。また、本文中またはアルゴリズムにおいて特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aに分類される。本ガイドラインは最適な治療戦略を示していると考えられるが、当委員会は、適切であれば、患者が標準治療または受け入れられている治療法よりも臨床試験への参加が優先されるべきであると考えている。

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 結腸癌ガイドラインの本版の更新に先立ち、「(colon cancer) OR (colorectal cancer) OR (rectal cancer)」を検索語とし、2013年7月23日から2014年7月23日までに発表された大腸癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁷。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第Ⅲ相臨床試験、第Ⅳ相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

PubMedでの検索により519報件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、これらPubMed上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN のウェブサイト（www.NCCN.org）に記載されている。

リスク評価

結腸癌の約20%は家族内集積性を伴っており^{8,9}、新たに大腸腺腫¹⁰または浸潤性大腸癌¹¹と診断された患者の第一度近親者の大腸癌リスクは高い。

遺伝学的要因により大腸癌に対する感受性が高くなる病態には、リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌としても知られている）^{12,13} や家族性大腸腺腫症¹⁴ などの十分に明らかになっている遺伝性症候群が含まれている。したがって、結腸癌患者にはもれなく家族歴に関する問診を行い、NCCN 大腸癌スクリーニングのガイドライン（www.NCCN.orgで入手可能）で詳述されているリスク評価について検討することが推奨される。

リンチ症候群

リンチ症候群は遺伝学的に規定される結腸癌素因の中で最も多くみられる病型で、全大腸癌症例の 2~4%を占める^{12,13,15,16}。この遺伝性症候群は DNA ミスマッチ修復（MMR）遺伝子（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2*）における生殖細胞系突然変異に起因している。リンチ症候群の診断には、塩基配列決定法による MMR 遺伝子の生殖細胞系突然変異の同定が用いられるが、通常は塩基配列決定法が施行されるまでに、家族歴の検討と腫瘍組織を用いた初期検査によって症例が選択されることになる。リンチ症候群と考えられる個人を同定するためには、大腸癌の組織検体に対して 2 種類ある初期検査のどちらかを選択できる。2 種類の検査とは、1) 突然変異により低下することが多い MMR 蛋白の発現量を調べる免疫組織化学検査と、2) MMR の欠失に起因するマイクロサテライト不安定性（MSI）の解析であり、後者では繰り返し単位の挿入または欠失による腫瘍組織内での反復 DNA 配列の長さの変化を検出する¹⁷。免疫組織化学検査において腫瘍中に *MLH1* 蛋白の発現がみられないことが判明した場合は、*BRAF* 遺伝子の突然変異検査が適応となる。*BRAF* 遺伝子の突然変異の存在は、生殖細胞系列の突然変異ではなく、体細胞中で同遺伝子の

プロモーター領域にメチル化が生じることによって *MLH1* 遺伝子の発現にダウンレギュレーションが生じていることを意味する¹⁷。

多くの NCCN 加盟施設と他の総合がんセンターでは、現在、新たに大腸癌または子宮内膜癌と診断された全患者を対象として、家族歴の有無にかかわらず、リンチ症候群の遺伝子検査を受けるべき患者を同定するための免疫組織化学（IHC）検査を施行しており、場合により MSI 検査も採用している¹⁸⁻²¹。このアプローチは「universal testing」や「reflex testing」と呼ばれており、その費用対効果は大腸癌ですでに確認されている。また、CDC の Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention（EGAPP）のワーキンググループもこのアプローチを支持している²²⁻²⁴。さらに米国 Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer も、新たに大腸癌と診断された全患者を対象とする腫瘍に関する universal な遺伝子検査を推奨している²⁵。このようなスクリーニング手法を実践した経験が最近 Cleveland Clinic から報告された²⁶。

別のアプローチは、70 歳未満で診断されたすべての大腸癌患者に加えて、70 歳以上で診断され、Bethesda ガイドラインの基準を満たす患者を検査対象とするものである^{27,28}。このアプローチによる感度は 95.1%（95%CI、89.8%-99.0%）で、特異度は 95.5%（95%CI、94.7%-96.1%）であった。この感度は、Bethesda 改変版および Jerusalem の勧告（70 歳未満で大腸癌と診断されたすべての患者を検査する²⁹）より良好であった。この新たな選択戦略では、リンチ症候群の症例の 4.9%を同定できないが、腫瘍の MMR 検査を施行する割合が universal アプローチより約 35%減少した²⁷。

NCCN 結腸癌/直腸癌委員会は、この選択的なアプローチ（70 歳未満で診断されたすべての大腸癌患者に加え、70 歳以上で診断され、Bethesda ガイド

ラインの基準を満たす患者を検査する)を支持する。後述の「マイクロサテライト不安定性」で考察しているように、Stage II の患者に対しても MMR 検査を考慮すべきである。いずれにしても、スクリーニング結果を適切に活用するには、基盤整備が必要である。詳細な考察が NCCN 大腸癌スクリーニングガイドライン (www.NCCN.org で入手可能) で提示されている。

大腸癌のその他の危険因子

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の患者で大腸癌リスクが高いことは十分に認識されている^{30,32}。大腸癌発生の危険因子として他に考えられるものは、喫煙、赤身肉や加工肉の摂取、飲酒、糖尿病、運動不足、メタボリックシンドローム、肥満/BMI (body mass index) 高値がある^{31,33-47}。乳製品摂取により大腸癌発生リスクが低下する可能性を示唆したデータも存在する^{48,49}。ただし、15 のコホート研究 (900,000 例を超える被験者と 5,200 例を超える大腸癌症例を含む) を対象とした最近の系統的レビューとメタアナリシスによると、男性における結腸癌リスクと非発酵性乳飲料の摂取との関連が明らかになったのみである⁵⁰。男性の直腸癌と女性の結腸癌および直腸癌に関しては、関連が認められなかった。また、固形チーズまたは発酵性乳飲料の摂取には、男女ともにいずれの癌との関連性も認められなかった。

さらに、喫煙、メタボリックシンドローム、肥満、赤身肉/加工肉の摂取については、予後不良との関連を示唆するデータも存在する^{36,51,54}。対照的に、大腸癌の家族歴があると、リスクは高くなる一方、予後は良好となる⁵⁵。大腸癌診断後の予後に対する乳製品摂取による影響については、データが一貫していない^{56,57}。

糖尿病と大腸癌との関係は複雑である。糖尿病とインスリン投与は、大腸癌の発生リスクを高める可能性があるが、このリスクは（少なくとも女性では）メトホルミンによる治療で低下するようである⁵⁸⁻⁶⁰。さらに、糖尿病

を併発した大腸癌患者では、糖尿病がない患者より予後不良のようであるが⁶¹、メトホルミンによる治療を受けた大腸癌患者では、生存期間が延長するとみられている⁶²。

進行度分類

AJCC の Cancer Staging Manual 第 7 版では、結腸癌の TNM 進行度分類システムについていくつかの修正が加えられている^{63,64}。この TNM 分類には直腸癌と結腸癌で生存転帰が極めて類似していることが反映されている。そのため、これら 2 種類の癌には同一の進行度分類システムが共用されている⁶⁵。

結腸癌に関する旧版 (第 6 版) の AJCC 進行度分類システムでは、腸壁全層への腫瘍浸潤とリンパ節転移のどちらも認められない (すなわち NO) ことを特徴とする Stage II は、原発腫瘍が T3 または T4 のどちらであるかによって、Stage IIA と Stage IIB に細分されていた。一方で現行の Stage II は、Stage IIA (腫瘍が固有筋層を越えて大腸周囲組織に浸潤している [T3])、Stage IIB (腫瘍が臓側腹膜の表面まで直接貫通している [T4a]) および Stage IIC (腫瘍が他の臓器または組織に直接浸潤または癒着している [T4b]) に細分されている⁶。これらの変更は、SEER の 1992~2004 年の結腸癌データベースに含まれる 109,953 例の浸潤性結腸癌患者を対象とした解析により裏づけられている⁶⁶。腫瘍が臓側腹膜を穿通している T4 でリンパ節転移陰性の患者における 5 年相対生存率 (すなわち、年齢別罹患率により調整した 5 年生存率) は、腫瘍が他の臓器に浸潤または癒着している患者 (58.4%) と比べてかなり高かった (79.6%)⁶⁶。

N1 と N2 の差についても、転移陽性の所属リンパ節の数が予後に与える影響を反映させた改定が加えられている。例えば、N1 (転移陽性所属リンパ節が

1～3 個) は、N1a (転移陽性所属リンパ節が 1 個) と N1b (転移陽性所属リンパ節が 2～3 個) に細分され、N2 (転移陽性所属リンパ節が 4 個以上) は、N2a (転移陽性所属リンパ節が 4～6 個) と N2b (転移陽性所属リンパ節が 7 個以上) に細分されている。さらに、所属リンパ節転移を認めず、漿膜下組織、腸間膜組織または (腹膜に覆われていない) 結腸周囲または直腸周囲組織に形成された腫瘍病巣 (すなわち衛星結節) は N1c に分類されている⁶。腫瘍病巣に関する考察については、以下の「病理学」の節を参照のこと。

以前の Stage III は Stage IIIA (T1～T2、N1、M0)、Stage IIIB (T3～T4、N1、M0) と Stage IIIC (すべての T、N2、M0) に細分されていたが、前述の解析結果⁶⁶に基づき、現在の Stage III には、腫瘍の浸潤範囲と転移リンパ節の数との間にみられる複雑な生物学的関係をより正確に反映させるための改定が加えられている。例えば、リンパ節転移が広範囲に及ぶものの腫瘍が固有筋層を越えて穿通していない患者では比較的高い生存率が認められるため、現在では T1～2、N2 の病変は、Stage IIIA (T1、N2a) または Stage IIIB (T2、N2a、または T1～T2、N2b) のどちらかに分類されている。さらに、以前は Stage IIIB であった T4b、N1 の腫瘍は、患者の転帰が T3～4、N2 の場合と同程度であることが明らかにされたことから、現在では Stage IIIC に含まれている⁶⁶。

Stage IV は 1 つ以上の遠隔転移が存在するもので、M1 と記載される⁶³。現在の M1 は、転移が 1 つの臓器または部位に局限しているか、複数の臓器または部位に存在するかによって M1a と M1b の 2 つに分けられている⁶。

病理学

大腸癌は通常、腹部の術中検索と手術標本の病理検査の後に進行度が分類される。病理学的評価の報告に含めるべき基準には以下のものがある：癌の悪性度；深達度および隣接臓器への進展 (T)；評価された所属リンパ節の数；転移陽性所属リンパ節の数 (N)；他の臓器、腹膜、腹腔内組織、所属リンパ節以外のリンパ節への遠隔転移 (M) の存在の評価^{63,67}；口側切離端、肛門側切離端および外科的剥離面の状態^{63,68}；脈管侵襲^{6,69,70}；神経周囲浸潤 (PNI)⁷¹⁻⁷³；節外性腫瘍病巣^{74,75}。TNM 進行度分類で使用する接頭文字の「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⁶。

切除断端

結腸癌における切除断端 (すなわち外科的剥離面 [CRM]) は、腫瘍が最も深く到達している部分に最も近い外膜軟部組織を示す。この切除断端は、後腹膜面の鈍的または鋭的剥離により外科的に形成されるもので、中皮細胞で構成される漿膜層で覆われていない結腸のいずれの面にも対応する⁷⁰。この内臓を摘出するためには、後腹膜から剥離する必要がある。漿膜 (腹膜) の表面は外科切除断端に含まれない。切除断端は表面が腹膜に被覆されていないすべての結腸部分で評価すべきである。横行結腸のように腹膜に完全に被覆された部分では、腸間膜切除断端が唯一重要な剥離端となる⁷⁰。病理検査において腹膜に被覆された表面と被覆されていない表面の境界を正しく認識することは困難である。そのため外科医には、表面が腹膜に被覆されていない領域をクリップか縫合糸でマーキングすることが推奨される⁶。直腸癌患者 608 例を対象とした研究で、CRM 陽性が局所再発および全生存 (OS) のどちらで評価した場合にも予後不良因子であることが示された⁷⁶。CRM 陽

性切除の患者では局所再発率が 38.2%であったのに対し、CRM 陰性切除の患者では 10.0%であった⁷⁶。AJCC 進行度分類第 7 版では、すべての切除断端が陰性となった腫瘍の完全切除を R0、切除断端に顕微鏡的浸潤が認められた腫瘍の不完全切除を R1、肉眼的な腫瘍の残存が認められた不完全切除を R2 として、切除の完全性をスコア化すべきであると明記されている⁶。

リンパ節

評価したリンパ節の数を病理報告に記録することが重要である。Intergroup による INT-0089 試験に登録された患者の副次解析では、検索されたリンパ節数の増加は、リンパ節転移の陰性例、陽性例ともに生存の延長と関連することも明らかにされた⁷⁷。また、集団ベースの研究から、生存の改善と 12 個以上のリンパ節の検索との関連が示されている^{78,79}。この関連の機序については、ほとんど解明されていない。解析対象にするリンパ節が多いほど、悪性度分類が正確になり、それによって治療の個別化がうまく進むようになるのではないかと考えられていたが、最近の研究結果は、この考えが正しくないことを示唆している^{80,82}。むしろ生存率で見た優位性には、リンパ節の採取量に関連する他の因子の方が重要である可能性が高い。例えば、外科的切除の範囲と質がリンパ節の採取量に影響を及ぼす可能性がある⁸³。手術標本から回収される所属リンパ節の数は、患者の年齢、性別、および腫瘍の悪性度または部位によっても異なる^{77,78,84,85}。さらに、癌に対して強い免疫反応を示す患者ではリンパ節が発見されやすく、このような患者では予後が改善することが示唆されている⁸⁶。また別の可能性として、背景にある腫瘍の生物学的特徴がリンパ節の採取量と予後の両方に影響を及ぼすことも考えられる。例えば、MSI と野生型 *KRAS/BRAF* は、予後の改善およびリンパ節採取量の増加の両方と関連することが指摘されている^{87,88}。

当委員会は、観察された関連の機序が何であれ、最低 12 個のリンパ節を評価するように推奨している。この推奨は、過去の College of American Pathologists (CAP) による提言⁷⁰ により支持され、同様に AJCC の Cancer Staging Manual 第 7 版⁶ に記載されているリンパ節の病理検査を最低 10~14 個以上と規定した推奨によっても支持されている。注目すべきことに、新たに明らかになったエビデンスから、特に T4 の場合には、腫瘍進行度の適切な評価を得るために、状況によってはより多くのリンパ節の検査が必要になる場合があることが示唆されている^{70,89}。Stage II (pN0) の結腸癌では、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。N0 と考えられる患者でも、検索されたリンパ節が 12 個未満の場合は、進行度分類が最適でなく、高リスクとみなすべきである。予後への影響の可能性については、評価したリンパ節総数に対する陽性リンパ節の比も評価されている。症例集積研究により、OS または PFS の予測因子となるリンパ節比のカットオフ値として 0.10 または 0.25 が提唱されている^{90,91}。ただし、SEER データベースの解析によると、このリンパ節比は、陽性リンパ節の数と評価したリンパ節の数による異なる影響を十分に反映しない可能性が示唆されている⁹²。

結腸癌に対するセンチネルリンパ節評価の利点は主として、センチネルリンパ節における微小転移病変の検出によって、より正確な組織学的なリンパ節の進行度分類が可能になることと関連している⁹³。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、および免疫組織化学的解析による特定の

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^{99,99}。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。AJCC Cancer Staging Manual 第7版では、0.2mm未満の「腫瘍クラスター」を真の転移ではなく、遊離腫瘍細胞であるとしているが⁶、一部の研究では、免疫組織化学による単一細胞の存在を微小転移とみなしている¹⁰⁰。最近のメタアナリシスでは、微小転移の存在は再発の可能性を高めるが、遊離腫瘍細胞の存在はそうではないことが明らかにされた¹⁰¹。Stage II (H&Eによる N0) の結腸癌の予後予測における免疫組織化学陽性細胞の診断的価値については、依然として議論がある^{95,102,103}。現在、センチネルリンパ節の使用および免疫組織化学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。

遊離腫瘍細胞の有無について所属リンパ節を評価することが有益となる可能性がある。pN0 の連続登録症例 312 例を対象とした研究では、サイトケラチン染色での陽性反応に再発リスクの高さとの関連が認められた¹⁰⁴。リンパ節における遊離腫瘍細胞陰性例の 4.7%に対し、遊離腫瘍細胞陽性例では再発率が 14%であった (HR=3.00 ; 95%CI、1.23-7.32 ; $P=0.013$)。最近の系統的レビューとメタアナリシスでも同様の結論が得られており、組織免疫化学または逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法で所属リンパ節に腫瘍細胞の存在が証明された pN0 患者では生存率の低下が認められた¹⁰⁵。センチネルリンパ節と同じく、所属リンパ節における癌細胞の分子的検出法も試験的な方法とみなすべきであり、臨床管理上の決定においてその結果は慎重に用いるべきである。

壁外非連続性腫瘍進展病巣

壁外非連続性腫瘍進展病巣は、腫瘍周辺病巣や衛星結節とも呼ばれる結腸周囲または直腸周囲の脂肪組織にみられる不規則で離散的な腫瘍病巣で、残存リンパ節組織の痕跡を示すものではないが、原発腫瘍のリンパドレナージ領域内に存在する。これらはリンパ節が腫瘍に置き換えられたものとはみなされない。これらの腫瘍病巣のほとんどが脈管侵襲によるものか、時には PNI によるものと考えられる^{106,107}。節外性腫瘍病巣の数は、無病生存 (DFS) および OS の悪化に結び付くことが明らかになっているため、病理報告に記載すべきである^{74,75,108}。生存の多変量解析を行った研究が 1 件あり、衛星結節を認めない pN0 の患者では、5 年生存率が 91.5%であったのに対して、衛星結節が認められた pN0 の患者では 37.0%であったことが示された ($P<0.0001$)⁷⁵。

神経周囲浸潤 (PNI)

PNI が認められると予後が有意に不良となることが数件の研究で実証されている^{71-73,109}。例えば、単一施設で大腸腫瘍を切除した順次登録患者 269 人を対象としたレトロスペクティブ解析が 1 件あり、PNI が認められない患者では、神経構造の近くまで腫瘍が浸潤した患者と比べて 5 年生存率が 4 倍高いことが報告されている⁷²。Stage II の直腸癌患者を対象とした多変量解析によると、PNI を認める患者では、5 年 DFS が PNI を認めない患者と比べて有意に不良なことが示された (29% vs 82% ; $P=0.0005$)⁷³。同様の結果が Stage III の患者でも認められている⁷¹。このため、PNI は全身再発の危険因子の一つとされている。

大腸癌におけるビタミン D の役割

プロスペクティブ研究により、ビタミン D の欠乏が大腸癌の発生に関わっていて、ビタミン D の補充によって大腸癌のリスクが低下する可能性のあることが示唆されている¹¹⁰⁻¹¹³。また、数件のプロスペクティブ研究により、ビタミン D の血中濃度の低値と大腸癌患者における死亡率の上昇との間に関連性が指摘されている¹¹⁴⁻¹¹⁶。実際に、計 2,330 例の大腸癌患者を含む 5 件の研究を対象とした系統的レビューとメタアナリシスにおいて、ビタミン D 濃度のカテゴリーが最高および最低の両患者群で転帰を比較したところ、ビタミン D 濃度の高い患者群の方が OS (HR、0.71 ; 95%CI、0.55-0.91) および疾患特異的死亡率 (HR、0.65 ; 95%CI、0.49-0.86) が良好であった¹¹⁷。さらに、Stage IV の大腸癌患者 515 人を対象とした研究では、82%がビタミン D 不足 (30 ng/mL 未満) で、50%がビタミン D 欠乏症 (20 ng/mL 未満) であることが明らかにされた¹¹⁸。しかしながら、ビタミン D の補充によって患者の転帰が改善するかどうかを評価した研究はまだ実施されていない。最近の報告において Institute of Medicine は、ビタミン D の役割を裏づけるデータからは骨の健全性に関する役割についてしか結論は得られず、癌やその他の疾患については決定的な情報ないと結論している¹¹⁹。この報告とレベル 1 のエビデンスが存在しないことを考慮して、現時点で当委員会は、大腸癌患者に対するビタミン D 欠乏症のルーチンなスクリーニングおよびビタミン D 補充を推奨していない。

小腸および虫垂の腺癌

小腸または虫垂の腺癌はまれであり、これらを対象とする NCCN ガイドラインは作成されてない。限局性の小腸腺癌は外科的切除によって治療され

るが、局所または遠隔再発が多く、至適な周術期治療は不明である¹²⁰。主にレトロスペクティブな報告であるが、周術期化学療法を単独または放射線療法と併用する周術期化学療法が検討されている¹²¹⁻¹²⁶。十二指腸または膵腺癌患者を含む第 II 相試験 1 件では、術前補助化学放射線療法が検討された¹²⁷。十二指腸に腫瘍を有する患者 5 例中 4 例が切除可能となった。他の小規模なプロスペクティブ研究でも、十二指腸または膵腺癌患者を対象として術前補助化学療法が評価された¹²⁸。十二指腸癌患者 4 例すべてが治癒的切除を受け、病理学的完全奏効が得られた。

小腸または虫垂の進行腺癌に対する治療法に関するデータも、ほとんどがレトロスペクティブ報告によるものである^{129,130}。プロスペクティブ研究としては小規模な第 II 相試験が 1 件あり、小腸およびファーター膨大部の進行腺癌の治療法としてカペシタビン/オキサリプラチン (CapeOx) が評価された¹³¹。全奏効率 (主要エンドポイント) は 50%で、10%の被験者で完全寛解が得られた。他の小規模な第 II 相試験でも、進行小腸癌の一次治療として FOLFOX (5-FU 持続静注/LV/オキサリプラチン) の有効性が評価され、同程度の奏効率 (48.5%) が認められた¹³²。これらの CapeOx および FOLFOX による奏効率は、他の小規模な第 II 相試験で転移のある小腸腺癌患者を対象として 5-FU/ドキシソルビン/マイトマイシン C を評価した際に認められた奏効率 18%よりもはるかに高かった¹³³。

虫垂腺癌に対する治療に関するデータもかなり限られている。ほとんどの患者が全身または腹腔内療法との併用で減量手術を受ける (腹腔内療法については、後述の「腹膜播種」でさらに考察している)。症例集積研究では、進行虫垂腺癌患者における全身併用化学療法では、

進行大腸癌の場合と同程度の奏効率が得られることが示されている¹³⁴⁻¹³⁶。NCCN Outcomes Database を用いた最近の解析では、フルオロピリミジン系薬剤をベースとする治療法が NCCN 加盟施設で最も多く用いられていることが明らかになった¹³⁷。最良効果が記録された患者 99 例における奏効率は 39% であり、PFS の中央値は 1.2 年であった。

当委員会は、高レベルのデータが欠けていることを認識した上で、小腸または虫垂の腺癌については、NCCN 結腸癌ガイドラインに従って全身化学療法により治療することを推奨する。

遠隔転移のない結腸癌の臨床像と治療

悪性ポリープの精査と管理

悪性ポリープは粘膜筋板を貫通して粘膜下層に浸潤した癌を有するポリープ (pT1) として定義される。これとは逆に、上皮内 (粘膜) 癌 (pTis) に分類されるポリープは粘膜下層に浸潤しておらず、そのため所属リンパ節への転移能はないと考えられる⁶³。当委員会は、大腸内視鏡検査時に、または外科医が必要と判断する場合はポリープ切除術の 2 週間以内にポリープの部位をマークするように推奨している。

内視鏡的に切除された腺腫性ポリープまたは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¹³⁸。有茎性または無茎性ポリープ (腺腫) 内に浸潤癌を有する患者では、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^{139,140}。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、当委員会は、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に対し

ては、経過観察に加えて、結腸切除を選択肢に含めている。この選択肢を含めた理由は、文献によると無茎性ポリープでは、再発、死亡および血行性転移を含む有害な転帰の発生率が有茎性ポリープと比較して有意に高くなると考えられるためである。この発生率の増加については、内視鏡的切除では切除断端が陽性となる可能性が高いことが原因である可能性が高い¹⁴¹⁻¹⁴³。

ポリープが分割切除標本である場合、切除断端の評価が不可能な場合、または標本に予後不良の病理組織学的所見が認められる場合には、リンパ節の一塊 (en bloc) 切除を伴う結腸切除が推奨される^{138,144,145}。腹腔鏡手術は選択肢の一つである¹⁴⁶。悪性ポリープの不良な組織病理学的特徴としては、Grade 3 または 4、脈管侵襲、切除断端陽性などがある^{147,148}。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^{138,149-151}。

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を受け、続いて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¹⁵²。補助化学療法は、Stage I には推奨されない。

遠隔転移のない浸潤性結腸癌の精査と管理

切除が適切な浸潤性結腸癌の患者には、病理組織レビュー、全大腸内視鏡検査、血算、生化学検査、癌胎児性抗原 (CEA) 測定、ベースラインの胸部/腹部/骨盤 CT など、進行度分類のための完全な精査が必要である¹⁵³。CT では静注または経口の造影剤を併用すべきであり、腹部および骨盤 CT では不十分な場合と静注造影剤を用いた CT が禁忌である場合には、MRI 用造影

剤を使用する腹部/骨盤 MRI と造影剤を使用しない単純胸部 CT を検討すべきである。当委員会のコンセンサスでは、PET/CT にベースライン時のルーチンな術前検査としての適応はない。実際、PET/CT は造影剤とマルチスライスを用いずに施行されるのが通常であるため、これを行っても依然として造影 CT を施行する必要がある。しかしながら、CT または MRI で疑わしいと考えられるものの転移とは断定できない異常が認められた場合は、その異常の詳細な画像を得ることで管理方法が変更される見込みが高ければ、PET/CT を検討してもよい。1cm 未満の病変は通常、PET/CT の検出レベルを下回るため、PET/CT による評価の適応ではない。

閉塞を起こしている切除可能な結腸癌に対しては、所属リンパ節の一塊 (en bloc) 切除を伴う一期的結腸切除術、ストーマ造設を伴う腫瘍切除、ストーマ造設またはステント留置 (選択された症例のみ) とその後の結腸切除が選択肢となる。ステントは一般に、ステントによる口側結腸の減圧が可能で、その後一期的吻合を伴う待機的結腸切除術が施行できる病変の症例にのみ使用される¹⁵⁴。癌が局所的に切除不能であるか、身体的に手術不能な患者の場合には、可能であれば病変を切除可能な状態にするための化学療法が推奨される。

外科的管理法

遠隔転移のない切除可能な結腸癌に対して望ましい外科的手技は、所属リンパ節の一塊 (en bloc) 切除を伴う結腸切除である^{155,156}。結腸切除の範囲は腫瘍の占居部位に基づくべきであり、所属リンパ節を含む腸管と動脈のアーケードを切除する。腫瘍の栄養血管の根部にある他のリンパ節 (すなわち、apical リンパ節) と切除範囲外の転移が疑

われるリンパ節なども生検するか、可能であれば切除すべきである。切除を治癒的とみなすには完全切除でなければならず、転移陽性リンパ節が遺残する場合は不完全 (R2) 切除となる^{6,157}。

最近、結腸切除の質に注目が集まっている¹⁵⁸。レトロスペクティブな観察研究で、結腸間膜面での手術の方が固有筋層面での手術よりも OS で優れている可能性が明らかにされた¹⁵⁹。日本およびドイツの熟練外科医による切除手技を比較した最近の研究では、結腸間膜の完全切除 (complete mesocolic excision) および中枢血管の結紮の方が日本の D3 手術よりも腸間膜およびリンパ節の切除量が多くなることが示された¹⁶⁰。転帰の差については報告されていない。

腹腔鏡下結腸切除術

腹腔鏡下結腸切除術は、結腸癌の外科的管理法の選択肢の一つである¹⁶¹⁻¹⁶⁴。ヨーロッパの小規模なランダム化試験 (Barcelona 試験) では、腹腔鏡的アプローチが生存率のわずかな上昇、回復期間の有意な短縮、入院期間の短縮につながったようであった¹⁶⁵。最近実施された類似の大規模研究である結腸癌患者 1,248 例の研究 (COLOR 試験) では、従来の開腹法と腹腔鏡補助下手術による根治手術がランダムに割り付けられた患者において、開腹結腸切除の 3 年 DFS が有意差ではないものの絶対差で 2.0%勝っていた¹⁶⁶。腹腔鏡的アプローチの非劣性は研究の限界により確立できなかった¹⁶⁶。大腸癌患者 794 人を対象とした CLASSICC 研究では、これら外科的アプローチ間で、3 年時点での OS、DFS および局所再発率に統計学的有意差は認められなかった¹⁶⁷。CLASICC 研究の参加者を長期追跡したところ、中央値で 62.9 ヶ月にわたって転帰の群間差が認められない状態が持続した¹⁶⁸。

治癒可能な結腸癌に対して開腹結腸切除と腹腔鏡補助下結腸切除にランダムに割り付けた結腸癌患者 872 人を対象とした別の試験（COST 研究）では、中央値 7 年の追跡で、同程度の 5 年再発率と 5 年 OS 率が観察された^{169,170}。オーストラリアとニュージーランドで実施された同様のランダム化比較試験でも、疾患の転帰に差が認められなかった¹⁷¹。加えて、最近の数件のメタアナリシスの結果によると、2 つの外科的アプローチでは、結腸癌の局所再発と生存に関してほぼ同じ長期成績が得られるという結論が裏づけられている¹⁷²⁻¹⁷⁷。一方、結腸癌の治療法として開腹結腸切除を腹腔鏡補助下手術と比較した複数のランダム化研究から得られた結論に対して、これと交絡しうる要因が報告されている^{178,179}。

短期治療成績（例えば、開腹移行率、採取リンパ節数、合併症数）を症例数に基づいて評価した COLOR 試験のサブ解析では、症例数が多い病院の腹腔鏡手術の治療成績が統計学的に有意に良好であることが示された¹⁸⁰。

ここ数年間で、周術期のケアが改善されてきており、平均入院期間は短縮し、術後合併症の発生率も低下している¹⁸¹。そのため、多施設共同ランダム化比較試験である EnROL 試験では、強化された回復プログラムを採用した上で従来の結腸切除と腹腔鏡下結腸切除が比較された¹⁸²。転帰は両群とも同等であったが、入院期間の中央値のみ例外で、腹腔鏡下結腸切除群の方が有意に短かった（5 日 vs 7 日； $P=0.033$ ）。

当委員会は、腹腔鏡補助下結腸切除は、本術式の経験を積んだ外科医によってのみ考慮されるべきことを推奨している。徹底的な腹部探索がこの手技に必要である。現時点で、腹腔鏡補助下結腸切除のルーチンの施

行は、急性の腸閉塞または腸管穿孔、周辺組織浸潤が明らかな腫瘍（すなわち、T4）には推奨されない。高度な腹腔内癒着のリスクが高い患者には腹腔鏡補助下法を行うべきではなく、腹腔鏡による探索で高度な癒着が明らかとなった場合は開腹に移行すべきである^{146,183,184}。

切除可能結腸癌の補助化学療法

結腸癌切除例に対する補助療法への関心はかなり高い¹⁸⁵。遠隔転移のない結腸癌切除例に対する補助療法の選択は、以下のように進行度に応じて異なる：

- Stage I の患者には補助療法は不要である。
- 低リスクの Stage II の患者では、臨床試験に参加させるか、補助療法は行わずに経過観察を続けるか、カペシタビンまたは 5-FU/ロイコボリン（LV）を考慮することができる。MOSAIC 試験の結果¹⁸⁶⁻¹⁸⁹のほか、オキサリプラチンベースの化学療法で考えられる長期的な後遺症に基づいて、当委員会は高リスクの特徴を認めない Stage II 症例に対する補助療法の選択肢として FOLFOX（5-FU 持続静注/LV/オキサリプラチン）は適切ではないと考えている。
- T4（Stage IIB/IIIC）；不良な組織学的分化度（MSI が高度な癌 [MSI-H] を除く）；脈管侵襲；PNI；腸閉塞；限局性の穿孔を伴う病変または切除断端が腫瘍と近接、不確定または陽性の病変；採取リンパ節数が不十分（12 個未満）など、予後不良な特徴を有する場合と定義される高リスクの Stage II の患者には、5-FU/LV、カペシタビン、FOLFOX、カペシタビン/オキサリプラチン（CapeOx）、または 5-FU 急速静注/LV/オキサリプラチン（FLOX）による補助化学療法を考慮することができる^{68,190}。このよう

な患者では、補助療法なしでの経過観察も選択肢となる。Stage II 患者での補助療法の決定に関係する因子については、以下でより詳細に考察する。

- Stage III の患者については、当委員会は初回の外科治療後に 6 ヶ月間の補助化学療法を施行することを推奨している¹⁹¹。治療法の選択肢は、FOLFOX^{186-189,192} または CapeOx^{193,194}（いずれもカテゴリー1 で望ましい）；FLOX（カテゴリー1）¹⁹⁵；あるいはオキサリプラチン療法の適応がないと考えられる患者にはカペシタビン単剤¹⁹⁶または5-FU/LV¹⁹⁷⁻²⁰⁰。

当委員会は、遠隔転移のない結腸癌に対する補助療法としてベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブまたはイリノテカンを臨床試験以外では使用しないように推奨している。National Cancer Data Base の Stage III または高リスクの Stage II の患者では、本ガイドラインに準拠した治療を受けた場合、本ガイドラインに準拠しない治療を受けた場合よりも生存期間が長いことが最近明らかになった²⁰¹。

補助化学療法の臨床試験で使用されるエンドポイント

Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) 共同研究グループは、結腸癌を対象とした補助化学療法に対する様々なエンドポイントの妥当性を評価している。ACCENT グループが実施した結腸癌補助療法のランダム化試験 18 件に参加した 20,898 例のデータを個別に解析した結果によると、結腸癌に対する補助療法として 5-FU ベースの化学療法を施行する臨床試験では 2 年および 3 年間の追跡後の DFS が適切なエンドポイントであることが示唆された^{202,203}。この解析は更新され、再発のほとんどが術後 2 年以内に起こり、5 年後の再発率は年 1.5%未満、8 年後は年 0.5%未満であることが示された²⁰⁴。しかし、つい最近得られた最新データでは、再発後の生存期間が現代的な併用療法で見られる現在の再発後の生存期間（2 年）に一致するまで延長すると仮定す

ると、2 年または 3 年 DFS 率と 5 年 OS 率の間の関連性は弱まること、および OS で補助療法の効果を評価するには現時点では 5 年を越える追跡が必要と考えられることが示唆された²⁰⁵。この結果については、6 件の試験で併用療法を受けた患者 12,676 例のデータを用いた ACCENT グループによる新たな解析でも確認された²⁰⁶。この研究によると、Stage III の患者では 2 年および 3 年 DFS 率と 5 年および 6 年 OS 率との間に相関性が認められたが、Stage II の患者では認められなかったことが示された。すべての患者を併せた場合、DFS と OS との相関性は 6 年の追跡で最大となったことから、結腸癌に対する現代的な補助療法の試験において十分な OS の評価を行うためには、少なくとも 6 年以上の追跡が必要であると示唆される²⁰⁶。

Stage II における補助化学療法

Stage II 結腸癌に対する補助化学療法の影響が、数件の臨床試験および実臨床に基づく研究で扱われている。Stage II または Stage III の結腸癌患者が手術単独か手術＋術後 5-FU/LV 補助療法にランダムに割り付けられた 5 件の試験のメタアナリシスから、ほとんどの補助療法の利益は Stage III 患者にあったことが示された^{197,207}。同様に、7 件のランダム化試験の統合データの解析から、結腸癌の切除と 5-FU ベースの補助療法を受けた患者の OS は、化学療法を受けなかった患者と比較した場合、化学療法の追加により Stage III のサブセットでは統計学的に有意に増加したが、Stage II のサブセットでは増加しなかった²⁰⁸。これらの結果から、補助療法の利益はリンパ節の状態から高リスクである患者で大きくなることが示唆された。他の試験のほとんどの結果とは対照的に、QUASAR 試験では、5-FU/LV で治療された Stage II の患者に、補助療法を受けなかった患者と比較してわずかではあるが統計学的に有意な生存の利益が示されている（2 年時点での再発の相対リスク：0.71；95%CI、0.54-

0.92 ; $P=0.01$)²⁰⁹。ただし、この試験では約 64%の患者で採取リンパ節数が 12 未満であったことから、実際には、リスクがより高い病変を有し、補助療法が有益となる可能性の高い患者が選択された可能性がある²¹⁰。

手術単独を対照として 1988～2010 年に実施された 12 件のランダム化比較試験を対象とした最近のメタアナリシスにより、Stage II の結腸癌患者では補助療法の追加が有意に有益となることが明らかにされた²¹¹。5 年 OS の HR は 0.81 (95%CI, 0.71-0.91)、5 年 DFS の HR は 0.86 (95%CI, 0.75-0.98) であった。この解析で対象とされた試験では様々な化学療法レジメンが用いられていたが、その多くは現在、この状況での使用が推奨されていない。この解析には別の限界として、試験間での外科的な品質管理の欠如と出版バイアスの可能性がある。さらに、報告された転帰の差はわずかであった。

これらの臨床試験の結果は、地域の集団から得られたデータから裏づけられている。SEER のデータベースを用いて、補助化学療法の有無で Stage II の治療成績を解析した結果、2 群間で 5 年 OS 率（それぞれ 78% vs 75%）に統計学的有意差はなく、補助療法を受けた患者を未治療患者と比較した場合の生存のハザード比は 0.91 (95%CI, 0.77-1.09) であった²¹²。注目すべきことに、SEER Medicare データベースから抽出された 24,000 人を越える Stage II 結腸癌患者を対象としたより最近の解析によると、予後不良因子を 1 つ以上有する Stage II の患者でさえ、補助化学療法を施行しても、5 年時点で経過観察を上回る生存率の改善は認められなかった (HR, 1.03 ; 95%CI, 0.94-1.13)²¹³。この研究では 65 歳以上の患者だけに対象が限定されており、オキサリプラチンベースの治療を施行するまである程度の期間があったが²¹⁴、Stage II の患者における補助化学療法の施行に関する意思決定の過程で検討するデータとしては、やはり重要である。

Stage II の結腸癌患者に対する補助療法におけるオキサリプラチンの有益性についても検討されている。MOSAIC 試験で最近実施された探索的な事後解析の結果によると、Stage II の結腸癌患者に対する FOLFOX に、追跡 6 年で 5-FU/LV を有意に上回る DFS の向上は認められなかった (HR, 0.84 ; 95%CI, 0.62-1.14 ; $P=0.258$)²¹⁵。さらに、FOLFOX による治療を受けた高リスクの Stage II 患者（次の特徴を 1 つでも認める患者：T4；腫瘍穿孔；腸閉塞；低分化腫瘍；静脈浸潤；検索リンパ節が 10 個未満）でも、5-FU 持続静注/LV と比較して DFS の改善はみられなかった (HR, 0.72 ; 95%CI, 0.50-1.02 ; $P=0.063$)。さらに、Stage II の集団全体でも、高リスクの特徴を有する Stage II の集団でも、OS の改善は認められなかった。Stage II および Stage III の患者を対象として FLOX と 5-FU/LV を比較した C-07 試験でも、同様の結果が得られている²¹⁶。

Stage II への補助療法の使用に関する意思決定には、患者による選択を中心として、患者毎に個別化された患者/医師の話し合いを組み入れ、患者個々の病態の特徴とその予後、治療の有効性と随伴しうる毒性に関するエビデンスの説明を含めるべきである^{190,217}。経過観察と臨床試験への参加も検討すべき選択肢である。平均的リスクの Stage II の結腸癌患者は非常に予後良好であるため、補助療法が有益となる可能性は少ない。一方で、高リスクの特徴を示す患者では、補助化学療法による有益性がかかなり高いと従来から考えられていた。しかしながら、現在の高リスク Stage II 結腸癌の定義は、高リスクの特徴を有する患者の多くが再発しないのに対して、平均的リスクと考えられる患者でも一部に再発がみられるという点で、明らかに不十分である²¹⁸。さらに、高リスクの Stage II 患者について、補助化学療法の有益性を予測する特徴を明らかにしたデータはなく、リスクの特徴や化学療法の選択に関連するデータ

も得られていない。以上より当 NCCN 委員会は、2004 年の ASCO 委員会の結論を支持し、Stage III 患者における補助療法の相対的な有益性をもって、Stage II 患者（特に高リスクの特徴を有する患者）に対する有益性を示唆した間接的なエビデンスとすることは妥当であると考えている¹⁹⁰。

Stage II または Stage III における補助療法の決定に影響を及ぼす別の情報（MSI、多遺伝子解析、患者年齢の影響）について、以下に考察する。

マイクロサテライト不安定性

Stage II の患者への補助化学療法の施行に関する意思決定の過程で検討すべき重要な情報として MSI がある。Stage II の患者において MSI の存在は、転帰良好のマーカであるとともに、フルオロピリミジン系薬剤単独での補助化学療法で得られる利益を低下させる（有害な影響となりうる）予測因子であるというエビデンスが得られている^{219,220}。MMR 遺伝子の突然変異、またはこれらの遺伝子の修飾（例えばメチル化）により、MMR 蛋白の欠乏や MSI につながる可能性がある（前述の「リスク評価」を参照のこと）²²¹。

MMR 遺伝子の MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 のほか、EpCAM における生殖細胞系突然変異がリンチ症候群の個人に確認されており、2~4%の結腸癌症例の原因となっている^{12,13,15,16}。体細胞における MMR の欠損は大腸癌の約 19%に発生することが報告されている一方で²²²、他にも MLH1 遺伝子の不活化に関連する MLH1 遺伝子プロモーターの体細胞レベルの高メチル化が 52% も多くの結腸腫瘍で報告されている²²³。MSI を示す腫瘍は、検査マーカーの不安定性の程度によって MSI-H または低 MSI（MSI-L）のいずれかに分類されるが、この特徴がみられない腫瘍はマイクロサテライト安定（MSS）に分類される²²⁴。MMR 欠損状態（dMMR）と判定された患者は MSI-H 状態の患者集団と生物学的に同等である。

PETACC-3 試験から得られたデータでは、MSI-H と判定される腫瘍標本は Stage III より Stage II で多くみられることが明らかにされた（22% vs 12% ; $P < 0.0001$ ）²²⁵。別の大規模研究では、Stage IV で MSI-H と判定された腫瘍の割合はわずか 3.5%であった²²⁶。以上の結果から、MSI-H（すなわち dMMR）の腫瘍は転移を起こす可能性が低いことが示唆される。実際に Stage II の患者では、MMR 蛋白の発現低下と MSI-H 状態が比較的良好な転帰を示す予後マーカーであるという実質的なエビデンスが得られている^{219,220,227}。対照的に、転帰に対する dMMR の好ましい影響は、Stage III の患者ではより限定的になるとみなされており、原発部位により異なる可能性がある²²⁸。

上記の研究の一部では、MMR 蛋白の発現欠乏または MSI-H 状態が Stage II の患者におけるフルオロピリミジン系薬剤単独による補助療法の有益性の低下（有害な影響となりうる）を予測するマーカーとなる場合があることも示されている^{219,220}。腫瘍の MSI の状態に従って評価した Stage II および Stage III の患者を長期間追跡したレトロスペクティブ研究では、MSI-L または MSS の特徴を示す患者では 5-FU 補助療法によって転帰が改善されたことが示された。しかしながら、MSI-H の腫瘍を有する患者では、術後の 5-FU から統計学的に有意な利益が得られず、逆に手術のみを受けた患者より 5 年生存率が低いことが示された²¹⁹。同様に、複数の補助療法試験で得られた統合データを用いた Sargent らによる別のレトロスペクティブ研究²²⁰の結果によると、dMMR の腫瘍に対する 5-FU による補助化学療法は Stage II の患者には有害であるが、Stage III の患者ではそうではないと考えられた。

しかしながら、Sargent らの研究結果 [Sargent, 2010 #278] とは対照的に、QUASAR 研究による Stage II の大腸癌患者 1,913 人（半数が補助化学療法を受けた）を対象とした最近の研究では、dMMR は予後因子（dMMR 腫瘍での再発率が 11%であるのに対し、MMR が正常な腫瘍では 26%）となるが、化学療法による利益または有害な影響を予測する因子ではないことが示された²¹⁰。

CALGB 9581 および 89803 試験の被験者を対象とした最近の研究でも、同様の結果が得られている²²⁹。Stage II の結腸癌患者では、MMR の状態は予後因子であったが、補助療法（イリノテカン+5-FU 急速静注/LV [IFL レジメン]）の有益性や有害性を予測する因子ではなかった。

Stage II で MSI-H の腫瘍を有する患者は予後良好である一方、5-FU による補助療法が有益とならないことから、当委員会は、Stage II の患者では MMR 検査を考慮するよう推奨している。なお、MSI-H の腫瘍を有する Stage II の患者では、組織型が低分化型であることは高リスクの特徴とはみなされない。さらに、70 歳以下で大腸癌と診断されたすべての患者に加えて、70 歳を超えてから診断されたが、Bethesda ガイドラインの基準を満たす患者では、リンチ症候群の可能性を評価するため、MMR 検査を施行すべきである。

多遺伝子解析

Stage II または Stage III の結腸癌患者の補助療法に関する意思決定において予後予測の面で有用となる情報を得ることを目標として、多遺伝子解析法がいくつか開発されている²¹⁸。

結腸癌用アッセイ Oncotype DX (Genomic Health 社) では、再発の可能性を低、中、高の 3 段階に分ける予後因子として、7 つの再発リスク遺伝子と 5 つの参照遺伝子の発現量を定量化する²³⁰。QUASAR 試験²³¹ および National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) の C-07 試験²³² で実施された Stage II および Stage III の結腸癌患者を対象とした臨床での妥当性検証によると、Stage II および Stage III の結腸癌では、再発スコアにより、再発、DFS および OS を予測できるが、補助療法の有益性は予測できないことが示された。低、中、高の各再発リスク群における 3 年再発率は、それぞれ 12%、18%、22%であった²³¹。多変量解析では、Stage II および Stage III のどちらにおいても、TNM 分類、MMR の状態、腫瘍の悪性度および評価リンパ節数とは無関係に、この再発スコアが再発率と相関することが示された。結腸癌用

アッセイ Oncotype DX を用いた再発スコアと CALGB 9581 試験の患者 (Stage II) における再発リスクとの相関関係をプロスペクティブに検討した最近の研究でも、同様の結果が認められた²³³。NSABP C-07 試験の被験者を対象として同アッセイの臨床的妥当性をプロスペクティブに検証した別の研究では、アッセイによる結果が再発、DFS および OS と相関することが明らかにされた²³⁴。この研究では、再発スコアが高い患者はオキサリプラチンからより大きな絶対的利益が得られる可能性があることを示すエビデンスもある程度得られたが、再発スコアによりオキサリプラチンによる治療が有益となる患者とそうでない患者を同定できるわけではないという点で、再発スコアはオキサリプラチンの有効性を予測する因子ではないと著者らは指摘している。

ColoPrint (Agendia 社) では、再発リスクを低と高の 2 段階に分ける予後因子として、18 個の遺伝子の発現量を定量化する²³⁵。Stage I~III の大腸癌患者 206 例の集団における 5 年無再発生存率は、低リスク患者と高リスク患者で、それぞれ 87.6% (95%CI, 81.5%-93.7%) と 67.2% (95%CI, 55.4%-79.0%) であった。特に Stage II の患者では、高リスク群と低リスク群とでの再発の HR が 3.34 (P=0.017) であった²³⁵。このアッセイについては、Stage II の患者 320 例の併合解析において、更なる妥当性の検証が行われており、うち 227 例は T3/MSS のサブセットとして評価された²³⁶。この T3/MSS のサブセットで高リスクおよび低リスクに分類された患者群の 3 年無再発生存率は、それぞれ 91% (86%-96%) および 73% (63%-83%) であった (P=0.002)²³⁶。結腸癌用アッセイ Oncotype DX と同様、ColoPrint によって判定された再発リスクは、T 分類、腫瘍穿孔、評価リンパ節数、腫瘍の悪性度といった他の危険因子とは独立している。このアッセイについては、Stage II の結腸癌患者を対象としたプロスペクティブ研究にて、3 年再発率を予測する能力について更なる妥当性の検証が続けられている²³⁷。

ColDx (Almac 社) は、再発リスクの高い Stage II 結腸癌患者を同定することを目的とした、634 のプローブを用いるマイクロアレイベースの多遺伝子解析アッセイである²³⁸。144 検体で構成される独立した妥当性検証用の検体セットにおいて、高リスク患者の同定に用いる HR は、再発で 2.53 (95%CI, 1.54-4.15 ; P<0.001)、癌関連死亡で 2.21 (95%CI, 1.22-3.97 ; P=0.0084) であった。本項に記載されている他のアッセイと同様、ColDx によって判定された再発リスクは他の危険因子と独立している。

要約すると、これらのアッセイから得られる情報は、再発リスクについて他の危険因子よりも精度が高いが、それ以上の価値については、当委員会は疑問視している。さらに、現時点で利用可能な多遺伝子解析アッセイのいずれについても、化学療法が有益となる可能性を予測するという点での価値を示したエビデンスは得られていない。当委員会は、補助療法に関する意思決定を目的とした多遺伝子解析アッセイの利用を推奨するには、現状ではデータが不十分であると考えている。

高齢患者における補助化学療法

補助化学療法の施行率は患者の年齢とともに低下する²³⁹。臨床試験の被験者に占める高齢患者の割合が低いことから、高齢患者における化学療法の安全性および有効性については、未解明の問題に答えを得ることが困難となっている。そうした問題について検討したデータのレビューが行われている^{240,242}。複数の集団研究により、高齢患者でも補助療法が有益となることが明らかにされている。リンク付けされた SEER-Medicare Databases から抽出された 7,263 例のレトロスペクティブ解析では、65 歳以上の Stage III の患者に 5-FU/LV を使用することによる生存率の改善が明らかにされた (HR, 0.70 ; P<0.001)²⁴³。SEER-Medicare Databases と NCCN Outcomes Database を含む 4

つのデータベースから抽出された 2004~2007 年に Stage III の結腸癌と診断された 75 歳以上の患者 5,489 例を対象とした別の解析では、この集団に補助化学療法を施行することによる生存率の改善が示された (HR, 0.60 ; 95%CI, 0.53-0.68)²³⁹。この研究では、これらの Stage III の高齢患者で補助療法にオキサリプラチンを追加することの有益性についても別途検討がなされたが、その有益性は小さく、有意差は認められなかった。ACCENT データベースの約 12,000 例を対象とした解析でも、70 歳以上の患者に対する補助療法ではフルオロピリミジン系薬剤にオキサリプラチンを追加することの有益性は低いことが明らかになった²⁴⁴。

主要な補助療法の試験をまとめたサブセット解析でも、高齢患者にオキサリプラチンを追加しても有益でないという結果が示された。NSABP C-07 試験のサブセット解析では、70 歳以上の Stage II または Stage III の結腸癌患者 (n=396) において 5-FU/LV にオキサリプラチンを追加しても生存率の改善は得られず、逆に生存期間が短縮される傾向が認められた (HR, 1.18 ; 95%CI, 0.86-1.62)²¹⁶。同様に、MOSAIC 試験のサブセット解析でも、70~75 歳の Stage II または Stage III の結腸癌患者 315 例において、オキサリプラチンの追加による有益性は認められなかった (OS で見た HR, 1.10 ; 95%CI, 0.73-1.65)²¹⁵。

以上より、補助療法としての 5-FU/LV の有益性および毒性は、高齢患者と若年患者で同程度であると考えられる。しかしながら、当委員会は、Stage II または Stage III の結腸癌では、70 歳以上の患者において 5-FU/LV にオキサリプラチンを追加することの有益性は証明されていないことを警告する。

補助療法の施行時期

15,000 人以上の患者を含む 10 件の研究を対象とした最近の系統的レビューとそのメタアナリシスでは、切除後に補助療法を施行する時期による影響につ

いて検討された²⁴⁵。その解析では、化学療法の4週間の遅れが14%のOSの低下につながることを示され、患者が医学的に治療可能な状態になり次第、補助療法を開始すべきであることが示唆された。これら結果は他の同様な解析でも一貫して認められている。しかしながら、この種の解析には併存症などの交絡因子によるバイアスがかかっているとの批判もあり、化学療法開始までの遅れが大きい患者ほど、多くの併存症を抱えている可能性が高い²⁴⁶。

ロイコボリンの不足

米国では最近LVが不足している。このような状況下で管理指針となる特定のデータはなく、提案されている戦略はすべて経験的なものである。当委員会は、このロイコボリン不足に伴う問題の軽減に役立つ可能性がある選択肢をいくつか提案している。ひとつは、欧州で一般に使用されているレボロイコボリンの使用である。レボロイコボリン用量200mg/m²が標準的なLV用量400mg/m²に相当する。別の選択肢としては、医院または病院が全患者に対してすべて低用量LVを使用するというもので、諸研究を基にすれば、低用量でも有効性は高用量と変わらない可能性がある。当委員会は考えている。QUASAR研究では、大腸癌のR0切除後の患者に対する補助療法として5-FUの急速静注と併用した場合、175mgのLVは25mgのLVと生存率および3年再発率が同程度であったことが明らかになった²⁴⁷。別の研究では、切除不能大腸癌患者に対して高用量（500mg/m²）または低用量（20mg/m²）のLVを5-FUの急速静注と併用した場合、奏効率または生存率に差は認められなかった²⁴⁸。さらに、Mayo Clinic および North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) でも、進行大腸癌の治療で5-FUの急速静注と併用して高用量（200mg/m²）または低用量（20mg/m²）のLVを使用した場合、両群間で5-FUの用量に違いがあったものの、いずれでも治療上の差はないと判定された²⁴⁹。最後に、前述の選択肢がいずれも利用できない場合は、LVを用いない治療も妥当な選択で

ある。5-FUの治療に対してGrade II以上の毒性を認めずに認容性を示す患者では、5-FUを少量増量（10%の範囲内）することも考慮してもよい。

FOLFOX と 5-FU 持続静注/LV

ヨーロッパのMOSAIC試験では、Stage IIおよびStage III結腸癌の完全切除例2,246人を対象として、補助療法におけるFOLFOXと5-FU/LVの有効性が比較された。この最初の試験はFOLFOX4で実施されたが、大腸癌に対する補助療法に関する最近のすべての試験とNational Cancer Institute (NCI)による最新の試験ではmFOLFOX6が対照群とされており、当委員会はmFOLFOX6を補助療法および転移後の治療に好ましいFOLFOXレジメンであると考えている。追跡期間中央値3年¹⁸⁶、4年¹⁸⁷、6年^{188,189}における研究結果が報告されている。Stage IIIの5年DFSは、5-FU/LV群で58.9%、FOLFOX群で66.4%（P=0.005）であり、FOLFOXを受けたStage IIIの6年追跡時のOSは、5-FU/LVと比較して統計学的に有意に高かった（72.9% vs 68.7%；HR、0.80；95%CI、0.65-0.97；P=0.023）¹⁸⁸。Grade 3の感覚性末梢神経障害の発現率はFOLFOXで12.4%、5-FU/LV群でわずか0.2%であったが、長期安全性に関する結果から、これらのほとんどが次第に回復したことが示された。しかしながら、4年経過時に検査した患者の15.4%で神経障害（ほとんどがGrade 1）が認められたことから、オキサリプラチン誘発性の神経障害は一部の患者では完全には可逆的でない可能性が示唆された¹⁸⁸。

SEER-MedicareとNCCN Outcomes Databasesを含む5つの観察データを基に実施された最近の解析では、5-FU/LVにオキサリプラチンが追加されたことで、この集団で治療を受けたStage III結腸癌症例において生存率の改善が得られたことが示された²⁵⁰。別の集団ベース解析では、Stage III結腸癌の

Medicare 加入者集団におけるオキサリプラチンの有害性が、75 歳以上の集団も含めて妥当な範囲内であったことが示された²⁵¹。

MOSAIC 試験において FOLFOX 群の DFS および OS が高かったことに基づき、Stage III 結腸癌に対する好ましい治療としては FOLFOX (mFOLFOX6 が望ましい) が推奨される (カテゴリー1)。このレジメンの毒性については、後述の「切除不能進行・転移癌に対する化学療法」で考察している。

FLOX

第 III 相ランダム化試験 (NSABP C-07) で、Stage II と Stage III 結腸癌患者 2,407 人における FLOX と FULV (5-FU 急速静注/LV) の DFS 延長における有効性が比較された¹⁹⁵。4 年 DFS は、FLOX が 73.2%、FULV が 67.0% で、年齢およびリンパ節数で調整した場合の HR は 0.81 (95%CI、0.69-0.94 ; $P=0.005$) であり、相対リスクで 19% の低下が示された¹⁹⁵。同研究の最新の報告では、追跡期間中央値 7 年の時点でも DFS で見た FLOX の有益性が維持されていることが示された ($P=0.0017$)²¹⁶。しかしながら、2 群間で比較した場合には、OS (HR、0.88 ; 95%CI、0.76-1.03 ; $P=0.1173$) と結腸癌特異的死亡率 (HR、0.88 ; 95%CI、0.74-1.05 ; $P=0.1428$) に統計学的有意差は認められなかった。さらに、再発後の生存期間はオキサリプラチン群が有意に短かった (HR、1.20 ; 95%CI、1.00-1.43 ; $P=0.0497$)²¹⁶。

Grade 3 の神経毒性、下痢および脱水は 5-FU/LV よりも FLOX で高く²¹⁶、独立した臨床試験間で比較したところ、Grade 3/4 の下痢の発現率は FOLFOX よりも FLOX でかなり高いと考えられた。例えば、MOSAIC 試験では Grade 3/4 の下痢の割合は FOLFOX が 10.8%、5-FU 持続静注/LV が 6.6% ($P<$

0.001) であったが¹⁸⁶、NSABP C-07 試験における Grade 3/4 の下痢の割合は、FLOX が 38%、5-FU 急速静注/LV が 32% ($P=0.003$) であった¹⁹⁵。

カペシタビンと CapeOx

Stage III 結腸癌に対する補助療法としての経口カペシタビン単剤については、DFS および OS に関して HR がそれぞれ 0.87 (95%CI、0.75-1.00 ; $P<0.001$) および 0.84 (95%CI、0.69-1.01 ; $P=0.07$) であり、少なくとも 5-FU 急速静注/LV (Mayo Clinic レジメン) と同等であることが示された¹⁹⁶。この試験の最終結果が最近報告された²⁵²。追跡期間中央値 6.9 年で、70 歳以上の集団を含めたすべてのサブグループにおいて、DFS および OS の同等性が維持されていた。

Stage III 結腸癌に対する補助療法としてのカペシタビンは、オキサリプラチンとの併用 (CapeOx) でも評価されており、5-FU/LV と比較して 3 年 DFS の改善が報告されている (66.5% vs 70.9%)^{193,194}。これらのデータに基づき、本ガイドラインでは、CapeOx を Stage III の結腸癌患者に対する好ましい補助療法として、カテゴリー1に指定している。

推奨されないレジメン

進行度が低い結腸癌の治療として検討された他の補助療法レジメンとしては、イリノテカンを組み入れた 5-FU ベースの治療法がある。CALGB 89803 試験では、Stage III 結腸癌における IFL レジメンと 5-FU/LV 単独が比較された²⁵³。IFL 投与群では、5-FU/LV 群と比較して、OS ($P=0.74$) と DFS ($P=0.84$) のいずれも改善されなかった。しかしながら、IFL はより重度の好中球減少、好中球減少性発熱および死亡に関連した^{253,254}。同様の結果が、Stage II/III 結腸癌を対象として 5-FU 急速静注/LV と IFL レジメンを比較した最近の第 III 相ランダム化試験でも認められている²⁵⁵。また、FOLFIRI (5-FU/LV 急速静

注/イリノテカン)は補助療法として 5-FU/LV よりも優れていることは示されていない^{256,257}。このように、Stage II または Stage III 結腸癌の治療においてイリノテカンを含むレジメンの使用を支持するデータはない。

NSABP C-08 試験では、Stage II または Stage III の結腸癌患者を対象として 6 カ月の mFOLFOX6 を施行する群と 6 カ月の mFOLFOX6+ベバシズマブに 6 カ月のベバシズマブ単剤投与を追加する群が比較され、ベバシズマブを追加しても 3 年 DFS に統計学的に有意な改善はみられなかった (HR、0.89 ; 95%CI、0.76-1.04 ; $P=0.15$)²⁵⁸。追跡期間中央値 5 年の時点でも同様の結果であった²⁵⁹。同様のプロトコルによる補助療法の設定でベバシズマブを評価した第 III 相試験 (AVANT 試験) の結果でも、Stage II/III の大腸癌に対する補助療法でベバシズマブに関連した有益性は示されず、実際にはベバシズマブの追加により有害作用が増加する傾向が認められた。したがって、Stage II/III の結腸癌に対する補助療法においてベバシズマブを使用する意義はない²⁶⁰。

NCCTG Intergroup による第 III 相試験 (N0147 試験) では、Stage III の結腸癌に対する補助療法における FOLFOX へのセツキシマブの追加が評価された。*KRAS* 遺伝子が野生型か変異型かに関係なく、セツキシマブによる上乗せ効果は認められず、Grade 3/4 の有害事象の増加との関連が認められた²⁶¹。さらに、セツキシマブによる治療を受けたすべての患者で Grade 3/4 の有害事象の増加がみられた。オープンラベルのランダム化第 III 相試験である PETACC-8 試験でも、FOLFOX 単独と FOLFOX+セツキシマブが比較された²⁶²。*KRAS* 遺伝子のエクソン 2 が野生型であるサブセットの解析において、DFS は両群とも同程度であったが (HR、0.99 ; 95%CI、0.76-1.28)、有害事象 (発疹、下痢、粘膜炎、インフュージョン・リアクション) がセツキシマブ併用群で多くみられたことが明らかになった。したがって、セツキシマブについても、結腸癌に対する補助療法で使用する意義はない。

補助化学放射線療法

5-FU ベースの化学療法を同時併用する放射線療法は、固定された構造物に浸潤した T4 腫瘍を認める厳選された患者と局所再発を来した患者に考慮されることがある。放射線の照射野には、術前の X 線画像および/または手術用クリップで範囲指定された腫瘍床を含めるべきである。これらの患者には、利用可能であれば術中放射線療法 (IORT) を追加のブースト照射として考慮すべきである^{263,264}。IORT が利用できない場合は、限局した領域への 10~20 Gy の外照射療法および/または小線源治療の追加を考慮できる。これらの患者には切除可能性を高めるために術前放射線療法と 5-FU ベースの化学療法の同時併用も考慮される。放射線療法を用いるべき状況では、原体照射療法をルーチンで選択すべきである。コンピュータ画像処理を用いて放射線を腫瘍部位に集中させ、正常組織への毒性作用を潜在的に減少させる強度変調放射線療法 (IMRT)²⁶⁵ は、すでに治療を受けたことがある再発患者への再度の放射線療法といった特殊な臨床状況でのみ用いるべきである。

転移巣の管理の原則

大腸癌と診断された患者の約 50~60%が転移を起こし²⁶⁶⁻²⁶⁸、そのうちの 80~90%は切除不能な肝転移巣である^{267,269-272}。転移巣は、限局性から所属リンパ節転移陽性の大腸癌の治療後に異時性に発生することが最も多く、最も頻度の高い転移部位は肝臓である²⁷³。一方、大腸癌患者の 20~34%が同時性の肝転移を呈する^{272,274}。大腸癌の同時性肝転移は、異時性の大腸癌肝転移よりも全身転移を伴うことが多く、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 ($P=0.016$)²⁷⁵。

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、これらの患者のほとんどは肝転移が死因と推定される²⁷⁶。大腸癌で死亡した患者の剖検報告のレビューでは、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²⁷¹。さらに、肝転移の手術を受けない患者の 5 年生存率は、数件の研究で低いことが示されている^{267,277}。肝外転移の存在、3 カ所を越える転移巣の存在、12 カ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^{274,278-282}。

大腸癌転移の外科的管理

肝転移の切除手術を受けた、大腸癌患者を対象とした複数の症例対照研究によって、この集団は治癒の可能性があり、このような患者の相当数では治癒を目標にすべきであることが示されている^{267,283}。複数の報告により、肝転移切除を受けた患者の 5 年 DFS が約 20%であったことが示されており^{279,282}、最近のメタアナリシスでは 5 年生存率の中央値が 38%と報告された²⁸⁴。さらに、複数のレトロスペクティブ解析およびメタアナリシスによると、孤立性の肝転移を有する患者では、切除後の 5 年 OS 率が 71%と高くなることが示されている²⁸⁵⁻²⁸⁷。そのため、遠隔転移巣を有する大腸癌に対する肝切除の適応や潜在的適応の決定、およびそれに続く手術の選択は、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（「**切除可能性の判定**」でさらに考察している）²⁸⁸。

大腸癌の転移巣はときに肺に発生することがある²⁶⁶。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^{289,290}。高度に厳選された症例では、切除可能な肺および肝転移の合併切除が施行されている²⁹¹⁻²⁹⁴。

遠隔転移巣を有する大腸癌患者において肝外転移巣の切除を支持するエビデンスは限られている。肝病変と肝外病変の同時完全切除が施行された患者を対象とした最近のレトロスペクティブ解析では、肝外病変の切除を受けた患者における 5 年生存率は肝外病変がない患者と比べて低く、肝外病変の切除を受けた患者のほぼ全員が再発を来した^{295,296}。しかしながら、肝転移のある大腸癌患者 1,629 人を対象とした最近の国際解析では、肝外病変と肝病変の同時切除を受けた患者 171 人 (10.4%) のうち 16%が追跡期間中央値 26 カ月の時点で無病生存を維持していたことが示されており、厳選された症例（転移巣の総数が少ない患者）では同時切除が有益である可能性が示唆されている²⁹⁴。同様に最近の系統的レビューでも、慎重に選択された患者では、このアプローチが有益となる可能性があると結論された²⁹⁷。

最近のデータによると、肝のみ限定された再発肝病変に対する外科的アプローチが安全に施行可能であることが示唆されている²⁹⁸⁻³⁰²。しかしながら、あるレトロスペクティブ解析では、その後の治癒目的の手術で 5 年生存率が低くなることが示され、手術時点での肝外病変の存在は独立して予後不良に関連していた²⁹⁹。再発のために再度肝切除術を受けた患者 43 人を対象としたより最近のレトロスペクティブ解析では、5 年 OS 率および 5 年 PFS 率は、それぞれ 73%および 22%であったことが報告された²⁹⁸。合計で 7,200 例を超える 27 件の試験を対象とした最近のメタアナリシスによると、無病状態の持続期間が長かった患者、再発巣が単発性、小径または単葉性である患者、および肝外病変が認められない患者では、再度の肝切除

による有益性が大きくなることが明らかになった³⁰³。当委員会では、慎重に選択された患者には肝または肺転移に対する再切除を考慮してもよいという見解でコンセンサスが得られている³⁰⁴。

結腸癌の原発巣が切除可能で同時性転移巣も切除可能な患者では、後述の「**切除可能な同時性肝転移または肺転移**」で考察しているように、二期的または同時切除により治療可能である。切除不能な転移巣と急性閉塞を引き起こしてい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（詳細については、「**切除不能な同時性の肝転移または肺転移**」で考察している）³⁰⁵。

肝転移巣を標的とした治療法

切除可能な遠隔転移巣を有する患者に対する標準治療は外科的切除であるが、転移部位が肝臓のみであるか肝転移が主体である選択された患者においては、肝転移巣を標的とした治療法もまた、外科的切除の追加ないし代替の治療法として選択肢の 1 つとなる^{306,307}。ただし、大腸癌の転移巣の治療における切除以外の肝転移巣を標的とした治療法の役割については、議論がある。

肝動注療法

肝切除のための外科手術において、同時の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、肝動注 [HAI] 療法）は 1 つの選択肢である（カテゴリー 2B）。肝切除を受けた患者を対象にしたランダム化研究において、HAI によるフロクスウリジン+デキサメタゾンおよび LV 併用または非併用での 5-FU 静注は、肝病変のない状態での 2 年生存率で全身化学療法単独よりも優れていることが示された^{271,308}。この研究では長期生存の検出

力がなかったが、その後の追跡期間では HAI 療法を受けた群に良好な長期転帰がみられる傾向（有意ではない）が認められた^{271,309}。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有益性を示していない²⁷¹。

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²⁸³。HAI 療法に対する制限として、胆管毒性の可能性²⁷¹ 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 療法は患者をよく選択した上で本手技に関して腫瘍外科と腫瘍内科両面の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見解で当委員会はコンセンサスを得ている。

動脈を標的とした塞栓療法

経動脈的化学塞栓療法（TACE）では、肝動脈にカテーテルを挿入して、局所的に注入した化学療法薬によって血管を閉塞させる³⁰⁷。HAI によってイリノテカン含有薬剤溶出性ビーズ（DEBIRI）を送達した最近のランダム化試験において、OS の改善が報告されている（22 ヶ月 vs 15 ヶ月； $P=0.031$ ）³¹⁰。最近のメタアナリシスでは、5 件の観察研究と 1 件のランダム化試験が特定され、切除不能な肝転移巣を有する大腸癌患者に対して DEBIRI は安全かつ有効のようであるが、更なる試験が必要であると結論された³¹¹。

ドキシソルビン溶出性ビーズも研究されており、その有効性を裏づける最も強力なデータは、肝細胞癌を対象とした数件の第 II 相試験から得られている³¹²⁻³¹⁷。最近の系統的レビューでは、臨床試験の枠内で実施する場合を除いて、大腸癌の肝転移に対して TACE を推奨するに足る十分なデータは

得られていないと結論されている³¹⁸。当委員会は、大腸癌肝転移の治療法としての動脈を標的とする塞栓療法はカテゴリ3の推奨としている。

肝転移巣を標的とした放射線療法

肝転移巣を標的とした放射線療法としては、マイクロスフィアを用いた肝動脈放射線塞栓療法³¹⁹⁻³²⁷と原体（定位）照射療法³²⁸がある。

44 人の患者を対象とした最近の第 III 相ランダム化試験において、一次治療で病勢進行となり肝にのみ転移巣を有する大腸癌患者では放射線塞栓療法と化学療法を併用することで無増悪期間を延長できることが示された（2.1 カ月 vs 4.5 カ月； $P=0.03$ ）³²⁹。主要エンドポイントとされた肝病変の進行までの時間に対する効果は、さらに顕著であった（2.1 カ月 vs 5.5 カ月； $P=0.003$ ）。多施設共同第 II 相試験で実施されたイットリウム 90 ガラス放射線塞栓療法による肝転移巣の治療では、標準療法に抵抗性を示した原発巣を有する大腸癌患者において、PFS 中央値で 2.9 カ月という成績が得られた³³⁰。放射線塞栓療法による毒性は比較的弱いものの、有効性を裏づけるデータは高度に症例を選択したごく少数の試験のものに限られている^{331,332}。したがって、高度に選択された患者への動脈を標的とした治療法（放射線塞栓療法など）の採用については、現時点で得られているエビデンスが限られていること³³³、および施設毎に実施方法が異なっていることに基づき、その推奨度は現在もカテゴリ3のままとしている。

肝または肺への転移巣の数が限られるか症状のある厳選された患者（カテゴリ3 の推奨）または臨床試験の中では、転移部位に対する外照射療法が検討可能である。放射線は高度な原体的手法で照射すべきであり、外科的切除の代わりとして用いてはならない。可能性のある方法には、

三次元原体照射法および定位手術的照射法（SBRT）^{270,334,335}のほか、コンピュータ処理画像を用いて放射線を腫瘍部位に集中させ、正常組織への毒性を抑えることが可能な IMRT などがある^{265,336-339}。

腫瘍アブレーション

切除可能な転移巣に対する局所治療としては、切除が標準的なアプローチであるが、併存疾患または転移巣の位置、あるいは切除後の予定残肝容積が不十分のために切除を受けられない一部の患者は、腫瘍アブレーション療法の候補となりうる³⁴⁰。アブレーションの手法としては、ラジオ波焼灼術（RFA）、マイクロ波焼灼術、凍結療法、経皮的エタノール注入法、電気凝固法などがある。これらの手法に関するデータは極めて限られている³⁴¹⁻³⁴⁷。

数件のレトロスペクティブ研究で、肝または肺転移の治療における RFA と切除が比較されている^{286,348-351}。これらの研究のほとんどで、RFA は局所再発率と 5 年 OS 率において切除より劣ることが示されている^{348,352}。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、またはこれらの因子によるものなのかは、現在のところ不明である³⁵⁰。2010 年の ASCO による臨床エビデンスのレビューでは、RFA は大腸癌肝転移という設定で十分に研究されておらず、当時の時点ではランダム化比較試験の報告はないと判定されている³⁴⁷。ASCO の委員会は、この領域には更なる研究を進めるべき切迫したニーズがあると結論している。2012 年に実施された Cochrane Database の系統的レビューでも、また独立した別のメタアナリシスでも同様の結論が示されている^{345,346}。最近、119 人の患者を全身治療群と全身治療+RFA 群（ともに切除の併用も可とした）にランダム化した試験の結果が報告された³⁵³。OS の差は認められなかったものの、RFA 追加群において 3 年 PFS 率の改善が認められた（27.6% vs 10.6%；HR=0.63；95%CI, 0.42-0.95； $P=0.025$ ）。

当委員会は、アブレーション療法を完全切除が可能な患者における切除の代用とみなしていない。加えて、切除またはアブレーション療法（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/アブレーションとならない手術、アブレーション療法あるいは両者の併用は推奨されない。

腹膜播種

遠隔転移巣を有する大腸癌患者では約 17%に腹膜播種がみられ、腹膜が唯一の転移部位である患者も 2%存在する。腹膜転移を来した患者では、腹膜転移のない患者と比べて PFS と OS が短くなるのが一般的である³⁵⁴。腹腔/腹膜転移を来した患者での治療目標は、治癒ではなく症状緩和となる場合が大半であり、その治療法は全身療法（「切除不能進行例または転移例に対する化学療法」を参照）と緩和的手術または必要に応じてステント留置術から構成される³⁵⁵。当委員会は、結腸または直腸にステントが留置された患者にベバシズマブを使用すると、腸管穿孔のリスクが高まる可能性があるかと警告している^{356,357}。

いくつかの手術症例の集積研究とレトロスペクティブ解析において、腹腔内以外には転移巣のない腹膜播種の治療における腫瘍減量手術（すなわち腹膜剥離手術）と術中腹腔内温熱化学療法（HIPEC）の役割が検討されている³⁵⁸⁻³⁶⁵。このアプローチを検討した唯一のランダム化比較試験において、Verwaal ら³⁶⁶は 105 人の患者を標準治療群（5-FU/LV 単独または 5-FU/LV+緩和的手術）と積極的な腫瘍減量手術およびマイトマイシン C による HIPEC を受ける群にランダム化し、術後には 47 人中 33 人に 5-FU/LV が投与された。OS は標準治療群の 12.6 カ月に対して、HIPEC 群では 22.3 カ月であった（ $P=0.032$ ）。しかしながら、治療に関連した合併症の発現率が高く、HIPEC 群での死亡率は 8%であり、その大半は腸管穿

孔に関連するものであった。さらに、追跡結果が示しているように、この治療法では長期生存率の改善は得られなかったようである³⁶⁷。ここで重要な点として、この試験はオキサリプラチン、イリノテカン、分子標的薬のいずれも使用せずに実施された。これらの薬剤が使用されていたなら、OS の差ははるかに小さかった可能性がある（すなわち、対照群の転帰が大幅に改善されていたであろうと）主張する専門家も存在する³⁶⁸。

Verwaal の試験については、この他にも批判が投げかけられている³⁶⁸。その 1 つに、腫瘍減量手術/HIPEC アプローチによる有益性が大きいとみられている虫垂起源の腹膜播種患者に対象が限定されていたことがある^{358,362,369}。レトロスペクティブな多施設コホート研究では、HIPEC または腫瘍減量手術と術後早期の腹腔内化学療法による治療を施行した場合の OS の中央値について、大腸起源の腹膜播種患者で 30 カ月、虫垂起源の腹膜播種患者で 77 カ月であったと報告されている³⁶²。虫垂粘液癌を起源とする腹膜偽粘液腫の患者における OS の中央値は、発表時点で未達であった。最近実施されたレトロスペクティブな国際症例登録研究では、腫瘍減量手術と HIPEC による治療を受けた虫垂粘液癌起源の腹膜偽粘液腫の患者について、10 年および 15 年生存率がそれぞれ 63%と 59%と報告されている³⁷⁰。この研究では、HIPEC による OS の改善は認められなかったが、腫瘍減量が完全であった患者では改善が認められた。そのため、腹膜偽粘液腫の患者に対する至適な治療法は、依然として不明である³⁷¹。

HIPEC アプローチの個々の要素については、十分な研究が行われていない。実際、ラットを用いた研究では、この治療法の構成要素のうち加温は重要でない可能性が示唆されている³⁷²。またレトロスペクティブコホート研究の結果からも、熱がこの治療法の成績に影響を及ぼしていない可能性が示唆されている³⁵⁹。さらに、この治療法には合併症発現率および死亡率の有意な増加との関連が報告されている。2 件のランダム化比較試験とその他の

12 件の試験をまとめた 2006 年のメタアナリシスでは、合併症発現率は 23～44%、死亡率は 0～12%と報告されている³⁶⁵。これらのリスクについては、時間の経過とともに低下している（すなわち、最近の研究では経験豊富な施設における死亡率が 1～5%と報告されている^{363,368}）とされたが、このアプローチの有益性が確実に示されたわけではない。したがって、当委員会は現時点では、腫瘍減量手術と HIPEC による腹膜播種の治療は研究段階であるとみなし、臨床試験以外でのこのような治療の施行を支持していない。しかしながら、当委員会では、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。

切除可能性の判定

潜在的に切除可能な遠隔転移巣を有する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当委員会のコンセンサスが得られている。転移巣の切除に適した患者を決定するための基準は、十分な肝臓予備力を維持して外科切除断端陰性となるように、すべての明らかな病変の完全切除を達成する可能性である³⁷³⁻³⁷⁶。断層画像診断による容積測定にて残存肝の大きさが不十分な場合は、術後の残肝容積を増加させるために転移肝の術前門脈塞栓術が実施可能である³⁷⁷。腫瘍の大きさだけで腫瘍切除が禁忌となることはまれであることに注意すべきである。切除の可能性は、緩和の尺度に重点を置くエンドポイントとは基本的に異なる。代わりに、切除可能性のエンドポイントでは、癌の治癒という手術の有効性に焦点が当てられている³⁷⁸。これまでに不完全切除や腫瘍減量手術（R1/R2 切除）が有益であることは示されていないため、既知のすべての腫瘍の完全摘出（R0 切除）が現実的に可能でない限り、切除を実施すべきではない^{268,373}。

遠隔転移巣を有する大腸癌患者の切除可能性判定における PET/CT の役割については、後述の「同時性転移の精査と管理」で考察する。

切除可能な状態への移行

遠隔転移巣を有する大腸癌患者の大多数は切除不能病変を有する。しかしながら、重要構造物への浸潤のために退縮が得られない限り切除できない病変が肝臓のみに存在する症例では、十分な症例選択を行った上で、大腸癌の転移病変を縮小させて切除可能な状態に移行させるべく術前化学療法を検討することが多くなってきている。肝または肺の転移部位が多い患者については、化学療法単独で転移巣を根絶できる可能性が低いため、化学療法に対する反応が良好であったとしても R0 切除を達成できる見込みは少ない。このような患者については、conversion therapy が不可能な切除不能病変を有していると考えべきである。しかしながら、十分に厳選された一部の症例では、conversion therapy 用の化学療法に対する著しい効果によって、切除不能状態から切除可能な状態に移行させることが可能である³⁵²。

切除不能な患者を切除可能な状態に移行させるための治療については、この治療目標が微小転移の根絶ではなく、むしろ肉眼的転移巣の十分な縮小の実現であることから、有効とされる転移症例用の化学療法レジメンのいずれも使用可能である。ただし、イリノテカンおよびオキサリプラチンをベースとした化学療法レジメンは、それぞれ脂肪肝および肝類洞障害を引き起こす可能性があるという点に留意すべきである³⁷⁹⁻³⁸³。したがって、肝毒性の発生を抑えるため、切除可能な状態となったら可能な限り早期に手術をすることが推奨されている。以下では、conversion therapy に関する様々なレジメンを検討した試験の一部について考察する。

Pozzo らの研究において、5-FU/LV にイリノテカンを併用した化学療法により、最初は切除不能だった肝転移を有する患者のうち有意な割合 (32.5%) で肝切除を受けられるようになったことが報告された³⁷⁵。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。NCCTG により実施された第 II 相研究²⁶⁹において、切除不能な肝転移を有する患者 42 人が FOLFOX 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。別の研究では、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 1,104 人が、ほとんどの場合オキサリプラチンを含む化学療法で治療され、「奏効が良好な患者」に分類された 138 人 (12.5%) が二次的肝切除を受けた²⁷⁸。この 138 人の患者の 5 年 DFS は 22% 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% ; 24 人中 2 人が肺転移) が治療後に治癒的肝切除を受けられたことが示された³⁸⁴。この集団における OS 中央値は、42.4 カ月であった。

さらに、切除不能な患者を対象とした 2 件のランダム化臨床試験において、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^{385,386}。両試験とも、FOLFOXIRI 群における二次的な R0 切除率が高く、Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) 試験³⁸⁵では 6% vs 15% ($P=0.033$)、Gastrointestinal Committee of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) 試験³⁸⁶では 4% vs 10% ($P=0.08$) であった。GONO 試験の追跡研究では、5 年生存率は FOLFOXIRI 群で高く (15% vs 8%)、OS の中央値は 23.4 vs 16.7 カ月 ($P=0.026$) であった³⁸⁷。

より最近のランダム化臨床試験では、上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤と併用して切除不能な状態を切除可能な状態に移行させることを目的として FOLFIRI と FOLFOX が評価され、良好な成績が最近報告されている^{388,389}。例えば、CELIM 第 II 相試験では、患者を FOLFOX6 または FOLFIRI のいずれかとセツキシマブを併用する群にランダムに割り付けた³⁸⁸。レトロスペクティブ解析では、両治療群を合わせて、KRAS エクソン 2 が野生型の患者では、セツキシマブの追加により化学療法後に切除可能性が 32% から 60% に増加した ($P<0.0001$)。この試験の最終解析によると、コホート全体での OS 中央値は 35.7 カ月 (95%CI、27.2-44.2 カ月) で、群間差は認められなかった³⁹⁰。最近実施された別のランダム化比較試験では、切除不能な肝転移を有する大腸癌患者を対象として化学療法 (mFOLFOX6 または FOLFIRI) + セツキシマブの併用と化学療法単独が比較された³⁹¹。主要エンドポイントは、集学的チームによる評価に基づく切除可能な状態への移行率とされた。評価の結果、セツキシマブ併用群では 70 例中 20 例 (29%)、対照群では 68 例中 9 例 (13%) が根治的な肝切除に適格と判定された。R0 切除率は、セツキシマブ併用群で 25.7%、対照群で 7.4% であった ($P<0.01$)。さらに、両群とも手術により切除不能例と比較して生存期間が延長し、またセツキシマブ併用群の方が生存期間が長かった (セツキシマブ併用群で 46.4 vs 25.7 カ月 ; $P=0.007$ 、対照群で 36.0 vs 19.6 カ月 ; $P=0.016$)。4 件のランダム化比較試験を対象とした最近のメタアナリシスでは、腫瘍の KRAS エクソン 2 が野生型である患者においては、化学療法にセツキシマブまたはパニツムマブを追加することで奏効率、R0 切除率 (11% から 18% ; RR 1.59 ; $P=0.04$)、PFS を有意に改善できるが、OS の改善は得られないと結論された³⁹²。

腫瘍の縮小により切除可能な状態に移行可能と考えられる切除不能患者におけるベバシズマブの役割についても検討がなされている。そのデータは、ベバシズマブによりイリノテカンをベースとしたレジメンの奏効率がわずかに改善することを示唆していると考えられる^{393,394}。そのため、切除不

能病変を切除可能な状態に移行させる目的でイリノテカンベースのレジメンを選択する場合には、ベバシズマブの使用が適切な選択肢であると考えられる。一方、1,400 人の患者を対象としてベバシズマブ併用または非併用での CapeOx または FOLFOX を検討した二重盲検プラセボ対照ランダム化試験では、試験責任医師および独立審査委員会の両者が判定した奏効率または腫瘍縮小効果について、ベバシズマブの追加による絶対的な有益性は認められなかった³⁹⁵。したがって、この「切除可能な状態への移行」という状況でオキサリプラチンベースのレジメンとベバシズマブを併用することの妥当性は高くない。しかしながら、切除可能か否かを前もって知ることは不可能であることから、この状況でのオキサリプラチンベースのレジメンへのベバシズマブの併用は許容可能な選択肢である。

当初から切除不能な病変を有する患者に対して化学療法を計画する場合については、当委員会は、化学療法開始から 2 ヶ月が経過した時点で外科的再評価を計画すべきこと、引き続き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^{383,396-398}。その他の化学療法に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³⁷⁹。そのため肝毒性の発生を抑えるため、いったん切除可能な状態になれば、できるだけ早く手術を施行することが推奨される。

切除可能な転移癌に対する術前補助療法と術後補助療法

当委員会は、肝または肺切除を受けたほとんどの患者に対して、転移巣における顕微鏡的病変の根絶達成の可能性を高めるべく、合計で約 6 ヶ月にわたる周術期治療として転移巣に有効なレジメンによる全身化学療法を考慮するよう推奨している。全身療法は切除の術前、術中、術後のいずれでも施行可能であるが、周術期化学療法全体としての期間は 6 ヶ月を超える

べきではない。2012 年のメタアナリシスにより、肝転移を有する評価可能な大腸癌患者計 642 人を対象として手術単独と手術＋全身療法を比較した 3 件のランダム化臨床試験が同定された³⁹⁹。それらの統合解析では、化学療法の有益性が PFS（統合 HR＝0.75；CI 0.62-0.91； $P=0.003$ ）と DFS（統合 HR＝0.71；CI 0.58-0.88； $P=0.001$ ）で示されたが、OS（統合 HR＝0.74；CI 0.53-1.05； $P=0.088$ ）では示さなかった。

術前および術後の設定における化学療法レジメンの選択は、患者の化学療法歴や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、いくつかの因子に依存している。術後補助療法と術前補助療法で推奨されるレジメンは同じである（次節を参照のこと）。しかしながら、術前補助療法を受けている間に腫瘍が成長する場合は、切除不能例に有効なレジメンが経過観察が推奨される。

化学療法の至適な順序は依然として明らかではない。病巣が切除可能な患者では、最初に肝を切除した後に術後補助化学療法を施行しても、あるいは、周術期（術前＋術後）化学療法を施行することもできる^{400,401}。

術前化学療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。潜在的な短所としては以下のものが挙げられる：病勢進行の可能性があるため切除の「適応期間（window of opportunity）」を逃す可能性があること、および完全奏効（CR）が得られると切除範囲の同定が困難となること^{271,402,403}。実際、術前化学療法を受けた大腸癌患者を対象と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 viable な癌が存在したことが示されている⁴⁰³⁻⁴⁰⁵。したがって、術前化学療法による治療中は頻繁に評価を実施するとともに、術前化学療法レジメンの投与期間を最適化し、適切なタイミングで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、外科医および患者の間で緊密なコミュニケーションを維持する必要がある³⁷⁹。

術前化学療法のその他のアプローチと関連して報告されているリスクとしては、イリノテカンおよびオキサリプラチンベースの化学療法レジメンを実施する場合に、それぞれ脂肪肝および肝類洞障害が発生する可能性が挙げられる³⁷⁹⁻³⁸³。こうした肝毒性の発生を抑えるため、術前補助療法の実施期間は通常 2～3 カ月までに限定し、集学的チームによる厳重なモニタリングを行うべきである。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法

播種性転移を来した結腸癌患者の現在の管理では、以下の様々な有効な薬物が併用または単剤で使用されている：5-FU/LV、カペシタビン；イリノテカン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、アフリベルセプトおよびレゴラフェニブ^{198,248,385,386,406-442}。これら薬物の推定される作用機序は様々で、DNA 複製阻害、血管内皮増殖因子（VEGF）および上皮成長因子（EGF）受容体活性の阻害が含まれる⁴⁴³⁻⁴⁴⁶。治療法は、治療の目的、前治療の種類と時期、および個々の薬剤の異なる毒性プロファイルを考慮して選択する。ガイドラインに掲載される特定の化学療法レジメンは、それらが一次治療、初回増悪後の治療、または 2 回目の増悪後の

治療のいずれに該当するかに応じて示されるが、これらの推奨は連続した治療を表していること、および治療の各ラインははっきりと区別されているわけではなくむしろ不明瞭であることを、明確にしておくことが重要である⁴²²。例えば、一次治療レジメンの一部としてオキサリプラチンを投与していたものの、神経毒性が増強したために 12 週以内に中止した場合、レジメンの残りの薬剤を継続することは依然として一次治療と考えるべきであろう。

治療開始時に考慮すべき原則としては、腫瘍縮小効果が認められた患者や病勢安定または進行と判定された患者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、および特定の毒性が認められる患者に対する治療調整の計画がある。例えば、初回増悪後の治療法選択に関する決定は、ある程度、患者が受けた前治療に基づくべきである（すなわち、患者を多様な抗がん剤に曝露させる）。さらに、個々の患者に対するこれらのレジメンの有効性および安全性の評価には、個々の薬剤だけでなく、薬剤の投与量、投与スケジュール、投与方法のほか、外科的治療の可能性や患者の全身状態（PS）も考慮する必要がある。

強力な治療（intensive therapy）の適応となる患者（すなわち、この治療法への耐容性が良好で、高い奏効率が有益と思われる患者）の転移に対する一次治療として、当委員会は次の 5 つの化学療法レジメンを推奨している：FOLFOX（mFOLFOX6）^{430,447}、FOLFIRI¹⁹⁸、CapeOx^{409,448,449}、5-FU 持続静注/LV またはカペシタビン^{198,248,432,442}、FOLFOXIRI^{385,386}。

治療の順序とタイミング

進行した転移例における治療順序について検討した研究はほとんど実施されていない。分子標的薬の導入以前であるが、患者を異なる治療

順序にランダム化した試験が数件実施されている^{447,450-452}。これらの試験で得られたデータにより、強力な治療を最初に施行した場合と、強力ではない治療を最初に施行した後に強力な併用療法を続けた場合とで、転帰の差はほとんどみられないことが示唆されている。

一次治療としての FOLFIRI および FOLFOX レジメンの有効性を評価し、さらに初回増悪後の代替レジメンによる逐次療法の効果を比較したランダム化研究の結果では、どちらの順序も PFS および OS 中央値に関して同等であることが示された⁴⁴⁷。切除不能大腸癌における最近の第 III 相臨床試験 7 件のデータの統合解析により、一連の治療における、ある時点での抗がん剤 3 種（すなわち、5-FU/LV、オキサリプラチン、イリノテカン）すべての投与と生存期間中央値の延長との相関が示された。⁴⁵³ さらに、OS はこれらの薬物が投与される順序とは関連していないことが明らかにされた。

切除不能大腸癌の一次治療における全身状態（PS）に応じた強力な治療に伴う利益とリスクを評価した 9 件の試験の被験者 6,286 人を対象とした研究で、PS が 2 の患者では、特定の消化管毒性のリスクが有意に高かったが、PS が 2 または 1 以下の患者は、対照群と比べてほぼ同じ治療の有効性が示された⁴⁵⁴。

全体として当委員会は、転移例に対する一次治療として、いずれか 1 つのレジメン（すなわち、FOLFOX、CapeOx、FOLFIRI、5-FU/LV、カペシタビン、FOLFOXIRI）が他のレジメンよりも好ましいとは考えていない。また、一次治療の一部として使用される生物学的製剤（すなわち、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、その他）についても、当委員会は優先度を明示していない。

推奨されないレジメン

5-FU 持続静注レジメンは急速静注レジメンよりも毒性が軽いと考えられることと、5-FU のいかなる急速静注レジメンも、イリノテカンまたはオキサリプラチンとの併用は不適切という委員会のコンセンサスが得られている。そのため当委員会は、もはや連続した治療のいずれの時点においても IFL レジメン（BICC-C 試験^{393,455}において FOLFIRI よりも死亡の増加および有効性の低下と関連したこと、および Intergroup 試験⁴⁵⁶において FOLFOX よりも劣っていることが明らかにされた）の使用を推奨していない。イリノテカンまたはオキサリプラチンと併用する 5-FU は持続静注の隔週レジメンで投与すべきであり¹⁹⁸、あるいはカペシタビンとオキサリプラチンの併用が選択可能である⁴⁴⁰。

Dutch CAIRO 試験では、切除不能大腸癌の一次治療におけるカペシタビン/イリノテカン（CapelRI）の使用について有望な結果が示された⁴⁵¹。しかしながら、American BICC-C 試験では、CapelRI の方が FOLFIRI より PFS（5.8 vs 7.6 カ月； $P=0.015$ ）が短いことに加え、かなり毒性が強く、重度の嘔吐、下痢、脱水の発生率が高かったことが示された³⁹³。この試験では、CapelRI 群は中止された。EORTC 40015 試験でも FOLFIRI と CapelRI が比較されたが、7 例の死亡（CapelRI 群で 5 例）が治療に関連すると判定されたため、わずか 85 人が登録された時点で中止された⁴⁵⁷。欧州では、転移例に対する一次治療における CapelRI とベバシズマブの併用（CapelRI/Bev）の安全性と有効性を評価する研究がいくつか実施されている。スペインの小規模研究では、46 人の患者に CapelRI/Bev が施行され、良好な忍容性とともにより有望な結果が示された⁴⁵⁸。フランスで実施された第 II 相ランダム化研究で 2009 年に公表された予備的な結果では、この状況で CapelRI/Bev の毒性プロファイルが管理可能であることが示されている⁴⁵⁹。さらに、第 III 相ランダム化試験（HeCOG 試験）では、転移例に対する一次治療で CapelRI/Bev と FOLFIRI/Bev が比較されたが、両レジメン間

で有効性の有意差は認められなかった⁴⁶⁰。報告された毒性プロファイルは異なっていたが、それらの毒性は両群とも妥当な範囲内であると考えられた。最後に、AIO 大腸癌研究グループによるランダム化第 II 相試験では、CapeOx+ベバシズマブと改変 CapelRI レジメン+ベバシズマブが比較され、6 カ月の PFS と毒性が同程度であったことが明らかになった⁴⁶¹。欧州の患者と米国の患者とでは事情が異なる可能性はあるにしても、CapelRI には毒性に関する懸念があるため、当委員会は切除不能大腸癌の一次治療として CapelRI または CapelRI/Bev は推奨していない。

進行大腸癌患者を対象とした第 III 相試験で否定的な結果が得られた別の併用療法としては、スニチニブ+FOLFIRI、セツキシマブ+brivanib、エルロチニブ+ベバシズマブ、cediranib+FOLFOX/CapeOx がある⁴⁶²⁻⁴⁶⁵。これらのレジメンは、大腸癌患者の治療に対して推奨されない。

2 件の第 III 相ランダム化試験の結果から、複数の生物学的製剤との併用療法で転帰が改善することはない一方、毒性を増加させることが示されている^{466,467}。PACCE 試験において、オキサリプラチンまたはイリノテカンベースの化学療法+ベバシズマブを含むレジメンへのパニツムマブの追加は、野生型 KRAS 群および変異型 KRAS 群の両群において、有意に短い PFS および有意に強い毒性と関連した⁴⁶⁶。カペシタビン、オキサリプラチンおよびベバシズマブを含むレジメンにセツキシマブを追加した CAIRO2 試験でも同様の結果がみられた⁴⁶⁷。そのため当委員会は、抗 EGFR 薬（セツキシマブまたはパニツムマブ）と抗 VEGF 剤（ベバシズマブ）の同時併用を含む治療法は使用しないように強く推奨している。

FOLFOX

第 III 相試験である EORTC 40983 試験では、切除可能な肝転移を有する患者に対する周術期の FOLFOX（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 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⁴⁶⁸。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。しかしながら、おそらくは二次治療が手術単独群の 77%、化学療法群の 59%で施行されたことから、両群間で OS の差は認められなかった⁴⁶⁹。

オキサリプラチンの投与は、感覚性末梢神経障害の発現率増加と関連している⁴⁷⁰。OPTIMOX1 研究の結果により、転移巣に対する一次治療として FOLFOX を受けている患者において、オキサリプラチンを含まない期間を設ける投与法「stop-and-go」により神経毒性の減少がもたらされたが、OS には影響しないことが示された⁴⁷¹。その他の試験でも、維持療法を実施するか否かにかかわらず、治療中断の是非が検討されており、治療を中断することで、生存期間にほとんどまたはまったく影響を及ぼすことなく、毒性を最小限に抑えられることが明らかにされた⁴⁷²。ランダム化比較試験の最近のメタアナリシスでも、治療を継続するのと比較して全身療法を一時的に中断しても OS への悪影響はみられないと結論された⁴⁷³。そのため、当委員会は、この有害事象を抑える手段として、同薬物の投与スケジュールと時期を調整することを推奨している。FOLFOX または CapeOx のオキサリプラチンの中止は、治療 3 カ月後、または容認できない神経毒性が認められた場合はより早期に、強く考慮されるべきであるが、これらのレジメンの他の薬物は計 6 カ月間または腫瘍の増悪時まで継続投与する。オキサリプラチンによる神経毒性を経験している患者は、神経毒性がほぼ完全に消失するまでオキサリプラチンの治療を受けるべきではない。

早期のデータでは、カルシウム/マグネシウムの静注により、オキサリプラチンに起因する神経毒性を予防できる可能性が示唆された⁴⁷⁴⁻⁴⁸¹。

しかしながら、第 III 相ランダム化二重盲検試験である N08CB 試験では、FOLFOX による補助療法を受けている結腸癌患者 353 例がカルシウム/マグネシウム静注群とプラセボ群にランダムに割り付けられたが、カルシウム/マグネシウムを投与しても感覚神経への蓄積毒性が減少しなかったことが明らかにされた⁴⁸²。このため当委員会は、この目的でカルシウム/マグネシウム静注を使用しないように推奨する。

第 II 相試験の OPTIMOX2 では、患者が OPTIMOX1 のアプローチを採用する群（6 サイクルの FOLFOX の後、神経毒性を防止または低減させるためにオキサリプラチンを中止するが、5-FU/LV は継続し、その後病勢進行の場合にはオキサリプラチンを再導入する）と、FOLFOX 導入レジメン（6 サイクル）に続き、腫瘍増悪がベースラインに達するまですべての化学療法を中止し、その後 FOLFOX で再導入を行う群のいずれかにランダム化された⁴⁸³。この研究の結果は、OPTIMOX1 を受けた患者では、早期にあらかじめ計画された化学療法中止期間を設けた治療を受けた患者と比較して、OS に差がないこと（OS 中央値 23.8 カ月 vs 19.5 カ月； $P=0.42$ ）を示した。しかし、この研究で主要エンドポイントとされた病勢制御期間の中央値では統計学的有意差が認められ、維持療法を受けた患者群では 13.1 カ月、化学療法中止期間を設けた患者群では 9.2 カ月であった（ $P=0.046$ ）⁴⁸³。

一次治療で FOLFOX を選択する場合には、ベバシズマブの追加が選択肢の一つとなり^{395,484}、KRAS エクソン 2 が野生型の患者であればパニツムマブまたはセツキシマブの追加も同様である（後述の「ベバシズマブ」、「セツキシマブとパニツムマブ」および「KRAS、NRAS および BRAF の役割」を参照）^{418,485,486}。ベバシズマブを含むレジメンまたは他の生物学的製剤を含まない化学療法による転移治療に関する当委員会のコンセンサスは、FOLFOX と CapeOx は区別なく使用できる

というものである。2,000 例を超える症例登録データを基にした最近のコホート解析の結果は、これらの併用療法の同等性を裏づけている⁴⁸⁷。

CapeOx

CapeOx または XELOX として知られるカペシタビンとオキサリプラチンの併用療法は、切除不能大腸癌の有効な一次治療として研究されている^{409,448,449,488,489}。2,034 人の患者を対象に CapeOx と FOLFOX を比較した第 III 相ランダム化試験では、両レジメンは PFS 中央値が同程度（それぞれ 8.0 カ月および 8.5 カ月）となり、切除不能大腸癌の一次治療として CapeOx の FOLFOX に対する非劣性が示された⁴⁰⁹。7 件のランダム化比較試験の被験者計 3,603 例を対象とした最近のメタアナリシスでも、遠隔転移巣を有する大腸癌患者では CapeOx と FOLFOX の有益性は同程度であることが示されている⁴⁹⁰。

オキサリプラチンの投与は、感覚性末梢神経障害の発現率増加と関連している⁴⁹¹（前述の「FOLFOX」を参照）。FOLFOX または CapeOx のオキサリプラチンの中止は、治療（OPTIMOX1 アプローチ⁴⁷¹）の 3 カ月後、または容認できない神経毒性が認められた場合はより早期に、強く考慮されるべきであるが、これらのレジメンの他の薬物は腫瘍の増悪時まで継続投与する。最近実施された Turkish Oncology Group Trial により、このような stop-and-go アプローチは CapeOx/ベバシズマブによる一次治療において安全かつ有効であることが示された⁴⁹²。オキサリプラチンによる神経毒性を経験している患者は、神経毒性がほぼ完全に消失するまでオキサリプラチンの治療を受けるべきではない。当委員会は、オキサリプラチンによる神経毒性を抑える目的でカルシウム/マグネシウムの静注を行わないように推奨する⁴⁸²。

当委員会は、カペシタビンの使用に伴う毒性に関して、1) クレアチニンクリアランスが低下している患者では薬物が蓄積されるため用量調節が必要

なこと⁴⁹³、2) 5-FU/LV の急速静注または持続静注レジメンを受けている患者よりもカペシタビンを含むレジメンを受けている患者の方が、手足症候群の発現率が高かったこと^{484,493}、および 3) 一定用量のカペシタビンに対して、北米の患者の方が他の国の患者よりも有害事象発生率が高いこと⁴⁹⁴を示した。こうした毒性の特性により、カペシタビンの用量は調整する必要があると考えられ^{484,493,495}、カペシタビン投与中の患者は手足症候群など特定の副作用に関して、ごく初期の徴候がみられた時点で、用量の調整が行えるよう綿密にモニターされるべきである。興味深いことに、AIO の KRK-0104 試験および Mannheim 直腸癌試験の被験者を対象とした最近の解析において、カペシタビンに関連した手足皮膚反応の発現に OS の改善 (75.8 vs 41.0 カ月; $P=0.001$; HR、0.56) との関連が認められた⁴⁹⁶。

一次治療で CapeOx を選択する場合には、ベバシズマブの追加が選択肢の一つとなる^{395,484}。ベバシズマブを含むレジメンまたは他の生物学的製剤を含まない化学療法による転移治療に関する当委員会のコンセンサスは、FOLFOX と CapeOx は区別なく使用できるというものである。2,000 例を超える患者を含むレジストリーを基にした最近のコホート解析は、これらの併用療法の同等性を裏づけている⁴⁸⁷。

FOLFIRI

FOLFOX と FOLFIRI の有効性が同等であることを示すエビデンスがクロスオーバー研究から得られている。この研究では一次治療として FOLFOX または FOLFIRI のいずれかが施行され、病勢進行時にもう一方のレジメンに切り替えられた⁴⁴⁷。これら 2 つのレジメンを一次治療として用いた場合に、同程度の奏効率および PFS が得られた。この結論は、切除不能大腸癌の化学療法未治療患者において FOLFOX および FOLFIRI レジメンの有

効性および毒性を比較した第 III 相試験の結果から更なる支持を得ている⁴¹¹。両治療群で奏効率、PFS および OS の差はなかった。

イリノテカンと関連する毒性としては、早発性と遅発性の下痢、脱水、および重度の好中球減少が挙げられる^{497,498}。イリノテカンは、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ 1A1 (UGT1A1) という酵素により不活化されるが、この酵素は、特定のグリコシル基との抱合を介して、ビリルビンなどの基質をより可溶性の高い形態へと転換させる。UGT1A1 の欠乏は、特定の遺伝子多型に起因している可能性があり、クリグラー-ナジャー (Crigler-Najjar) 症候群 I 型および II 型およびジルベール (Gilbert) 症候群などの、非抱合型ビリルビンの蓄積と関連する病態を引き起こしうる。そのため、イリノテカンは慎重に使用すべきであり、ジルベール (Gilbert) 症候群または血清ビリルビンの上昇を認める患者では低用量で使用すべきである。同様に、UGT1A1 をコードする遺伝子における特定の遺伝子多型は、イリノテカンの活性代謝物のグルクロン酸抱合体生成量を低下させ、結果的に同薬物の蓄積と毒性リスクの増大を招く可能性があるが⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰、これらの多型を有するすべての患者がイリノテカンに係る重度の毒性を経験するわけではない⁵⁰⁰。ある用量設定薬物動態試験による結果は、イリノテカンの投与は UGT1A1 の遺伝子型に基づき症例ごとに判断すべきであることを示唆している⁵⁰¹。3 週間隔で投与する場合の静注イリノテカンの最大耐量は、遺伝子型が*1/*1、*1/*28 および*28/*28 の患者でそれぞれ 850mg、700mg および 400mg であった。

遺伝子発現の低下と、それによって起こる UGT1A1 発現の減少に関連する UGT1A1*28 アレルを検出するための市販検査法が利用可能である^{502,503}。また、UGT1A1*28 のホモ接合体であることが明らかになった患者においては、この薬物の開始用量を減らして使用すべきであることを指示する警告がイリノテカンのラベルに追加された⁴⁹⁷。イリノ

テカン投与中の患者について UGT1A1*28 アレル検査法を使用するための実用的な方法が提示されているが⁵⁰⁰、実地臨床においてこの検査を使用するためのガイドラインは確立されていない。さらに、イリノテカンの毒性を経験している患者では、UGT1A1 検査の結果に関係なく投与量の減少が必要となるため、そのような患者に対する UGT1A1 検査は推奨されない。

一次治療としてベバシズマブと FOLFIRI の併用療法を受けた切除不能大腸癌患者 209 人を対象とした最近の第 IV 相試験の結果では、この併用療法が他の 5-FU ベースのレジメンとベバシズマブとの併用と同程度に有効であり、忍容性も良好であったことが示された⁵⁰⁴。したがって、FOLFIRI へのベバシズマブの追加は一次治療における選択肢として推奨される。あるいは、このレジメンにセツキシマブまたはパニツムマブ (KRAS/NRAS が野生型の腫瘍のみ) を追加してもよい^{418,429,431,438,505}。

5-FU 持続静注/LV とカペシタビン

強力な一次治療への耐容性が低い患者について、当ガイドラインは、選択肢としてベバシズマブ併用または非併用の 5-FU 持続静注/LV またはカペシタビンを推奨している^{198,426,427,437,440,484}。この強力ではない一次治療の施行後に機能状態の改善がみられない切除不能結腸癌患者は対症療法 (BSC) を受けるべきである。機能状態の改善を示した患者は、進行癌または転移癌に対する一次治療の項で明記した選択肢のいずれかで治療されるべきである。カペシタビンの使用に伴う毒性に関する考察は前述の通りである (「CapeOx」を参照)。

肝または肺転移巣が潜在的に治癒切除可能な患者を 5-FU/LV の術後全身化学療法群または術後経過観察群にランダムに割り付けた 2 件のランダム化臨床試験の結果の統合解析では、PFS 中央値は化学療法群で

27.9 カ月、手術単独群で 18.8 カ月であり (HR、1.32 ; 95%CI、1.00-1.76 ; $P=0.058$)、OS に有意差は認められなかった⁵⁰⁶。

最近結果が公表された第 III 相オープンラベル試験である AVEX 試験では、70 歳以上の患者 280 例がカペシタビン単剤群とカペシタビン+ベバシズマブ併用群にランダムに割り付けられた⁵⁰⁷。この試験では、主要エンドポイントとされた PFS の中央値について、ベバシズマブの追加による有意な延長が認められた (9.1 vs 5.1 カ月 ; HR、0.53 ; 95% CI、0.41-0.69 ; $P<0.0001$)。

FOLFOXIRI

FOLFOXIRI も切除不能患者の一次治療における選択肢の一つとしている^{385,386}。2 件の第 III 相ランダム化試験において、転移巣に対する一次治療として、FOLFOXIRI 療法と FOLFIRI 療法が比較検討されている^{385,386}。GONO 試験では、FOLFOXIRI 群で PFS (9.8 カ月 vs 6.9 カ月 ; HR、0.63 ; $P=0.0006$) および OS (22.6 カ月 vs 16.7 カ月 ; HR、0.70 ; $P=0.032$) の統計学的に有意な改善が認められたが³⁸⁵、HORG 試験では両治療群の間で OS の差は認められなかった (OS 中央値は FOLFIRI 群および FOLFOXIRI 群でそれぞれ 19.5 カ月および 21.5 カ月 ; $P=0.337$)³⁸⁶。両研究の FOLFOXIRI 群においてある程度の毒性 (例えば、神経毒性および好中球減少³⁸⁵、下痢、脱毛および神経毒性における有意な増加³⁸⁶) の増強が示されたが、どちらの研究でも毒性による死亡率の差は報告されなかった。GONO 試験の追跡期間中央値 60.6 カ月時点での長期成績が最近報告された³⁸⁷。PFS および OS の改善は依然として維持されていた。

当委員会は本ガイドラインの 2014 年版において、切除不能な転移巣を有する患者の一次治療としての FOLFOXIRI へのベバシズマブ追加の可能性について言及していた。GONO グループによる第 III 相試験である TRIBE 試験の結果によると、切除不能な転移巣を有する大腸癌患者に対する

FOLFOXIRI/ベバシズマブは、FOLFIRI/ベバシズマブと比較して PFS (12.2 vs 9.7 カ月; $P=0.0012$) および奏効率 (65% vs 53%; $P=0.006$) が有意に良好であることが明らかになった^{508,509}。サブグループ解析では、前治療として補助療法を受けた患者では、オキサリプラチンの追加による有益性は認められないことが示された。FOLFOXIRI 群では、下痢、口内炎、神経毒性および好中球減少症の発生率が有意に高かった。最近、切除不能な肝転移巣を有する大腸癌患者において mFOLFOX6/ベバシズマブと FOLFOXIRI/ベバシズマブを比較する第 II 相ランダム化試験である OLIVIA 試験の結果が報告された⁵¹⁰。FOLFOXIRI/ベバシズマブ群では、R0 切除率に改善が認められた (49% vs 23%; $P=0.017$)。当委員会は、切除可能な状態に移行できると考えられる高度に選択された患者にのみ、この積極的な併用療法を用いるよう推奨する。

ベバシズマブ

ベバシズマブ⁵¹¹は VEGF の活性を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF は腫瘍の血管新生に重要な役割を果たす。数件の第 II 相ランダム化研究の統合結果は、一次治療の 5-FU/LV レジメンへのベバシズマブの併用が、ベバシズマブの非併用と比べて、切除不能大腸癌の OS を改善することを示している^{394,512,513}。これら数件の試験結果の統合解析から、5-FU/LV レジメンとベバシズマブの併用療法では生存期間中央値が 17.9 カ月であったのに対し、ベバシズマブ非併用の 5-FU/LV または 5-FU/LV + イリノテカンでは 14.6 カ月であったことが示された ($P=0.008$)⁴²⁷。ベバシズマブ + IFL の投与を受けている以前に化学療法未治療患者を対象とした研究でも、一次治療にベバシズマブの併用が支持された³⁹⁴。この重要な試験では、ベバシズマブの使用による生存期間の延長がみられた: 20.3 カ月 vs 15.6 カ月 (HR、0.66; $P<0.001$)。

切除不能な遠隔転移巣を有する患者 1,400 例を対象として、ベバシズマブまたはプラセボと併用した CapeOx (カペシタビン用量 1,000mg/m²、1 日 2 回、14 日間) とベバシズマブまたはプラセボと併用した FOLFOX を直接比較した大規模な第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (NO16966) の結果が報告されている³⁹⁵。オキサリプラチンベースのレジメンへのベバシズマブの併用は、ベバシズマブの非併用レジメンと比較して、PFS では 1.4 カ月というわずかな延長しか示さず (HR、0.83; 97.5% CI、0.72-0.95; $P=0.0023$)、OS の差もわずか 1.4 カ月で統計学的に有意でなかった (HR、0.89; 97.5% CI、0.76-1.03; $P=0.077$)³⁹⁵。NO16966 と他の複数の試験との比較においてみられた差は、試験間の中止割合や治療期間の差に関係している可能性を示唆する研究者もいるが、このような仮説は憶測にすぎない⁴³⁵。しかしながら、この 1,400 人の患者を対象としたランダム化研究では、ベバシズマブの併用または非併用で奏効率に全く差がみられず、治療中止は奏効が得られた場合でも起こりうることから、この知見に早期の治療中止による影響は及んでいないと考えられている。FOLFOX または CapeOx のいずれかにベバシズマブを併用し、それらの利益を評価したサブセット解析の結果から、ベバシズマブは FOLFOX ではなく、CapeOx に併用された際に PFS の改善と関連した³⁹⁵。

進行大腸癌の一次治療における FOLFIRI とベバシズマブの併用を検討した試験は実施されているが、FOLFIRI 単独と FOLFIRI + ベバシズマブを比較したランダム化比較試験はない。併合解析を行った最近の系統的レビュー (29 件のプロスペクティブおよびレトロスペクティブ研究を併合、計 3,502 例) では、併用療法による奏効率が 51.4%、PFS 中央値が 10.8 カ月 (95% CI、8.9-12.8)、OS 中央値が 23.7 カ月 (95% CI、18.1-31.6) という結果が示されている⁵¹⁴。

プロスペクティブ観察コホート研究（ARIES）では、転移巣のある大腸癌患者でベバシズマブ＋化学療法による一次治療を受けた 1,550 例と二次治療でベバシズマブによる治療を受けた 482 例が含まれていた⁵¹⁵。OS 中央値は、一次治療コホートで 23.2 カ月（95%CI、21.2-24.8）、二次治療コホートで 17.8 カ月（95%CI、16.5-20.7）であった。同様のコホート研究（ETNA）では、イリノテカンベースの化学療法とベバシズマブを併用した一次治療による OS 中央値が 25.3 カ月（95%CI、23.3-27.0）であったことが報告された⁵¹⁶。

いくつかのメタアナリシスにおいて、遠隔転移巣を有する大腸癌の一次治療でベバシズマブを使用することの有益性が示されている⁵¹⁷⁻⁵²¹。遠隔転移巣を有する大腸癌の一次治療におけるベバシズマブの有効性を評価した 6 件のランダム化臨床試験（3,060 例）を対象とした最近のメタアナリシスでは、ベバシズマブによる PFS（HR、0.72；95%CI、0.66-0.78； $P<0.00001$ ）および OS（HR、0.84；95%CI、0.77-0.91； $P<0.00001$ ）の改善が明らかにされた⁵²²。しかしながら、サブグループ解析の結果、この優位性はイリノテカンベースとするレジメンが対象の場合に限られることが示された。さらに、最近実施された SEER-Medicare データベースの解析では、2002 年から 2007 年までに Stage IV の大腸癌と診断された患者の OS について、ベバシズマブはわずかな改善（HR、0.85；95%CI、0.78-0.93）しかもたらさないことが明らかにされた⁵²³。この優位性も、オキサリプラチンベースの化学療法とベバシズマブを併用する場合には認められなかったが、イリノテカンベースのレジメンとの併用では明確であった。この解析には限界が指摘されているが^{524,525}、全体的に見れば、一次化学療法へのベバシズマブの追加は、臨床的にわずかな利益しかもたらさないようである。

切除可能な転移例に対する周術期治療において化学療法との併用でベバシズマブを使用すべきかという課題に直接取り組んだデータは得られていない。Stage II および Stage III の結腸癌に対する補助療法でベバシズマブに効果がみられないことを示した最近のデータ^{258,526}により、一部の研究者の間で切除可能な大腸癌転移巣の補助療法におけるベバシズマブの役割を再検討する動きが促進されている。当委員会は、ベバシズマブによる効果が術前補助療法の設定で確認されない限り、切除後の Stage IV 症例に対する補助療法としてベバシズマブの使用を推奨しない。

ランダム化比較試験を対象とした最近のメタアナリシスによって、化学療法にベバシズマブを追加すると、化学療法単独の場合と比べて治療関連死亡の発生頻度が高くなる（相対リスク、1.33、95%CI、1.02-1.73； $P=0.04$ ）ことが示され、その死因としては、出血（23.5%）、好中球減少症（12.2%）、消化管穿孔（7.1%）が最も多かった⁵²⁷。一方で、ベバシズマブの投与と化学療法を受けた患者では、化学療法単独と比べて静脈血栓塞栓症の増加はみられなかった⁵²⁸。別のメタアナリシスでは、ベバシズマブの投与について、高血圧、消化管出血および穿孔の有意なリスク増大との関連が示されたが、全体的な出血および穿孔のリスクはかなり低かった⁵²⁹。ベバシズマブの投与を受けている患者、特に 65 歳以上の高齢者では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。消化管穿孔はまれではあるが、大腸癌患者におけるベバシズマブ療法の重大な副作用である^{484,530}。腹膜剥離術などの広範な腹腔内手術は消化管穿孔を起こしやすくする。進行卵巣癌患者の小規模コホートでは、ベバシズマブで治療された場合、消化管穿孔発生割合が容認できないほど高かった⁵³¹。この結果は、腹膜転移の減量手術が消化管穿孔の危険因子となりうることを示す一方で、非切除の原発巣の存在は消化管穿孔のリスクを増加させるものではないと考えられる。最近、添付文書上で壊死性筋膜

炎のリスクを警告する記載が FDA により承認されたが、この病態はときに死に至ることもあり、通常はベバシズマブ使用後の創傷治癒合併症、消化管穿孔または瘻孔形成に続発する⁵³²。

ベバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある^{484,511,530}。遠隔転移巣を有する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ている間に大手術を受けた群の方が、化学療法単独を受けている間に大手術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% ; $P=0.28$ ）⁵³⁰。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、ベバシズマブ投与と手術の間隔を 6 週間以上遅らせると、創傷治癒の合併症発現率がいずれの患者集団でも低くなった（1.3% vs 0.5% ; $P=0.63$ ）。同様に、単一施設の第 II 相非ランダム化試験の結果では、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 週間で中止した（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、出血または創傷合併症の増加は示されなかった⁵³³。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 週間を越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⁵³⁴。当委員会は、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⁵¹¹）空けるように推奨している。

前臨床研究から、抗 VEGF 療法を中止することにより、再発が加速され、再発時の進行が速くなり、死亡率が増加する可能性が示唆された。

転移を伴う大腸癌、乳癌、腎癌または膀胱癌の患者 4,205 人を含む 5 件の第 III 相プラセボ対照ランダム化試験を対象とした最近のメタアナリシスでは、ベバシズマブの中止とプラセボの中止との間で無増悪期間および死亡率に差は認められなかったことが明らかにされた⁵³⁵。このメタアナリシスには批判も寄せられているが^{536,537}、最近実施された NSABP Protocol C-08 試験でも同様の結果が報告されている²⁵⁸。この試験には Stage II および Stage III の大腸癌患者が含まれており、ベバシズマブ投与群と対照群で再発率、死亡率ならびに再発後の 2 年生存率に差は認められなかった。これらの結果から、ベバシズマブの使用に関連した「リバウンド効果」はないことが示唆される。

セツキシマブおよびパニツムマブ

セツキシマブおよびパニツムマブは、EGFR を標的としたモノクローナル抗体で、下流の信号経路を阻害する。パニツムマブは完全ヒトモノクローナル抗体であるが、セツキシマブはキメラモノクローナル抗体である^{538,539}。セツキシマブおよびパニツムマブは切除不能大腸癌に対する一次治療の選択肢として、FOLFIRI および FOLFOX との併用が研究されている。14 件のランダム化比較試験を対象とした最近のメタアナリシスでは、遠隔転移巣を有する KRAS エクソン 2 が野生型の大腸癌患者に対する EGFR 阻害剤の使用は明らかに有益であると結論された⁵⁴⁰。以下で個々の試験のほか、KRAS、NRAS および BRAF の役割について考察する。

セツキシマブまたはパニツムマブの投与は、アナフィラキシーなど、重篤なインフュージョン・リアクションと関連しており、投与患者のそれぞれ 3% および 1% で起こる^{538,539}。症例報告および小規模試験によると、セツキシマブで重度のインフュージョン・リアクションを経験している患者に対するパニツムマブの投与は可能と考えられる⁵⁴¹⁻⁵⁴³。皮膚毒性はこれら両薬物の副作用であり、インフュージョン・リアクションの一部とは考えられ

ていない。セツキシマブおよびパニツムマブの皮膚反応の発生率と重症度は非常によく似ているようである。さらに、これらの薬物のいずれか一方を投与された患者における発疹の発生および重症度は、腫瘍の縮小および生存期間の延長を予測することが示されている^{438,544-549}。最近 NCCN 作業部会は、EGFR 阻害剤の使用に伴う皮膚毒性およびその他の毒性の管理について検討を行った⁵⁵⁰。セツキシマブおよびパニツムマブには、静脈血栓塞栓症やその他の重篤な有害事象のリスクとの関連も指摘されている^{551,552}。PACCE 試験および CAIRO2 試験の結果に基づき、当委員会は、ベバシズマブとセツキシマブまたはパニツムマブとの同時併用は使用しないように強く勧告する^{466,467}（前述の「ベバシズマブ」を参照）。最近の論説において、EGFR 阻害剤を様々な化学療法剤との併用で評価した試験が要約されており⁵⁵³、本節ではそれらのデータについても考察する。

KRAS、NRAS および BRAF の役割

EGFR は、大腸腫瘍の 49～82%で過剰発現していることが報告されている⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁷。大腸癌細胞の EGFR 検査については、セツキシマブまたはパニツムマブが奏効する確率の予測という点での価値は証明されていない。BOND 研究からのデータにより、大腸癌細胞における EGFR の免疫組織化学染色の強度は、セツキシマブに対する奏効率と相関しないことが示された⁴¹²。パニツムマブについても同様の結論が得られている⁵⁵⁸。したがって、EGFR 検査のルーチンな施行は推奨されず、EGFR 検査の結果に基づいてセツキシマブまたはパニツムマブによる治療の是非を判断すべきではない。

セツキシマブおよびパニツムマブは、EGFR を標的としたモノクローナル抗体で、下流の信号経路を阻害するが、免疫組織化学法により測定した EGFR の発現状態で治療の有効性を予測することはできない^{412,559}。さらに、セツキシマブおよびパニツムマブが有効な大腸癌患者は、わずか

約 10～20%である^{412,439,559}。EGFR の下流には RAS/RAF/MAPK 経路がある；これらの治療薬に対する反応を予測するマーカーを見出そうとして、この経路因子における変異が研究されている。

多くの文献で、KRAS 遺伝子エクソン 2 のコドン 12 またはコドン 13 に変異を有する腫瘍は、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療に対して本質的に感受性が低いことが示されている^{406,438,485,546,560-564}（後述の「KRAS エクソン 2 変異」を参照）。より最近のエビデンスによると、KRAS のエクソン 2 以外の突然変異と NRAS の突然変異についても、セツキシマブおよびパニツムマブの無効を予測する因子であることが示されている^{565,566}（以下の「NRAS および他の KRAS 変異」を参照）。そのため、当委員会は、すべての切除不能大腸癌における腫瘍組織（原発巣または転移巣のいずれか）の KRAS/NRAS 遺伝子型の検査を強く推奨している。KRAS または NRAS 変異を有することが分かっている患者は、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を単独でも他の抗がん剤との併用でも受けるべきではないが、これは実質的に利益が得られる可能性がなく、毒性への曝露と費用が正当化できないからである。ガイドライン全体を通して、セツキシマブまたはパニツムマブに関する NCCN の推奨は、KRAS/NRAS 遺伝子が野生型の患者に対してのみ適用されることに留意すべきである。腫瘍の KRAS/NRAS 遺伝子が野生型である患者には BRAF のジェノタイピングを考慮してもよいが、この検査は現時点では任意の選択肢であり、抗 EGFR 薬の使用に関する意思決定に必ずしも必要というわけではない（後述の「BRAF V600E 変異」を参照）。

当委員会は、切除不能大腸癌のすべての患者を対象として、Stage IV の診断時に腫瘍組織（原発巣と転移巣のいずれか）で RAS（KRAS エクソン 2 およびエクソン 2 以外；NRAS）および BRAF のジェノタイピングを行うことを強く推奨している。現時点で KRAS/NRAS 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い。むしろ *KRAS/NRAS* の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/NRAS* 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、患者と医療従事者がその意味を話し合うことができる。Stage I、II または III 症例の管理に抗 EGFR 薬の役割はないことから、こうした比較的早いステージの大腸癌では *KRAS/NRAS* 遺伝子のジェノタイプリングは推奨されないことに注意する必要がある。

KRAS 変異は大腸癌発生の早期のイベントであり、したがって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⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹。このため、*KRAS/NRAS* ジェノタイプリングは、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ない場合以外は、*KRAS/NRAS* ジェノタイプリングのためだけに新鮮な生検標本を採取すべきでない。

当委員会は、*KRAS*、*NRAS* および *BRAF* の遺伝子検査は、1988 年の臨床検査施設改善法（CLIA-88）に基づき、高度に複雑な分子病理学的検査を実施する資格を受けた検査所でのみ実施すべきとしている⁵⁷⁰。具体的に推奨される検査方法は存在しない⁵⁷¹。

KRAS* エクソン 2 の突然変異：KRAS* 遺伝子のコード領域エクソン 2 のコドン 12 および 13 に突然変異が認められる大腸癌は、全体の約 40% を占める^{225,406}。多くの文献により、これらの *KRAS* エクソン 2 に変異を認めた場合にはセツキシマブまたはパニツムマブによる治療の無効が予測されることが示されており^{406,438,485,546,560-564,572}、FDA が承認したセツキシマブおよびパニツムマブのラベルには、これらの変異が認められる大腸癌の治療にはこれらの薬剤は推奨されないことが明記されている

^{538,539}。予後予測における *KRAS* 変異の価値については、相反する研究結果が得られており、予後判定を目的とした検査は推奨されない。

De Roock らが最近実施したレトロスペクティブ研究⁵⁷³により、コドン 13 の変異（G13D）があっても必ずしも無効が予測されるわけではない可能性が浮上してきた。最近の別のレトロスペクティブ研究⁵⁷⁴でも同様の結果が得られた。しかしながら、De Roock らの論文⁵⁷³にも記載されているように、これらの知見は単に仮説から得られたもので、*KRAS* 変異 G13D を有する患者において実際に抗 EGFR 療法が有益となるかどうかを確認するには、プロスペクティブ研究を実施する必要がある。さらに、第 III 相ランダム化比較試験 3 件を対象とした最近のレトロスペクティブ解析では、*KRAS* 変異 G13D を有する患者ではパニツムマブで反応が得られる可能性が低いと結論された⁵⁷⁵。現時点では、G13D 陽性の患者に対する抗 EGFR 薬の使用は研究的な治療であり、ルーチンの使用は勧められない。

***NRAS* および他の *KRAS* 変異：**PRIME 試験から *KRAS* エクソン 2 の変異を認めない患者 641 例の 17% が *KRAS* のエクソン 3 および 4 または *NRAS* のエクソン 2、3、4 に変異を有することが最近報告された。事前に規定されたレトロスペクティブなサブセット解析によると、*KRAS* または *NRAS* 変異を有する患者がパニツムマブ + FOLFOX による治療を受けた場合には、FOLFOX 単独で治療を受けた患者と比較して、PFS（HR、1.31；95%CI、1.07-1.60；*P* = 0.008）および OS（HR、1.21；95%CI、1.01-1.45；*P* = 0.04）が低くなることが明らかになった⁵⁶⁵。これらの結果は、*KRAS* または *NRAS* 変異を有する患者ではパニツムマブは有益ではなく、むしろ有害な影響を及ぼす可能性もあることを示している。

FIRE-3 試験（後述の「一次治療におけるセツキシマブまたはパニツムマブ vs ベバシズマブ」で考察）の更新解析が最近公表された⁵⁷⁶。すべての *RAS*（*KRAS/NRAS*）変異を考慮に入れた場合、腫瘍に *RAS* 変異が認められる患

者では、FOLFIRI+セツキシマブの方がFOLFIRI+ベバシズマブよりPFSが有意に不良であった（6.1 vs 12.2 ヲ月； $P=0.004$ ）。一方で、KRAS/NRASが野生型の患者では、両レジメン間にPFSの差は認められなかった（10.4 vs 10.2 ヲ月； $P=0.54$ ）。この結果は、KRASまたはNRASに変異がある患者にはセツキシマブが有害な影響を及ぼす可能性が高いことを示している。

パニツムマブについてFDAが承認する適応が最近変更され、KRASまたはNRAS変異陽性の患者に対するオキサリプラチンをベースとする化学療法との併用はパニツムマブの適応から除外された⁵³⁹。NCCN結腸癌/直腸癌委員会は、Stage IVの診断時にエクソン2以外のKRAS変異およびNRAS変異の状態を確定するべきと考えている。KRAS変異（エクソン2またはエクソン2以外）またはNRAS変異が確認された患者には、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を施行すべきではない。

BRAF V600E 変異：特定のKRAS/NRAS変異の存在はEGFR阻害剤が無効となることを意味するが、KRAS/NRASが野生型であってもEGFR阻害剤が無効となる症例も多い。そのため、セツキシマブまたはパニツムマブへの反応を予測する別のバイオマーカーとしてKRAS/NRASの下流因子を検討する研究が実施されている。約5~9%の大腸癌にBRAF遺伝子の特定の変異（V600E）が認められる^{505,577}。ただしBRAF変異を検討する対象は、どのような目的であれ、KRASのエクソン2に変異を認めない腫瘍のみに限定される^{577,578}。変異のないBRAF遺伝子の蛋白産物は、EGFR経路の中でも活性化KRAS蛋白の下流で活性化される一方、変異したBRAFの蛋白産物は恒常的に活性化していると考えられ⁵⁷⁹⁻⁵⁸¹、したがって、この変異蛋白はセツキシマブやパニツムマブによるEGFR阻害を回避すると推測される。予測マーカーとしてのBRAFの役割は不明である。一次治療を受けた切除不能大腸癌患者を対象とした試験で行われた計画外のレトロスペクティブサブセット解析での限定的なデータによると、BRAF V600E変異

は治療法に関係なく予後不良因子となるが、この変異が認められる患者では一次治療へのセツキシマブの追加がいくらか有益となる可能性が示唆されている^{582,583}。PRIME試験で予定されたサブセット解析でも、BRAFの変異は予後不良因子ではあるが、転移巣のある大腸癌の一次治療においてFOLFOXへのパニツムマブの追加が効果を予測する因子ではないことが明らかにされた⁵⁶⁵。一方、Medical Research Council (MRC) による第III相ランダム化試験であるCOIN試験の結果からは、一次治療としてCapeOxまたはFOLFOXの投与を受けたBRAF変異陽性の患者では、セツキシマブは効果がないか、むしろ有害である可能性が示唆されている⁵⁷⁸。全体的に見て、有効な化学療法と併用した一次治療での抗EGFR療法の是非をBRAF V600E変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分であると当委員会は考えている。

二次以降の治療については、遠隔転移巣のある大腸癌に対する二次治療以降の状況で、BRAF変異が抗EGFR療法に対する抵抗性を予測するマーカーである可能性がレトロスペクティブなエビデンスから示唆されている⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶。化学療法抵抗性の患者から得た773例の原発腫瘍標本を用いたレトロスペクティブ研究によると、セツキシマブによる奏効率はBRAF変異型（24例中2例；8.3%）の方がBRAF野生型の腫瘍（326例中124例；38.0%、 $P=0.0012$ ）よりも有意に低かった⁵⁸⁷。さらに、最近報告された多施設共同ランダム化比較試験であるPICCOLO試験で得られたプロスペクティブなデータもこの結論と一致しており、BRAF変異陽性患者の二次以降の治療におけるイリノテカンへのパニツムマブの追加に有害な効果が認められている⁵⁸⁸。

BRAF変異の予測マーカーとしての役割は不確実であるものの、強力な予後マーカーであることは明白である^{225,578,583,589-593}。PETACC-3試験に登録されたStage IIおよびStage IIIの結腸癌患者から採取された組織を用いた最近のプロスペクティブ解析において、MSI-LまたはMSSの患者では、BRAF変

異が OS の予測因子となることが示された (HR、2.2 ; 95%CI、1.4-3.4 ; $P=0.0003$)²²⁵。さらに、CRYSTAL 試験の追加解析により、*BRAF* 変異のある遠隔転移巣を有する大腸癌患者では野生型の患者より予後が不良であることが示された⁵⁸³。また AGITG MAX 試験では、*BRAF* 変異の状態が OS の予測因子となった (HR、0.49 ; 95%CI、0.33-0.73 ; $P=0.001$)⁵⁸⁹。COIN 試験での *BRAF* 変異陽性患者の OS が 8.8 カ月であったのに対し、*KRAS* エクソン 2 に変異を有する患者では 14.4 カ月、*KRAS* エクソン 2 が野生型の患者では 20.1 カ月であった⁵⁷⁸。21 件の試験を併合した計 9,885 例を対象とする最近の系統的レビューとメタアナリシスの結果から、*BRAF* 変異が特定の高リスクの臨床病理学的特徴を伴う可能性が示唆されている⁵⁹⁴。特に、*BRAF* 変異と口側の腫瘍部位 (OR、5.22 ; 95%CI、3.80-7.17 ; $P<0.001$)、T4 腫瘍 (OR、1.76 ; 95%CI、1.16-2.66 ; $P=0.007$) および低分化 (OR、3.82 ; 95%CI、2.71-5.36 ; $P<0.001$) との間に関連性が認められた。

当委員会は、Stage IV 症例の診断時、腫瘍組織 (原発巣と転移巣のいずれか⁵⁹⁵) の *BRAF* ジェノタイピングを推奨している。*BRAF* V600E 変異の検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織で実施可能で、通常は PCR 増幅と直接 DNA 配列解析が用いられる。この突然変異を検出する方法としては、このほかにアレル特異的 PCR 法も許容される。

セツキシマブと FOLFIRI

CRYSTAL 試験において、切除不能癌に対する一次治療でのセツキシマブが検討され、患者は FOLFIRI にセツキシマブ併用群と非併用群にランダムに割り付けられた⁴³⁸。腫瘍の *KRAS* エクソン 2 の状態が判明している患者集団を対象としたレトロスペクティブ解析によると、腫瘍の *KRAS* エクソン 2 が野生型である群では、セツキシマブの追加によって PFS 中央値が統計学的に有意に改善した (9.9 カ月 vs 8.7 カ月 ; HR、0.68 ; 95%CI、0.50-0.94 ; $P=0.02$)⁴³⁸。最近公表された CRYSTAL 試験の最新のデータ解析結

果により、セツキシマブの投与を受けた *KRAS* エクソン 2 が野生型の患者において統計学的に有意な PFS の延長が確認された⁵⁸³。この最近の研究では、*KRAS* エクソン 2 が野生型の集団における OS のレトロスペクティブ解析も実施されており、セツキシマブの追加による改善が明らかにされた (23.5 vs 20.0 カ月、 $P=0.009$)。重要な点として、CRYSTAL 試験においてセツキシマブの追加は参加者の生活の質に影響を与えなかった⁵⁹⁶。

パニツムマブと FOLFIRI

パニツムマブと FOLFIRI の併用については、二次治療のデータからの外挿に基づいて、遠隔転移巣を有する大腸癌における一次治療の一覧に記載している^{431,588,597,598}。

セツキシマブと FOLFOX

遠隔転移巣を有する大腸癌の一次治療におけるセツキシマブと FOLFOX の併用は、3 件の試験で評価されている。第 II 相ランダム化試験である OPUS 試験に登録され、腫瘍の *KRAS* エクソン 2 の状態が判明している患者集団を対象としたレトロスペクティブ解析では、*KRAS* エクソン 2 が野生型の腫瘍サブセットにおいて、FOLFOX へのセツキシマブの追加により、FOLFOX 単独よりも奏効率が増加し (61% vs 37% ; オッズ比=2.54 ; $P=0.011$)、病勢進行リスクがごくわずかに改善した (7.7 カ月 vs 7.2 カ月 [15 日の差] ; HR、0.57 ; 95%CI、0.36-0.91 ; $P=0.016$)⁴⁸⁵。*KRAS* エクソン 2 が野生型の患者における奏効率および PFS で見た統計学的に有意な利益を裏付けたデータは、この研究の最新の解析結果⁵⁹⁹でも維持されたが、化学療法へのセツキシマブの追加による OS 中央値の延長は認められなかった (セツキシマブ群 22.8 カ月 vs 化学療法単独群 18.5 カ月、HR、0.85 ; $P=0.39$)⁵⁹⁹。さらに、最近の MRC による第 III 相ランダム化試験 (COIN 試験) では、*KRAS* エクソン 2 が野生型の切除不能進行または遠隔転移巣を有する大腸癌患者の一次治療として FOLFOX または CapeOx にセツキシマブを追加して

も、OS (17.9 vs 17.0 カ月; $P=0.067$) または PFS (両群とも 8.6 カ月; $P=0.60$) に有意性は認められなかった⁵⁷⁸。しかしながら、COIN 試験の探索的解析によると、CapeOx の代わりに FOLFOX が用いられた患者では、セツキシマブの追加が有益となる可能性が示唆された⁵⁷⁸。同様に、COIN 試験および OPUS 試験を併合した最近の解析によると、KRAS エクソン 2 が野生型の患者では、FOLFOX にセツキシマブを追加することで、奏効率および PFS が改善される可能性が示唆されたが、OS の改善は認められなかった⁶⁰⁰。

注目すべきことに、KRAS エクソン 2 が野生型の切除不能進行または遠隔転移巣を有する大腸癌患者の一次治療においてオキサリプラチンを含むレジメンへのセツキシマブの追加による有効性を検討した最近の試験では、有益性が示されなかった。Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group による北欧の第 III 相ランダム化試験 (NORDIC VII 研究) では、FLOX レジメンへのセツキシマブの追加によっても、この患者集団の OS または PFS に改善は示されなかった⁶⁰¹。

しかしながら、3,000 例を超える患者を対象とした最近の第 III 相ランダム化試験である CALGB/SWOG 80405 試験 (後述の「一次治療におけるセツキシマブまたはパニツムマブ vs ベバシズマブ」で考察) の結果から、FOLFOX とセツキシマブの併用療法が転移巣のある大腸癌の一次治療に有効となりうることが示された⁴⁸⁶。そのため当委員会は、本ガイドラインの 2015 年版において、切除不能進行・転移癌の患者に対する一次治療の推奨としてセツキシマブと FOLFOX の併用を追加した。

New EPOC 試験は、プロトコルで規定された無益性の判定基準に該当したため、早期に中止となったが、転移巣を有する患者の周術期では、セツキシマブと化学療法の併用は有益でないことが明らかになった (85% を超える患者が FOLFOX または CapeOx による治療を受

け、オキサリプラチンの前治療歴がある患者は FOLFIRI による治療を受けた)⁶⁰²。実際、観察されたイベントは予測の半数未満となり、PFS はセツキシマブ群で有意に短かった (14.8 vs 24.2 カ月; HR, 1.50; 95%CI, 1.00-2.25; $P<0.048$)。そのため当委員会は、これらのデータはセツキシマブの使用を禁止するには十分でないものの、周術期の使用は患者に害を及ぼす可能性があることを警告している。このように、腫瘍が切除可能な患者と切除不能であるが切除可能な状態に移行できると考えられる患者には、FOLFOX+セツキシマブは慎重に用いるよう当委員会は指摘している。

パニツムマブと FOLFOX

パニツムマブと FOLFOX^{418,603} または FOLFIRI⁴²⁹ との併用が遠隔転移巣を有する大腸癌患者の一次治療として研究されている。KRAS/NRAS 遺伝子が野生型の切除不能進行大腸癌患者を対象としてパニツムマブ+FOLFOX と FOLFOX 単独を比較した大規模なオープンラベルのランダム化試験 (PRIME 試験) では、パニツムマブの追加により PFS (HR, 0.72; 95%CI, 0.58-0.90; $P=0.004$) および OS (HR, 0.77; 95%CI, 0.64-0.94; $P=0.009$) に統計学的に有意な改善が示された⁵⁶⁵。このため、FOLFOX とパニツムマブの併用療法は、切除不能進行癌または転移癌の患者に対する一次治療としては依然として任意の選択肢に留まっている。重要な点として、PRIME 試験の KRAS/NRAS 遺伝子が変異型の患者においてパニツムマブの追加により PFS が短くなったことに注意が必要である⁵⁶⁵ (前述の「NRAS とその他の KRAS 変異」で考察している)。

一次治療におけるセツキシマブまたはパニツムマブ vs ベバシズマブ
ドイツ AIO グループによる多施設共同ランダム化オープンラベル試験である FIRE-3 試験では、KRAS エクソン 2 が野生型である転移例の一次治療として FOLFIRI+セツキシマブと FOLFIRI+ベバシズマブの有効性が比較された⁵⁷⁶。

この試験は、各群にランダムに割り付けられた計 592 例において、主要エンドポイントとされた試験責任医師の判定による客観的奏効率に有意差が認められなかった（62.0% vs 58.0% ; $P=0.18$ ）。PFS は、試験群間でほぼ同じであったが、セツキシマブ群の OS に統計学的に有意な改善が認められた（28.7 vs 25.0 カ月 ; HR、0.77 ; 95%CI、0.62-0.96 ; $P=0.017$ ）。当委員会は、この試験について、第三者による審査が行われなかったこと、および二次治療の割合が低かったことを含めて、いくつかの批判を示した。有害事象の発生率は両群間で同程度であったが、皮膚毒性がセツキシマブ群でより多く観察された。

FOLFOX/FOLFIRI との併用でセツキシマブとベバシズマブを比較した第 III 相試験である CALGB/SWOG 80405 試験の結果が最近公表された⁴⁸⁶。この試験では、KRAS エクソン 2 が野生型の患者が FOLFOX（73%）または FOLFIRI（27%）による治療を受け、続いてセツキシマブまたはベバシズマブのいずれかにランダムに割り付けられた。主要エンドポイントの OS は両群で同等であり、ベバシズマブ群で 29.0 カ月（95%CI、25.7-31.2 カ月）、セツキシマブ群で 29.9 カ月（95%CI、27.6-31.2 カ月）であった（HR、0.92 ; 95%CI、0.78-1.09 ; $P=0.34$ ）。

KRAS エクソン 2 が野生型である患者の一次治療として FOLFOX/パニツムマブと FOLFOX/ベバシズマブを比較した多施設共同第 II 相ランダム化試験である PEAK 試験の結果も最近公表された⁶⁰⁴。腫瘍の広範な解析結果に基づく野生型 KRAS/NRAS の参加者 170 例のサブセットにおいて、PFS はパニツムマブ群でより良好であった（13.0 vs 9.5 カ月 ; HR、0.65 ; 95%CI、0.44-0.96 ; $P=0.03$ ）。OS の改善傾向も認められた（41.3 vs 28.9 カ月 ; HR、0.63 ; 95%CI、0.39-1.02 ; P

$=0.06$ ）。これらのデータは興味深い、症例数の少なさとサブセット解析の限界もあり、確定的な結論は得られない⁶⁰⁵。

したがって現時点では、RAS が野生型の転移例に対する一次治療という状況では、化学療法へのセツキシマブ、パニツムマブまたはベバシズマブの追加は、それぞれ同等の選択肢であると当委員会は考えている。

増悪後の治療法

増悪後の転移癌に対する治療法の決定は、それまでに受けた治療の内容によって異なってくる。当委員会は、標準療法での治療後に病勢進行を示す患者における治療法として、マイトマイシン、インターフェロン-アルファ、タキサン類、メトトレキサート、ペメトレキセド、スニチニブ、ソラフェニブ、エルロチニブ、またはゲムシタビンを単剤でも併用でも使用しないよう推奨している。これらの薬物はこの設定での有効性が示されていない。さらに、5-FU に抵抗性の大腸癌患者を対象とした第 II 相研究において、カペシタビン単剤投与による奏効例はみられなかった⁶⁰⁶。

5-FU/LV ベースまたはカペシタビンベースの前治療を受けた患者に対して初回増悪後に推奨される治療法の選択肢は、以下のように一次治療のレジメンに依存する：

- 一次治療で FOLFOX または CapeOx ベースのレジメンによる治療を受けた患者では、FOLFIRI またはイリノテカンの単独もしくはセツキシマブまたはパニツムマブとの併用（KRAS/NRAS が野生型の場合のみ）、ベバシズマブあるいはアフリベルセプトが推奨される選択肢である。
- 一次治療で FOLFIRI ベースのレジメンによる治療を受けた患者では、FOLFOX または CapeOx の単独⁴⁸⁸もしくはベバシズマブとの併用、セツキシマブまたはパニツムマブとイリノテカンとの併用、あるいは（イリノテカンとの併用が適切ではない患者では）セツキシマブまたはパニツムマブ単独が推奨される選択肢である。

- 一次治療で（オキサリプラチンまたはイリノテカンを併用しない）5-FU/LV またはカペシタビンによる治療を受けた患者では、FOLFOX、CapeOx、FOLFIRI、イリノテカン単剤、イリノテカン＋オキサリプラチン（IROX）が初回増悪後の選択肢となる。これらのレジメンは、ベバシズマブまたはアフリベルセプトとの間で様々な組み合わせが可能である。
- 一次治療で FOLFOXIRI による治療を受けた野生型 *KRAS/NRAS* 患者では、セツキシマブまたはパニツムマブとイリノテカンとの併用、もしくはセツキシマブまたはパニツムマブ単独が推奨される選択肢である。

初回増悪後に投与される単剤のイリノテカンは、対症療法（BSC）⁴¹³ または 5-FU 持続静注/LV⁶⁰⁷ と比較して OS を有意に改善することが明らかにされている。Rougier らの研究⁶⁰⁷において、PFS 中央値はイリノテカンで 4.2 カ月、5-FU で 2.9 カ月であった（ $P=0.030$ ）。一方、Cunningham ら⁴¹³は、イリノテカン群の 1 年生存率 36.2%に対して支持療法群は 13.8%（ $P=0.0001$ ）であることを報告した。さらに、Intergroup N9841 試験⁶⁰⁸では、切除不能大腸癌の初回増悪後の FOLFOX とイリノテカン単独療法が比較されたが、OS に有意差は認められなかった。

ランダム化試験を対象とした最近のメタアナリシスでは、一次治療後の分子標的薬の追加は転帰を改善するが、同時に毒性を増加させることが明らかにされた⁶⁰⁹。具体的な生物学的製剤に関するデータについて、以下で考察する。

一次治療以外の状況におけるベバシズマブ

TML（ML18147）試験において、ベバシズマブを含むレジメンで病勢進行となった転移巣を有する大腸癌患者に対して、一次治療とは別の化学療法レジメンによる単独治療かベバシズマブとの併用治療で構成される二次治療が施行された⁶¹⁰。この試験では、主要エンドポイントとされた OS について、ベバシズマブを継続した群に中等度の改善が認められた

（11.2 カ月 vs 9.8 カ月；HR、0.81；95%CI、0.69-0.94； $P=0.0062$ ）。この試験のサブグループ解析により、これらの治療効果は *KRAS* エクソン 2 の状態に依存しないことが明らかになった⁶¹¹。

GONO グループの第 III 相ランダム化試験である BEBYP 試験でも同様の結果が報告され、ベバシズマブによる治療での増悪後に別の化学療法レジメンとベバシズマブによる治療を継続した患者の PFS は 6.7 カ月であったのに対し、対照群では 5.2 カ月であった（HR、0.66；95%CI、0.49-0.90； $P=0.0072$ ）⁶¹²。ベバシズマブを含む治療で病勢進行となった場合のベバシズマブの継続については、米国の電子医療記録システム Oncology iKnowMed から抽出された 573 例のレトロスペクティブ解析により、地域レベルの腫瘍学研究としても検討されている⁶¹³。多変量解析の結果、進行後のベバシズマブの継続には、OS の延長（HR、0.76；95%CI、0.61-0.95）および進行後の OS の延長（HR、0.74；95%CI、0.60-0.93）との関連が認められた。ARIES 観察コホートの解析でも同様の結果が認められ、ベバシズマブの継続により増悪後の生存期間が延長した（HR、0.84；95%CI、0.73-0.97）⁶¹⁴。

全体として、これらのデータは（以下で考察する VELOUR 試験のデータと併せて）二次治療での VEGF 阻害の継続により、非常にわずかではあるが、統計学的に有意な OS の改善が得られることを示している。当委員会は、2013 年版の結腸癌および直腸癌の NCCN ガイドラインにおいて、二次治療の選択肢にベバシズマブの継続を追加した。EGFR 阻害剤とアフリベルセプトのどちらも含まないレジメンであれば、ベバシズマブを追加することができる。この設定ではイリノテカンとベバシズマブのみの併用療法には有益性を示唆するデータが欠けていると当委員会は認識しているが、この選択肢も（特に 5-FU またはカペシタビンをベースとしたレジメンで増悪した患者において）許容可能であると考えている。

ベバシズマブが一次治療で使用されていない場合は、転移増悪後の化学療法にベバシズマブの追加を考慮することが適切となりうる⁴²⁰。第 III 相ランダム化試験である ECOG E3200 試験では、ベバシズマブを含まない一次治療レジメンで増悪した患者に対する二次治療として FOLFOX にベバシズマブを追加すると、これらの患者の生存をわずかに改善することが示された⁴²⁰。OS 中央値は、FOLFOX+ベバシズマブ併用療法で 12.9 カ月であったのに対し、FOLFOX 単独療法では 10.8 カ月であった ($P=0.0011$)⁴²⁰。ベバシズマブ単剤の使用は、FOLFOX 単独または FOLFOX+ベバシズマブ治療群と比較して有効性が劣っていることが示されたため、推奨されない⁴²⁰。

一次治療以外の状況におけるセツキシマブとパニツムマブ

EGFR 阻害剤を含まない治療を受けて増悪を来した野生型 *KRAS/NRAS* の患者では、セツキシマブまたはパニツムマブ+イリノテカン、セツキシマブまたはパニツムマブ+FOLFIRI か、セツキシマブまたはパニツムマブの単剤療法⁵⁶²が推奨される。一方、EGFR 阻害剤を含む治療を受けて増悪を来した野生型 *KRAS/NRAS* の患者では、その後の治療で EGFR 阻害剤を投与することは推奨されない。セツキシマブとパニツムマブを直接比較する研究は実施されていないが、各薬剤を増悪後の単独療法として検討した研究では、同程度の奏効率が示されている。セツキシマブまたはパニツムマブの片方に効果がみられなくなった後で、もう一方の薬に切り替えることを支持するデータはなく、当委員会はこの方針を推奨しない。オキサリプラチン、イリノテカンおよび EGFR 阻害剤で効果がみられなくなった患者については、当委員会は対症療法 (BSC) または臨床試験への参加を推奨する。

オキサリプラチン/イリノテカンをベースにした化学療法で病勢進行を認めた患者に対しては、切除不能大腸癌の設定においてパニツムマブ単剤が研究されている⁴³⁹。この試験で、腫瘍の *KRAS* エクソン 2 の状態が判明している患者集団を対象としたレトロスペクティブ解析において、

腫瘍の *KRAS* エクソン 2 が野生型の患者では対症療法 (BSC) よりもパニツムマブの利益が高いことが示された⁴⁰⁶。PFS は 12.3 週対 7.3 週でパニツムマブ群が良好であった。パニツムマブの奏効率は、野生型群および変異型群で、それぞれ 17%対 0%であった⁴⁰⁶。

切除不能大腸癌におけるパニツムマブを含む多剤併用療法も研究されている。切除不能大腸癌の二次治療として FOLFIRI 単独と FOLFIRI+パニツムマブを比較した大規模試験である Study 181 に登録された *KRAS* エクソン 2 が野生型の患者では、パニツムマブの追加により PFS の中央値が改善したが (5.9 カ月 vs 3.9 カ月; HR, 0.73; 95%CI, 0.59-0.90; $P=0.004$)、OS では 2 群間に統計学的有意差は認められなかった⁴³¹。これらの結果は Study 181 の最終結果でも確認されている⁶¹⁵。さらに、STEPP 試験の二次解析では、二次治療におけるイリノテカンベースとした化学療法とのパニツムマブの併用による毒性プロファイルは許容できるものであることが示された⁵⁹⁷。ランダム化多施設共同試験である PICCOLO 試験では、イリノテカン/パニツムマブの安全性および有効性が評価されたが、*KRAS/NRAS* 遺伝子が野生型の患者において、主要エンドポイントとされた OS の改善は認められなかった⁶¹⁶。

セツキシマブは、切除不能癌に対するセツキシマブまたはパニツムマブを含まない一次治療で病勢進行を認めた患者に対して、単剤^{412,545,559,562}およびイリノテカンとの併用^{412,617}の両方で研究されている。イリノテカンの単独療法とセツキシマブとの併用療法を比較した大規模第 III 相試験の結果からは、OS の差はみられなかったが、イリノテカンとセツキシマブの併用をイリノテカン単独と比較した場合、奏効率と PFS 中央値に有意な改善がみられた⁶¹⁸。重要な点として、この研究では *KRAS* の状態が判定されず、またセツキシマブを含むレジメンで強い毒性 (発疹、下痢、電解質平衡異常など) が認められた⁶¹⁸。

腫瘍の KRAS エクソン 2 の状態が判明して二次治療でセツキシマブの単剤療法を受けた患者のサブセットを対象としたレトロスペクティブ解析⁵⁴⁵において、腫瘍の KRAS エクソン 2 が野生型の患者では対症療法（BSC）よりもセツキシマブの利益が高いことが示された⁵⁶²。これらの患者において、PFS 中央値は 3.7 カ月対 1.9 カ月（HR、0.40；95%CI、0.30-0.54； $P < 0.001$ ）および OS 中央値は 9.5 カ月対 4.8 カ月（HR、0.55；95%CI、0.41-0.74； $P < 0.001$ ）であり、セツキシマブ群が良好であった⁵⁶²。

最近発表された多施設共同ランダム化オープンラベル非劣性第 III 相試験である ASPECCT 試験では、化学療法抵抗性の転移例を対象としてセツキシマブ単剤とパニツムマブ単剤が比較された⁶¹⁹。この試験では、主要エンドポイントとされた OS について非劣性が確認され、OS 中央値はパニツムマブ群で 10.4 カ月（95%CI、9.4-11.6）、セツキシマブ群で 10.0 カ月（95%CI、9.3-11.0）であった（HR 0.97；95%CI、0.84-1.11）。有害事象の発生率は両群間で同程度であった。

アフリベルセプト

アフリベルセプトは、ヒト VEGF 受容体 1 および 2 の一部をヒト IgG1 の Fc 部分に融合させた組換え蛋白である⁶²⁰。VEGF 受容体の活性化を妨げることによって血管新生を阻害する VEGF trap として機能するようにデザインされている。VELOUR 試験では、オキサリプラチンを含むレジメン 1 つを受けた後に増悪した患者の二次治療として、アフリベルセプトの検証が行われた。この試験では、主要エンドポイントとされた OS に小幅ながら有意な改善が認められた（FOLFIRI/アフリベルセプト群 13.5 カ月 vs FOLFIRI/プラセボ群 12.1 カ月；HR、0.82；95%CI、0.71-0.94； $P = 0.003$ ）⁴⁴¹。VELOUR 試験で事前に規定されたサブグループ解析では、アフリベルセプト群とプラセボ群の OS 中央値は、ベバシズマブ投与歴のある患者で 12.5 カ月（95%CI、10.8-

15.5）vs 11.7 カ月（95%CI、9.8-13.8）、ベバシズマブ投与歴のない患者で 13.9 カ月（95%CI、12.7-15.6）vs 12.4 カ月（95%CI、11.2-13.5）であった⁶²¹。

アフリベルセプトは、FOLFIRI 施行歴のない患者において FOLFIRI と併用した場合にのみ有効性が示されている。FOLFIRI+ベバシズマブ投与中に増悪した患者における FOLFIRI+アフリベルセプトの有効性を示唆したデータは存在せず、その逆も同じである。また、アフリベルセプト単剤での有効性を示唆したデータも存在しない。以上より当委員会は、イリノテカンを含まない治療で病勢進行となった場合に限り、FOLFIRI またはイリノテカンと併用する二次治療の選択肢にアフリベルセプトを追加した。

VELOUR 試験では、アフリベルセプトの投与に伴う有害事象によって 26.6%の患者が治療を中止したのに対し、プラセボ群での中止率は 12.1%であった⁴⁴¹。中止の原因として最も多かったのは、無力症/疲労、感染、下痢、高血圧、静脈血栓塞栓症であった。

レゴラフェニブ

レゴラフェニブは、腫瘍増殖や血管新生などの様々な経路に関与している複数のキナーゼ（VEGF 受容体、線維芽細胞増殖因子 [FGF] 受容体、血小板由来増殖因子 [PDGF] 受容体、BRAF、KIT、RET など）を阻害する低分子化合物である⁶²²。第 III 相試験である CORRECT 試験では、標準治療で病勢進行となった患者 760 人が対症療法（BSC）に加えてプラセボまたはレゴラフェニブの投与を受ける 2 群にランダム化された⁴²⁴。この試験では、主要エンドポイントとされた OS に有意な改善が認められた（レゴラフェニブ群 6.4 カ月 vs プラセボ群 5.0 カ月；HR、0.77；95%CI、0.64-0.94； $P = 0.005$ ）。PFS についても、有意ではあるが小幅な改善が認められた（1.9 カ月 vs 1.7 カ月；HR、0.49；95%CI、0.42-0.58； $P < 0.000001$ ）。

レゴラフェニブは、すべての標準治療を受けて病勢進行となった患者に対してのみ有効性が示されている。したがって当委員会は、転移巣を有する

化学療法抵抗性の大腸癌患者における追加治療の選択肢にレゴラフェニブを追加した。KRAS/NRAS 遺伝子変異型の患者においては、三次治療としてレゴラフェニブが使用可能であり、KRAS/NRAS 遺伝子が野生型の患者においては、三次または四次治療としてレゴラフェニブが投与可能である。

CORRECT 試験のレゴラフェニブ群で認められた Grade 3 以上の主な有害事象は、手足皮膚反応（17%）、疲労（10%）、高血圧（7%）、下痢（7%）および発疹/落屑（6%）であった⁴²⁴。すべての試験を併せてレゴラフェニブの投与を受けた患者 1,100 例のうち、0.3%において致死的な重度の肝毒性が発生した⁶²²。大腸癌、GIST、腎細胞癌または肝細胞癌に対してレゴラフェニブによる治療を受けた患者計 1,078 例を含む 4 件の試験を対象としたメタアナリシスによると、全 Grade および高 Grade の手足皮膚反応の発生率は、それぞれ 60.5%および 20.4%であった⁶²³。大腸癌サブセットの 500 例では、全 Grade の手足皮膚反応の発生率が 46.6%であった。

同時性転移の精査と管理

大腸癌からの同時性転移（例えば、大腸癌肝転移）が疑われる患者の精査には、全大腸内視鏡検査、血算、生化学検査、CEA 測定、必要であれば針生検、ならびに静注造影剤を用いた胸部/腹部/骨盤 CT を含めるべきである¹⁵³。CT が不適当な場合は静注造影剤を用いた MRI を考慮すべきである。KRAS/NRAS が野生型の切除不能結腸癌の患者については、当委員会は転移診断時に腫瘍の KRAS/NRAS 遺伝子検査および BRAF のジェノタイピングを考慮するように推奨している（前述の「KRAS、NRAS および BRAF の役割」を参照）。

当委員会は、進行度分類、ベースラインの画像検査、または定期的フォローアップのための PET/CT のルーチン使用には強く反対しており、ベースラインの術前 PET/CT を考慮すべきは、選択された症例に

おける解剖学的画像検査で治癒切除可能と思われる M1 病変の存在が示唆される場合である。この PET/CT の目的は外科的管理の可能性が排除される未確認の転移巣がないかを評価することである。切除可能な異時性転移巣を有する患者を対象とした最近のランダム化臨床試験では、治癒可能と考えられる症例の精査における PET/CT の役割が評価された⁶²⁴。生存期間に対する PET/CT の影響は認められなかったが、PET/CT の施行後に 8%の患者で外科的な管理方針が変更された。例えば、2.7%の患者では、新たな転移巣（骨、腹膜/大網、腹部リンパ節）が発見されたために切除が回避された。また、1.5%の患者ではより広範な肝切除が施行され、3.4%の患者では追加の臓器手術が施行された。一方で PET/CT 群の別の 8.4%の患者では、偽陽性の結果が得られ、その多くが生検または追加の画像検査を受けた。

明らかに切除不能な転移巣を有する患者はベースライン PET/CT を受けるべきではない。当委員会は、化学療法に対する反応を評価するために PET/CT を使用すべきではないことも指摘しており、これは、PET/CT では化学療法後一時的に陰性となる可能性があるためである（例えば、壊死病変が存在する場合）⁶²⁵。PET/CT の偽陽性は、手術または感染後、組織の炎症が存在する場合に起こりうる⁶²⁵。外科切除が可能と思われる M1 肝転移を有する患者の術前評価の一環として静注造影剤を用いた MRI は考慮してよい。例えば、造影剤を用いた MRI は、肝病変の範囲が PET と CT の結果が一致していない場合に有用となりうる。

外科的治癒が見込まれるという基準には、当初は切除不能であっても術前化学療法後に外科的治癒が可能になりうる転移巣が含まれる。しかしながら、肝外病変の存在は、大半の症例において治癒を目指した切除が

不可能であることを意味する。すなわち、「切除可能な状態への移行」は主として、重要構造物への浸潤のために、化学療法で退縮が達成されなければ切除不能である肝に局限した病変を有する患者に対して当てはまる（前述の「切除可能な状態への移行」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。

切除可能な同時性肝転移または肺転移

大腸癌と同時性肝転移巣を有する患者では、原発腫瘍と肝の切除が同時または二期的切除法で実施可能である⁶²⁶⁻⁶³²。かつての二期的アプローチでは、原発腫瘍が通常先に切除されていた。しかし現在では、原発腫瘍の切除前に肝切除を施行し、その後に補助化学療法を施行するアプローチが十分に受け入れられている⁶³³。さらに、まず化学療法を施行して肝転移巣を切除してから原発腫瘍を切除する方法も、一部の患者で有効なアプローチとなる可能性があるが、これには更なる研究が必要である⁶³⁴⁻⁶⁴¹。

切除可能な肝または肺転移を有する患者が手術に適格であれば、当委員会は次の選択肢を推奨している：1) 肝または肺切除との同時または二期的結腸切除^{273,281}とその後の補助化学療法（FOLFOX または CapeOx が望ましい^{194,468}）；2) 2～3 ヶ月間の術前補助化学療法（すなわち FOLFIRI、FOLFOX²⁷² または CapeOx の単独またはベバシズマブとの併用；FOLFIRI または FOLFOX レジメンとパニツムマブの併用；FOLFIRI とセツキシマブの併用）とその後の肝または肺切除と同時または二期的な結腸切除；3) 結腸切除とその後の補助化学療法（先に考察した術前補助療法の選択肢を参照）および転移巣の二期的切除。全体として、術前および術後補助療法を併用した場合、治療期間は6 ヶ月を超えるべきではない。

肝転移のみの症例における全身 5-FU/LV（カテゴリー2B）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と腫瘍内科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。

切除不能な同時性の肝転移または肺転移

潜在的に切除可能に変更可能と考えられる転移巣を有する患者（前述の「切除可能な状態への移行」を参照）⁴⁰⁷には奏効率が高い化学療法レジメンが考慮されるべきであり、術前化学療法の2 ヶ月後、およびその後はこの治療法を受けながら2 ヶ月毎に切除について再評価されるべきである。Conversion therapy の構成要素としてベバシズマブが含まれる場合、ベバシズマブの最終投与と手術との間隔を少なくとも6 週空け、術後ベバシズマブを再開する前に6～8 週の術前期間を設けるべきである。病変が切除可能となった患者は、術前および術後化学療法（周術期治療全体で6 ヶ月間が望ましい）による治療を含めて、結腸癌および転移巣の同時または二期的切除を受けるべきである。このような患者に対する補助療法の推奨される選択肢としては、切除不能進行・転移癌に対する有効な化学療法レジメン（カテゴリー2B）があり、術前化学療法を完了した患者には、経過観察または短期の化学療法を考慮することも可能である。肝転移のみの症例における全身 5-FU/LV（カテゴリー2B）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と腫瘍内科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。転移巣のアブレーション療法単独または切除との併用も、測定可能なすべての転移巣が治療可能な場合に考慮することができる（「転移巣の管理の原則」を参照）。

治療に反応しない患者は、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力な治療の適切な候補であるかどうかに基づく。根治が目的でない減量手術またはアブレーション療法は推奨されない。

切除不能と考えられる病変が肝または肺のみの患者（前述の「**切除可能性の判定**」を参照）については、当委員会は、転移巣に対して初回治療に相当する化学療法（例えば、FOLFIRI、FOLFOX または CapeOx 化学療法の単独またはベバシズマブとの併用；FOLFIRI または FOLFOX とパニツムマブまたはセツキシマブの併用；FOLFOXIRI 単独またはベバシズマブとの併用）を推奨している。

最近の研究から、切除不能な転移巣を有する大腸癌患者では原発巣の切除により OS と PFS の両方をいくらか改善できる可能性があることが示唆されている⁶⁴²。他のレトロスペクティブ解析でも潜在的な有益性が示されている^{643,644}。一方で、多施設共同第 II 相試験である NSABP C-10 試験では、mFOLFOX6 とベバシズマブの投与を受けた無症候性の原発性結腸癌と切除不能な転移巣を有する患者は原発巣に対する手術を受けずに許容可能な病状で経過していたことが明らかにされた⁶⁴⁵。OS 中央値は 19.9 ヶ月であった。注目すべきことに、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。さらに、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³⁰⁵、原発巣切除は全身化学療法の開始を遅らせる。実際に、最近の系統的レビューでは、原発巣を切除しても合併症の減少や OS の改善にはつながらないと結論づけられた⁶⁴⁶。しかしながら、他の系統的レビューとメタアナリシスでは、強固なデータではないものの、原発腫瘍の切除によって生存期間を延長できる可能性がある⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹と結論されている⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹。別の系統的レビューとメタアナリシスでは、この状況で開腹下と腹腔鏡下の緩和的結腸切除術を比較した 5 件の試験が同定された⁶⁵⁰。腹腔鏡下アプローチについて、入院期間の短縮（ $P < 0.001$ ）、術後合併症の減少（ $P = 0.01$ ）および推定出血量の減少（ $P < 0.01$ ）が認められた。

全体的に見て、切除不能な転移巣を有する大腸癌の設定では、無症候性の原発腫瘍切除で得られる可能性のある有益性よりも手術のリスクが上回ると当委員会は考えている。したがって、同時性の原発病変に対するルーチンな緩和的切除は、閉塞や有意な急性出血などの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。

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が、これは一般的には大腸穿孔、特に原発病変の穿孔がまれであるからである。

同時性の腹部・腹膜転移

腹膜転移により腸閉塞を起こしたか、腸閉塞が切迫している可能性がある患者を対象とした緩和的手術の選択肢には、結腸切除、人工肛門造設術、腸閉塞が切迫した患者ではバイパスまたはステント留置などが挙げられ、それに続いて切除不能進行・転移癌に対する化学療法を施行する。

腸閉塞がない転移例の初回治療は化学療法である。前述のように、現在、当委員会は腫瘍減量手術（すなわち、腹膜剥離手術）および周術期 HIPEC^{359,360,651}を用いる腹膜播種（carcinomatosis）の治療は研究段階にとらえており、この治療は臨床試験以外では支持しない。しかしながら、当委員会では、こうした方法それぞれに伴うリスクと利益を評価するランダム化臨床試験の必要性を認識している。

異時性転移の精査と管理

病変が潜在的に切除可能な異時性転移が専用の造影 CT または MRI で証明されれば、PET/CT によって病変の広がりを描出することを考慮すべきである。PET/CT 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

^{624,652,653}。Joyce ら ⁶⁵² は具体的に、術前に PET を行った場合、患者の 25%で治癒目的の肝切除が変更または中止されたことを報告している。最近のランダム化臨床試験において、切除可能な異時性転移巣を有する患者を精査する上での PET/CT の役割が評価された ⁶²⁴。生存期間に対する PET/CT の影響は認められなかったが、PET/CT の施行後に 8%の患者で外科的な管理方針が変更された。この試験については、前述の「*同時性転移の精査と管理*」で詳細に考察している。

Stage IV と診断される他の病態と同様に、抗 EGFR 抗体薬を可能な選択肢の 1 つとして組み入れるかどうかを決定するため、腫瘍の KRAS/NRAS 遺伝子変異検査（転移巣または原発巣）を行うべきである。腫瘍の KRAS/NRAS 遺伝子が野生型の患者には BRAF のジェノタイプングを考慮してもよいが、この検査は現時点では任意の選択肢であり、抗 EGFR 薬を使用すべきか否かの判断には必ずしも必要ではない（「KRAS、NRAS および BRAF の役割」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。異時性転移巣の管理は、患者の化学療法歴の評価も含めること、および結腸切除がないことにおいて、同時性転移の管理とは区別される。

切除可能な病変を有する患者は、過去に化学療法を受けた治療歴があるか否かで区別される。切除可能な転移巣を有する患者に対する治療法は、切除と 6 ヶ月間の周術期化学療法（術前または術後もしくはその両方）であり、治療歴に基づいてレジメンを選択する。化学療法歴のない患者では、FOLFOX または CapeOx が望ましく、FLOX、カペシタビンおよび 5-

FU/LV が他の選択肢となる。異時性転移において周術期化学療法が推奨されない症例も存在する。特に、過去に化学療法と先行手術の治療歴がある患者には、経過観察も選択可能であり、切除不能進行例に対して有効なレジメンの化学療法を選択してもよい。以前にオキサリプラチンベースの化学療法を受けた患者では、経過観察が望ましい。さらに、術前補助療法の施行中に病勢進行を来した患者では、経過観察が適切な選択肢となる。

横断画像によって切除不能な病変（切除可能に移行できると考えられる病変を含む）があ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るべきである（前述の「*増悪後の治療法*」を参照）。肝転移のみの症例における全身 5-FU/LV（カテゴリー 2B）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と腫瘍内科の経験を有する施設における選択肢の 1 つである。緩和的化学療法を受けている患者には、約 2~3 ヶ月毎に CT または MRI によるモニタリングを行うべきである。

切除不能進行大腸癌を対象とする臨床試験のエンドポイント

この数年にわたり、切除不能進行大腸癌の臨床試験ではどのようなエンドポイントが最も適切かという問題について、多くの議論が繰り返されてきた ⁶⁵⁴。生活の質はまれにしか測定されないアウトカムであるが、その臨床的な重要性を疑う余地はない ⁶⁵⁵。OS も臨床的に明らかに重要であるが、多数の患者と長期の追跡が必要となるため、あまり採用されていない ⁶⁵⁵。代理エンドポイントとして PFS がよく用いられるが、OS との相関性は良くみても一貫せず、二次以降の治療では特にその傾

向が強い^{655,656}。2011年にGROUP Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD)は、PFSをエンドポイントに採用している試験に臨床試験デザインの特定の側面を組み込むことを提案した⁶⁵⁷。

3件のランダム化比較試験の個々の患者データを統合した最近の研究において、二次以降の治療法を考慮に入れたエンドポイントの検討が行われた。具体的には、有効であった各治療でのPFS期間の合計である病勢制御期間(duration of disease control)と、治療サイクルと予定した治療が(死亡、進行、新しい薬剤の投与により)終了となる時点との間隔を含む戦略不成功までの期間(time to failure of strategy)である⁶⁵⁶。この研究では、PFSとOSの間よりもこれらのエンドポイントとOSとの間により高い相関性が認められた。別の代替エンドポイントである腫瘍増殖までの期間もOSの予測因子として提唱されている⁶⁵⁸。これらのエンドポイントとその他の代替エンドポイントについては、更なる評価が必要である。

治療後のサーベイランス

治療目的の手術の後に、あるいは補助化学療法が実施された場合はその後に、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、治療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。結腸癌の補助療法に関する18件の大規模ランダム化試験に登録された20,898例のデータ解析では、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²⁰⁴、また最近の研究では、再発の95%が5年以内に発生していた⁶⁵⁹。

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、数件の過去の研究⁶⁶⁰⁻⁶⁶²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3件のメタアナリシスでも示されている⁶⁶³⁻⁶⁶⁶。密度の高い術後サーベイランスについては、Stage IおよびStage IIAの患者でも有益となることが示唆されている⁶⁶⁷。さらに、つい最近の集団ベース研究の報告では、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⁶⁶⁸、それらの知見はこういった患者において治療後により高頻度のフォローアップを行うことを支持するものである。切除を受けたStage I~IIIの患者1,202例を対象とした最近のランダム化比較試験の結果によると、高頻度のサーベイランス画像検査またはCEAによるスクリーニングでは、症状が現れた場合にのみ検査を行う最低限フォローアップ群と比較して、治療目的の外科的治療の施行率が上昇したが、CEAとCTを併用する利点は認められなかった(最低限フォローアップ群で2.3%、CEA群で6.7%、CT群で8%、CEA+CT併用群で6.6%)⁶⁶⁹。この研究では、最低限のフォローアップと比較して、CEA、CTまたはその両方による定期的なモニタリングに死亡率に対する効果は認められなかった(死亡率は18.2% vs 15.9%で差は2.3%; 95%CI, -2.6%-7.1%)。著者らは、いかなるサーベイランス戦略でも、症状に基づくアプローチを大きく上回る生存期間延長が得られる可能性は低いと結論された。明らかに、治療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おり、当委員会の推奨は主にコンセンサスに基づくものである。当委員会は、転移巣の外科的切除により治療が期待できる患者を同定する手段としてサーベイランスを支持している。

Stage Iの患者に対しては、再発のリスクの低さとサーベイランスに伴う有害性から、低頻度のサーベイランス計画が適切であると当委員会は考えて

いる。考えられる有害性としては、頻回の CT による放射線被曝、サーベイランスのための来院および画像検査に伴う精神的ストレス、偽陽性の検査結果に対するフォローアップに起因するストレスおよびリスクなどが挙げられる。したがって当委員会は、Stage I の患者には 1 年後に大腸内視鏡検査を施行することを推奨する。大腸内視鏡検査の再検査は、3 年後に実施し、その後は進行性腺腫（絨毛状ポリープ、1cm 超のポリープまたは高異型度）が認められなければ、5 年ごとの実施が推奨される。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⁶⁷⁰。

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 II/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 年間実施すべきである。CEA 検査をベースライン時および 3~6 カ月毎に 2 年間⁶⁷¹、その後は患者が積極的な根治手術の潜在的候補であると臨床医が判断した場合、Stage III の患者および Stage II の患者には計 5 年間は 6 カ月毎に実施することが推奨される^{663,671}。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 3~6 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、1cm 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⁶⁷⁰。50 歳以前に結腸癌を発症した患者はより頻繁な大腸内視鏡検査の適応となる。胸部、腹部および骨盤 CT は、Stage III および再発リスクが高い Stage II の患者では最大 5 年間は年に 1 回実施することが推奨される^{663,672}。5 年を越えるルーチンの CEA モニタリングおよび CT は推奨されない。再発のモニタリングとしての PET/CT のルーチンな施行は推奨され

ない^{672,673}。PET/CT の CT は通常、単純 CT であるため、ルーチンのサーベイランスとしては質的に不十分である。

大腸癌の既往歴を有する患者では特に切除後最初の 2 年間で第二癌が発生するリスクが高いことをデータが示しているため^{670,674}、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⁶⁷⁰。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⁶⁷⁰。リンチ症候群の患者では、治療後のサーベイランスのための大腸内視鏡検査の推奨される頻度がより高い（すなわち、毎年）⁶⁷⁰。

主に肺および肝の潜在的に切除可能な転移病変がないかをモニターするには CT が推奨される⁶⁶³。それゆえ、CT は治療が期待できる肝または肺転移切除の候補でない無症候性の患者には、ルーチンに推奨されない^{663,672}。

最近、ASCO の Clinical Practice Guidelines Committee は、Cancer Care Ontario (CCO) のガイドライン Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer に対する支持を表明した^{675,676}。このガイドラインには、NCCN 結腸癌ガイドラインが推奨するサーベイランスとわずかながら異なる部分がある。ASCO/CCO では、Stage II および III の患者に対して年 1 回の腹部および胸部 CT を 3 年間にわたり行うよう推奨しているが、NCCN 委員会は、年 1 回の画像検査を 5 年間行うよう推奨している。当委員会によるこの推奨は、約 10% の患者が 3 年後に再発するという事実に基づいている^{204,659}。

治療目的の手術と補助療法を受けた NED の Stage IV 大腸癌患者に対するサーベイランスについての委員会の推奨事項は、Stage II/III の患者に対する推奨事項一覧とほぼ同じであるが、1 つの例外は特定の評価をより頻繁に実施するということである。特に当委員会は、これらの患者は胸部、腹部お

よび骨盤の造影 CT を補助療法後の最初の 2 年間は 3~6 カ月毎、続いて 6~12 カ月毎を最大で計 5 年受けるように推奨し、CEA 検査については最初の 2 年は 3~6 カ月毎、続いて（より進行度の低い患者と同様に）6 カ月毎で計 5 年間の実施を推奨している。ここでも、サーベイランスのための PET/CT のルーチンの施行は推奨されない。大腸癌の肝転移巣に対して切除またはアブレーションを受けた患者を対象とした最近の解析によると、サーベイランス画像検査の頻度は二次治療までの期間または生存期間の中央値と相関しないことが明らかになった⁶⁷⁷。年 1 回の画像検査を受けた患者の生存期間中央値は 54 カ月であったのに対して、年 3~4 回の画像検査を受けた患者では 43 カ月（ $P=0.08$ ）であったことから、この集団では年 1 回の画像検査で十分である可能性が示唆される。

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、身体診察、PET/CT を考慮することを含めるべきである。CEA 値の上昇にもかかわらず、画像検査の結果が正常である場合は 3 カ月毎に、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。

最近、Memorial Sloan Kettering Cancer Center でレトロスペクティブに実施されたカルテ調査によると、所属リンパ節転移までの大腸患者における R0 切除後の CEA 値上昇の約半数は偽陽性であり、ほとんどが 5~15ng/mL の範囲での単回または複数回の高値であった⁶⁷⁸。この研究では、15ng/mL を超える偽陽性はまれで、35ng/mL を超えた結果はすべて真陽性であった。

CEA 値が上昇し、良質な CT の結果が陰性である状況での PET/CT 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/CT 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/CT が外科的に治癒可能な病巣を同定する可能性は極めて小さいと指摘した）。最近の系統的レビューとメタアナリシスでは、この状況での PET/CT の施行を検討した研究が 11 件（患者 510 例）特定された⁶⁷⁹。これらを併合した解析での再発検出の感度および特異度の推定値は、それぞれ 94.1%（95%CI、89.4-97.1%）と 77.2%（95%CI、66.4-85.9）であった。この状況での PET/CT の使用はこうしたガイドラインの範囲内で許容される。当委員会では、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⁶⁸⁰、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。

サバイバーシップ

すべての患者を対象とした治療後サーベイランスには、予防接種のような疾患の予防対策、二次癌（例えば、乳癌、子宮頸癌、前立腺癌）に対する定期的スクリーニングによる癌の早期発見、およびルーチンの良好な医学的ケアやモニタリングなどのサバイバーシップのケア計画が含まれる（www.NCCN.org で入手可能な NCCN Guidelines for Survivorship を参照）。プライマリケア医の診療下で適応がある場合は、追加的な健康モニタリングを施行すべきである。生存者には、生涯にわたってプライマリケア医と治療上の関係を維持することが勧められる。

その他の推奨としては、慢性の下痢または失禁（例えば、人工肛門を有する患者）のような結腸癌または結腸癌治療の晩期後遺症に対するモニタリングが含まれる⁶⁸¹⁻⁶⁸⁵。大腸癌生存者で他に多くみられる長期的な問題には、末梢神経障害、疲労、不眠症、認知機能障害、感情的苦痛などがある^{686,687}。これらの副作用とその他の副作用を扱うための具体的な管理介入の方法が

最近のレビューで議論されているほか⁶⁸⁸、大腸癌患者に対するサバイバーシップのケア計画が最近公表されている⁶⁸⁹。

禁煙、健康的な 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に対する治療後のアウトカムや生活の質の改善と関連していることを示すエビデンスもある。補助化学療法を評価した CALGB 89803 試験に参加した Stage III の結腸癌患者を対象としたプロスペクティブ観察研究によると、DFS と患者が行った運動の量に直接的な関係のあることが明らかになった⁶⁹⁰。さらに、Stage I~III の大腸癌で治療を受けた男性を対象とした大規模コホート研究では、運動の増加と大腸癌特異的死亡率および全死亡率の低下との関連性が認められた⁶⁹¹。より最近のデータでも、運動により転帰が改善されるという結論が支持されている。転移のない大腸癌生存者 2,000 例以上のコホートで、レクリエーション活動に多くの時間を費やした生存者は、余暇を座って過ごす時間が多かった生存者より死亡率が低かった⁶⁹²。さらに、最近得られたエビデンスでは、診断前と診断後のいずれの運動でも大腸癌による死亡率を低下させることが示唆されている。Women's Health Initiative 研究に登録され、その後大腸癌を発症した女性では、高レベルの身体運動を報告した場合の大腸癌特異的死亡率 (HR、0.68 ; 95%CI、0.41-1.13) および全死亡率 (HR、0.63 ; 95%CI、0.42-0.96) が低かった⁶⁹³。プロスペクティブ研究の最近のメタアナリシスでも同様の結果が得られている^{694,695}。

1989 年から 1994 年までに NSABP 試験に登録された Stage II と Stage III の結腸癌患者を対象としたレトロスペクティブ研究により、BMI が 35kg/m² 以上の患者では再発と死亡のリスクが高いことが明らかにされた⁶⁹⁶。最近の解析により、肥満患者では再発または死亡のリスクが高くなることが確認された⁵³。ACCENT データベースからのデータでも、補助療法を受けた Stage II/III の大腸癌患者における予後に診断前の BMI が影響を及ぼすことが

明らかにされた⁶⁹⁷。ただし、Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort に参加した後に大腸癌を発症した患者を対象とした最近の解析によると、診断前に肥満であったが診断後に肥満でなくなった患者では、全原因死亡率および大腸癌特異的死亡率が高かったことが判明した⁶⁹⁸。

果物、野菜、とり肉および魚が豊富で、赤身肉が少なく、また全粒粉が多く、精製粉および甘味の強いものが少ない食事が癌の再発または死亡などのアウトカムの改善と関連することが明らかにされている⁶⁹⁹。Stage I、II または III の大腸癌患者では、診断後に乳製品およびカルシウムの総摂取量が高いと、死亡リスクが低くなる可能性を示したエビデンスもある⁵⁷。また最近の CALGB 89803 試験の解析では、血糖負荷の高い食事によって Stage III の患者で再発および死亡リスクが高くなったことが明らかにされた⁷⁰⁰。CALGB 89803 試験で得られたデータの別の解析では、Stage III の結腸癌患者において、糖分を多く含む飲料の摂取量と再発および死亡リスクの増大との関係が明らかにされた⁷⁰¹。転移のない大腸癌生存者における赤身肉や加工肉の摂取量と死亡率との関係は、最近の Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort からのデータによってさらに裏づけられており、これによると、摂取量が一貫して多い生存者は、摂取量が少ない生存者よりも大腸癌特異的な死亡リスクが高かった (RR、1.79 ; 95%CI、1.11-2.89)⁵¹。

American Cancer Society⁷⁰² が推奨しているように、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。さらに最近の試験では、電話で健康促進行動を指導した場合、大腸癌生存者の身体活動、食事および BMI について好ましい効果がみられることが示され⁷⁰³、生存者が健康促進行動の変化に影響を受けやすいことを示唆している。

当委員会は、プライマリケア医が新たに癌サーベイランスの責務を担うことになった際には、サバイバーシップのための取り組みとプライマリケア医へのケアの引き継ぎを文書化することを推奨する⁷⁰⁴。この引き継ぎ文書には、その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て、治療の全体的な概要を記載すべきである。また、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、考えられる治療の晩期後遺症などを含めて、考えられる臨床経過を記載すべきである。サーベイランスに関する推奨も含めるべきで、プライマリケア医および腫瘍医の具体的な責任とともに、適切なケアの移行のタイミングを詳細に示すべきである。

要約

当委員会は、大腸癌の管理には集学的方法が必要であると考えている。当委員会は、患者を臨床試験で治療することが標準または受け入れられている治療法よりも優先されるという概念を支持している。

切除可能な結腸癌に対して推奨される外科手技は、一塊 (en bloc) 切除および適切なリンパ節郭清である。切除されたリンパ節の十分な病理学的評価が重要で、少なくとも 12 個のリンパ節の評価が目標となる。当委員会は、FOLFOX または CapeOx (いずれもカテゴリー1、望ましい)、FLOX (カテゴリー1)、5-FU/LV (カテゴリー2A) またはカペシタビン (カテゴリー2A) による補助療法を、Stage III の患者に対して推奨している。また高リスクの Stage II 患者に対する補助療法にも、当委員会は 1 つの選択肢として、オキサリプラチン併用または非併用の 5-FU/LV (FOLFOX または FLOX) とオキサリプラチン併用または非併用のカペシタビン (すべての治療法選択肢についてカテゴリー2A) を推奨している。肝または肺に転移巣を有する患者には、患者が手術の候補で、すべての病巣の切除 (R0) および/または焼灼療法が実施可能な場合に外科切除を考慮すべきである。切除可能な転移巣を有する患者における初回治療として術前化学療法を考慮してもよい。

化学療法に反応して切除不能な状態から切除可能な状態に変化する可能性がある場合にも、この治療法 (すなわち conversion therapy) を開始すべきである。肝転移または肺転移の切除後には補助化学療法を考慮すべきである。

推奨される治療後のサーベイランスプログラムには、CEA 値の連続的な測定と定期的な胸部、腹部および骨盤 CT; 大腸内視鏡検査による評価; ならびに治療の長期的な副作用を管理し、疾患の予防を容易にし、健康的な生活様式を促進するためのサバイバーシップの計画が含まれる。

未治療の播種性の転移巣を有する患者に対する推奨は、治療の境界がはっきり区別されているというよりもむしろ不鮮明な連続した治療である。治療開始時に考慮すべき原則としては、特定の毒性を経験した患者に対する治療法の調整の計画を含めて、病状の進行がある場合とない場合の両方において治療法を変更するためのあらかじめ計画された戦略がある。切除不能進行・転移癌に対して推奨される一次治療の選択肢は、患者が強力な治療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、FOLFOXIRI が挙げられる。生物学的製剤 (例えば、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ) 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。病勢進行 (PD) となった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。当委員会は、臨床試験での治療が標準治療レジメン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. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:104-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639052>.
3. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
4. Henley SJ, Singh S, King J, et al. Invasive cancer incidence - United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:253-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670926>.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
6. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A., ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
8. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
9. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
10. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
11. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
12. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
13. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
14. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
15. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
16. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
17. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis

colorectal carcinoma): a guide for clinicians. CA Cancer J Clin 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.

18. Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex Immunohistochemistry and Microsatellite Instability Testing of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Among US Cancer Programs and Follow-Up of Abnormal Results. J Clin Oncol 2012;30:1058-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355048>.

19. Burt RW. Who should have genetic testing for the lynch syndrome? Ann Intern Med 2011;155:127-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768586>.

20. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. J Clin Oncol 2013;31:2554-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733757>.

21. Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.

22. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.

23. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.

24. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity

and mortality from Lynch syndrome. Genet Med 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.

25. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol 2014;109:1159-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070057>.

26. Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. J Clin Oncol 2013;31:1336-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454>.

27. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. JAMA 2012;308:1555-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073952>.

28. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>.

29. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2197 e2191-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416305>.

30. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145:166-175 e168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909>.

31. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control 2013;24:1207-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563998>.

32. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448792>.
33. Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:293-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540747>.
34. Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538>.
35. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1421-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037561>.
36. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546613>.
37. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958-1972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307158>.
38. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009;125:171-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350627>.
39. Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2450-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715565>.
40. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-1687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288121>.
41. Levi Z, Kark JD, Barchana M, et al. Measured body mass index in adolescence and the incidence of colorectal cancer in a cohort of 1.1 million males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2524-2531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056504>.
42. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 2012;14:1307-1312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046351>.
43. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349764>.
44. Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:15-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946864>.
45. Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:862-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632818>.
46. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>.

47. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol 2011;106:1911-1921; quiz 1922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>.
48. Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. Int J Cancer 2014;135:1940-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623471>.
49. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). PLoS One 2013;8:e72715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023767>.
50. Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54:1167-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499149>.
51. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. J Clin Oncol 2013;31:2773-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816965>.
52. Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations Between Cigarette Smoking Status and Colon Cancer Prognosis Among Participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. J Clin Oncol 2013;31:2016-2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547084>.
53. Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. J Clin Oncol 2012;30:406-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203756>.
54. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014;25:1517-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.
55. Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. Br J Cancer 2013;108:1502-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511565>.
56. Dik VK, Murphy N, Siersema PD, et al. Prediagnostic Intake of Dairy Products and Dietary Calcium and Colorectal Cancer Survival-Results from the EPIC Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:1813-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917183>.
57. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. J Clin Oncol 2014;32:2335-2343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958826>.
58. Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Br J Clin Pharmacol 2014;78:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099257>.
59. Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. Cancer Med 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.
60. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf 2013;8:333-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311>.

61. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1304-1319. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007>.

62. Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e91818. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.

63. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.

64. Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1513-1517. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445673>.

65. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.

66. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-271. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014>.

67. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888778>.

68. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus

Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.

69. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.

70. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.

71. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.

72. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.

73. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.

74. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.

75. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.

76. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923599>.

77. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885809>.

78. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172729>.

79. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2013;15:559-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061638>.

80. Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, et al. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg* 2014;218:1004-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661856>.

81. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011;306:1089-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917579>.

82. Storli K, Sondenaa K, Furnes B, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. *World J Surg* 2011;35:2796-2803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879420>.

83. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA*

2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.

84. Nedrebo BS, Soreide K, Nesbakken A, et al. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Dis* 2013;15:e301-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582027>.

85. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.

86. Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA* 2011;306:1139-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917585>.

87. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1222-1230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989661>.

88. Berg M, Guriby M, Nordgard O, et al. Influence of microsatellite instability, KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. *Mol Med* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979710>.

89. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6166-6171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901106>.

90. Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, et al. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a single-centre experience. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:133-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382601>.

91. Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, et al. A Lymph Node Ratio of 10% Is Predictive of Survival in Stage III Colon Cancer: A French Regional Study. *Int Surg* 2014;99:344-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058763>.
92. Gleisner AL, Mogal H, Dodson R, et al. Nodal status, number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma? *J Am Coll Surg* 2013;217:1090-1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045143>.
93. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006;24:878-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418493>.
94. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383790>.
95. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
96. Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190495>.
97. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
98. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11100053>.
99. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
100. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270246>.
101. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050>.
102. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377967>.
103. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
104. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.

105. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.

106. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer 2000;88:2228-2238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820343>.

107. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.

108. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. Surg Today 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.

109. Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. ANZ J Surg 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113398>.

110. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.

111. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. Am J Prev Med 2007;32:210-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296473>.

112. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007;85:1586-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>.

113. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.

114. Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.

115. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2984-2991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>.

116. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:2430-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>.

117. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Cancer 2014;50:1510-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>.

118. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. J Clin Oncol 2011;29:1599-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422438>.

119. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Accessed January 27, 2014.
120. Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas--existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:534-544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897080>.
121. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 2010;199:797-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609724>.
122. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al. Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1436-1441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689032>.
123. Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol* 2012;35:533-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659832>.
124. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *J Gastrointest Surg* 2012;16:320-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956430>.
125. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol* 2010;49:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20397775>.
126. Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg* 2007;142:285-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372054>.
127. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer* 1993;72:2124-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8374871>.
128. Coia L, Hoffman J, Scher R, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:161-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083109>.
129. Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355111>.
130. Jigyasu D, Bedikian AY, Strohlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer* 1984;53:23-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6690001>.
131. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-2603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164203>.
132. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012;23:561-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481063>.
133. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:132-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709215>.
134. Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. *Br J*

Cancer 2008;99:591-596. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682713>.

135. Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. Ann Oncol 2012;23:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653683>.

136. Shapiro JF, Chase JL, Wolff RA, et al. Modern systemic chemotherapy in surgically unresectable neoplasms of appendiceal origin: a single-institution experience. Cancer 2010;116:316-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904805>.

137. Tejani MA, Ter Veer A, Milne D, et al. Systemic Therapy for Advanced Appendiceal Adenocarcinoma: An Analysis From the NCCN Oncology Outcomes Database for Colorectal Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1123-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099444>.

138. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. Gastroenterology 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.

139. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. CA Cancer J Clin 1997;47:93-9112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074488>.

140. Yoshii S, Nojima M, Nosho K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:292-302 e293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962552>.

141. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. Am J Surg Pathol 1983;7:613-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6638257>.

142. Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. J Natl Compr Canc Netw 2007;5:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977505>.

143. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. Dis Colon Rectum 2005;48:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937622>.

144. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? Gastroenterology 1986;91:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3721127>.

145. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4007423>.

146. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. Curr Opin Gen Surg 1994;208-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971>.

147. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy 2013;45:827-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884793>.

148. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2013;27:2692-2703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392988>.

149. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
150. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
151. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.
152. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024315>.
153. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. AJR Am J Roentgenol 1988;150:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257314>.
154. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. J Gastrointest Surg 2014;18:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170606>.
155. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. Semin Oncol 1991;18:381-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713712>.
156. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. J Clin Oncol 2010;28:272-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013>.
157. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. J Clin Oncol 2005;23:8706-8712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630>.
158. Madoff RD. Defining quality in colon cancer surgery. J Clin Oncol 2012;30:1738-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473171>.
159. West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. Lancet Oncol 2008;9:857-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667357>.
160. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. J Clin Oncol 2012;30:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473170>.
161. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. Ann Surg Innov Res 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
162. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Can J Surg 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.
163. Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis 2014;16:O75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206016>.

164. Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:309-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445673>.
165. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103285>.
166. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071061>.
167. Jayne DG, Guillou PJ, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
168. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:75-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132548>.
169. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059. *Cancer Treat Rev* 2004;30:707-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541580>.
170. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893502>.
171. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, et al. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg* 2012;256:915-919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154392>.
172. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372057>.
173. Di B, Li Y, Wei K, et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a meta-analysis of 5-year follow-up outcomes. *Surg Oncol* 2013;22:e39-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643698>.
174. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204:439-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324779>.
175. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468803>.
176. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012;3:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315650>.
177. Rondelli F, Trastulli S, Avenia N, et al. Is laparoscopic right colectomy more effective than open resection? A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Colorectal Dis* 2012;14:e447-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540533>.

178. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8 Suppl 3:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813591>.

179. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.

180. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798899>.

181. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin* 2010;26:527-547, x. Available at:

182. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 2014;32:1804-1811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799480>.

183. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;51-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577206>.

184. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553229>.

185. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:819-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883956>.

186. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*

2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.

187. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):3501. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/3501.

188. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.

189. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4007. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4007.

190. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199089>.

191. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091614>.

192. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07 [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):LBA3500. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA3500.

193. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant

Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.

194. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.

195. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>.

196. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.

197. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995;345:939-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715291>.

198. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. Eur J Cancer 1999;35:1343-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658525>.

199. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol 2005;23:8671-8678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314627>.

200. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with

Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553-3559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550154>.

201. Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. Cancer 2013;119:1593-1601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280510>.

202. Sargent DJ, for the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Group. Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: Lessons from the 20,800-patient (pt) ACCENT dataset [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 suppl):4008. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4008.

203. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.

204. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2009;27:872-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.

205. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. J Clin Oncol 2010;28:460-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008641>.

206. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer

trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. Eur J Cancer 2011;47:990-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257306>.

207. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol 1999;17:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334519>.

208. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22:1797-1806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067028>.

209. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020-2029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404>.

210. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2011;29:1261-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383284>.

211. Wu X, Zhang J, He X, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. J Gastrointest Surg 2012;16:646-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194062>.

212. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002;20:3999-4005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351597>.

213. O'Connor ES, Greenblatt DY, Loconte NK, et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer With Poor Prognostic Features.

J Clin Oncol 2011;29:3381-3388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788561>.

214. Meropol NJ. Ongoing Challenge of Stage II Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:3346-3348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788557>.

215. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol 2012;30:3353-3360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915656>.

216. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29:3768-3774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859995>.

217. Love N, Bylund C, Meropol NJ, et al. How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 suppl):4020. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4020.

218. Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. J Clin Oncol 2011;29:4599-4601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067398>.

219. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867608>.

220. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant

therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.

221. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:2449-2460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018966>.

222. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. Am J Clin Pathol 2008;129:238-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208804>.

223. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res 1998;58:3455-3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699680>.

224. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. J Clin Oncol 2007;25:767-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228023>.

225. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.

226. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.

227. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract]. J

Clin Oncol 2009;27 (May 20 suppl):4001. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4001>.

228. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2013;31:3664-3672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019539>.

229. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. J Clin Oncol 2011;29:3153-3162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747089>.

230. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. J Clin Oncol 2010;28:3937-3944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679606>.

231. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2011;29:4611-4619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067390>.

232. O'Connell M, Lee M, Lopatin M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in NSABP C07 as a predictor of recurrence in stage II and III colon cancer patients treated with 5FU/LV (FU) and 5FU/LV+oxaliplatin (FU+Ox) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3512.

233. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581.

J Clin Oncol 2013;31:1775-1781. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530100>.

234. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. J Clin Oncol 2013;31:4512-4519. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220557>.

235. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. J Clin Oncol 2011;29:17-24. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098318>.

236. Salazar R, Tabernero J, Moreno V, et al. Validation of a genomic classifier (ColoPrint) for predicting outcome in the T3-MSS subgroup of stage II colon cancer patients [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3510. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3510.

237. Salazar R, de Waard JW, Glimelius B, et al. The PARSC trial, a prospective study for the assessment of recurrence risk in stage II colon cancer (CC) patients using ColoPrint [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:678. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/678.

238. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. J Clin Oncol 2011;29:4620-4626. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067406>.

239. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients With Stage III Colon Cancer Diagnosed After Age 75 Years. J Clin Oncol 2012;30:2624-2634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665536>.

240. Dotan E, Browner I, Hurria A, Denlinger C. Challenges in the management of older patients with colon cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:213-224; quiz 225. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308516>.

241. McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the Chemotherapy Approach for Older Patients With Colon Cancer. J Clin Oncol 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071118>.

242. Muss HB, Bynum DL. Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An Underused Lifesaving Treatment. J Clin Oncol 2012;30:2576-2578. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665545>.

243. Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. Colorectal Dis 2012;14:48-55. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689262>.

244. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of Age on the Efficacy of Newer Adjuvant Therapies in Patients With Stage II/III Colon Cancer: Findings From the ACCENT Database. J Clin Oncol 2013;31:2600-2606. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733765>.

245. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642686>.

246. Sargent D, Grothey A, Gray R. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. JAMA 2011;306:1199; author reply 1200. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934049>.

247. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

248. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.

249. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. Cancer 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.

250. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2012;104:211-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266473>.

251. Sanoff HK, Carpenter WR, Freburger J, et al. Comparison of adverse events during 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil/oxaliplatin adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: A population-based analysis. Cancer 2012;118:4309-4320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294436>.

252. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann Oncol 2012;23:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.

253. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as

adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol 2007;25:3456-3461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687149>.

254. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. J Clin Oncol 2001;19:3801-3807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559717>.

255. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. BMC Med 2011;9:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281463>.

256. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol 2009;27:3117-3125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425>.

257. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncol 2009;20:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179549>.

258. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 2011;29:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940184>.

259. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. J Clin Oncol 2013;31:359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233715>.

260. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon

cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:1225-1233. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168362>.

261. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. JAMA 2012;307:1383-1393. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474202>.

262. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:862-873. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928083>.

263. Cantero-Munoz P, Urien MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. Cancer Lett 2011;306:121-133. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414718>.

264. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. Surg Oncol 2013;22:22-35. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270946>.

265. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. Br J Cancer 2005;92:1819-1824. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.

266. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis 2007;22:699-704. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.

267. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.

268. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.

269. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.

270. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. Eur J Cancer 2009;45:2947-2959. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773153>.

271. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. Oncology (Williston Park) 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.

272. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.

274. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after

hepatectomy for colorectal liver metastasis. BMC Surg 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.

275. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. Ann Surg Oncol 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.

276. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. Semin Liver Dis 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.

277. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.

278. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.

279. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.

280. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.

281. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. Semin Oncol 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.

282. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.

283. Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. Oncology 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.

284. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 2012;4:283-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152705>.

285. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg 2006;141:460-466; discussion 466-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517>.

286. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. Am J Surg 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.

287. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. J Clin Gastroenterol 2008;42:945-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438208>.

288. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.

289. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a

- systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104709>.
290. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.
291. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.
292. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
293. Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222279>.
294. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180>.
295. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
296. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
297. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153217>.
298. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
299. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
300. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1009-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371333>.
301. Neeff HP, Drogitz O, Holzner P, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468250>.
302. Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1955-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334254>.
303. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-

analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.

304. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.

305. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.

306. Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. Semin Oncol 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.

307. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411382>.

308. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.

309. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. N Engl J Med 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.

310. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.

311. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal

liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916>.

312. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Interv Radiol 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.

313. Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. Cardiovasc Interv Radiol 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.

314. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.

315. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. Cancer J 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.

316. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie 2011;34:368-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734423>.

317. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. AJR Am J Roentgenol 2011;197:W562-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940527>.

318. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373>.

319. Benson A, Mulcahy MF, Siskin G, et al. Safety, response and survival outcomes of Y90 radioembolization for liver metastases: Results from a 151 patient investigational device exemption multi-institutional study [abstract]. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2011;22 (suppl):S3. Available at: [http://www.jvir.org/article/S1051-0443\(11\)00003-0/fulltext](http://www.jvir.org/article/S1051-0443(11)00003-0/fulltext).

320. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 2010;103:324-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.

321. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 2001;12:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.

322. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.

323. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:1861-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906565>.

324. Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with

unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. BMC Cancer 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.

325. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.

326. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.

327. van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.

328. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.

329. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:3687-3694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.

330. Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. Eur J Cancer 2013;49:3122-3130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777743>.

331. Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. J Nucl Med 2013;54:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071510>.
332. Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:537-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318568>.
333. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
334. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313>.
335. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1572-1578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>.
336. ACR-ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2011. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>. Accessed January 24, 2014.
337. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. Cancer 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.
338. Meyer J, Czito B, Yin F-F, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
339. Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. J Support Oncol 2008;6:9-13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.
340. Abdalla EK, Vauthey J-N, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961>.
341. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Microwave coagulation for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122576>.
342. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740609>.
343. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD008717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728679>.
344. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Electro-coagulation for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD009497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728692>.
345. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD006317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.

346. Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e45493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029051>.

347. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:493-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.

348. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. Ann Surg 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.

349. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070108>.

350. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.

351. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.

352. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. Am J Surg 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.

353. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol 2012;23:2619-2626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.

354. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. J Clin Oncol 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.

355. Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Am J Clin Oncol 2013;36:157-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314003>.

356. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1174-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631290>.

357. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. Gastrointest Endosc 2010;71:560-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.

358. Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:2765-2770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.

359. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric

French study. J Clin Oncol 2010;28:63-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.

360. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.

361. Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? Ann Surg 2013;257:1065-1071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520>.

362. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. Cancer 2010;116:5608-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.

363. Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Cancer Med 2013;2:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210>.

364. Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. J Gastrointest Surg 2014;18:1024-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577736>.

365. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.

366. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3737-3743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.

367. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2426-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.

368. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? Lancet Oncol 2012;13:e362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.

369. El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2012;19:110-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.

370. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol 2012;30:2449-2456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.

371. Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. Curr Treat Options Oncol 2013;14:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509>.

372. Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal

carcinomatosis: an experimental study. Ann Surg 2011;254:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.

373. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.

374. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.

375. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.

376. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? Semin Oncol 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.

377. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.

378. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.

379. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. J Clin Oncol 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.

380. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? Ann Surg Oncol 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.

381. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.

382. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.

383. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.

384. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.

385. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.

386. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer

2006;94:798-805. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.

387. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:21-30. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.

388. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010;11:38-47. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.

389. Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. Gastrointestinal Cancers Symposium 2009:497. Available at:

<http://meetinglibrary.asco.org/content/10593-63>.

390. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol 2014;25:1018-1025. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585720>.

391. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol 2013;31:1931-1938. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.

392. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.

393. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007;25:4779-4786. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.

394. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175435>.

395. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-2019. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.

396. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.

397. 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;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.

398. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.

399. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Rep 2012;27:1849-1856. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.

400. Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4312-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897009>.
401. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.
402. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.
403. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.
404. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.
405. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013;100:1414-1420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037559>.
406. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
407. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.
408. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:14-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677801>.
409. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053>.
410. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
411. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>.
412. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
413. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807987>.
414. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053508>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944126>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470715>.

417. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;355:1041-1047. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>.

418. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010;28:4697-4705. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921465>.

419. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.

420. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern

Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-1544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.

421. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. Oncologist 2006;11:981-987. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030638>.

422. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. Oncologist 2007;12:38-50. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227899>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665611>.

424. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303-312. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

425. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:4544-4550. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824706>.

426. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908660>.

427. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867200>.

428. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. J Clin Oncol 2005;23:4553-4560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002847>.

429. Kohne C, Mineur L, Greil R, et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. J Clin Oncol 2010;414. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/1456-72>.

430. Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. Eur J Cancer 1999;35:1338-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658524>.

431. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.

432. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443619>.

433. 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 (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl):LBA4011. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/LBA4011.

434. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602073>.

435. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 suppl):4028. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4028.

436. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. Oncologist 2006;11:1010-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030643>.

437. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004;90:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026800>.

438. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.

439. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.

440. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001;19:4097-4106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689577>.

441. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
442. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410113>.
443. Lentz F, Tran A, Rey E, et al. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:21-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727486>.
444. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:992-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030640>.
445. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609103>.
446. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:632-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606256>.
447. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.
448. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169795>.
449. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548840>.
450. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903473>.
451. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.
452. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037>.
453. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
454. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255311>.

455. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235136>.

456. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3347-3353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748>.

457. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008;19:920-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065406>.

458. Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, et al. Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1524-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978503>.

459. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (15s; suppl.):4086. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/33403-65>.

460. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras K, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012;12:271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748098>.

461. Schmieg W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol* 2013;24:1580-1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463625>.

462. Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). *J Clin Oncol* 2012;30:3596-3603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965965>.

463. Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Cetuximab Plus Brivanib Alaninate Versus Cetuximab Plus Placebo in Patients With Metastatic, Chemotherapy-Refractory, Wild-Type K-RAS Colorectal Carcinoma: The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2477-2484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690424>.

464. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1341-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358972>.

465. Johnsson A, Hagman H, Frodin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013;24:2335-2341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788755>.

466. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>.

467. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196673>.
468. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.
469. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-1215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>.
470. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. *Cancer* 2012;118:5614-5622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569841>.
471. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>.
472. Seymour M. Conceptual approaches to metastatic disease. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x77-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987997>.
473. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057174>.
474. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217938>.
475. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188-1189; author reply 1189-1190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309961>.
476. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011;29:421-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189381>.
477. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007;25:4028-4029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664456>.
478. Klijn N, Tol J, Koopman M, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;47:369-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067912>.
479. Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:289-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394142>.
480. Wen F, Zhou Y, Wang W, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:171-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898039>.

481. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:1791-1798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542974>.

482. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:997-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297951>.

483. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786657>.

484. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933>.

485. 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;27:663-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.

486. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA3. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/LBA3.

487. Buchler T, Pavlik T, Melichar B, et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with

capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. *BMC Cancer* 2014;14:323. Available at:

488. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673685>.

489. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;128:682-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473862>.

490. Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 2012;3:831-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741002>.

491. Product Insert. ELOXATIN (oxaliplatin). Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC; 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012bl.pdf. Accessed January 27, 2014.

492. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85:328-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247559>.

493. Package Insert. XELODA® (capecitabine). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals; 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020896s026bl.pdf. Accessed January 27, 2014.

494. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. J Clin Oncol 2008;26:2118-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445840>.
495. Schmoll H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. Oncologist 2006;11:1003-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030642>.
496. Hofheinz RD, Heinemann V, von Weikersthal LF, et al. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. Br J Cancer 2012;107:1678-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033005>.
497. Package Insert. Camptosar® (irinotecan hydrochloride injection). New York, NY: Pfizer, Inc.; 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020571s042bl.pdf. Accessed October 2, 2014.
498. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004;22:1382-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007088>.
499. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. Pharmacogenomics J 2014;14:120-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529007>.
500. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. J Clin Oncol 2006;24:4534-4538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008691>.
501. Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, et al. Dose-Finding and Pharmacokinetic Study to Optimize the Dosing of Irinotecan According to the UGT1A1 Genotype of Patients With Cancer. J Clin Oncol 2014;32:2328-2334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958824>.
502. The Invader® UGT1A1 Molecular Assay HOLOGIC™; 2011. Available at: http://www.invaderchemistry.com/invader_applications/invader-ugt1a1.html. Accessed August 20, 2014.
503. UGT1A1 for Irinotecan Toxicity: Managing medication dosing and predicting response to treatment of cancer with irinotecan (Camptosar®, CPT-11). LabCorp Laboratory Corporation of America; 2010. Available at: https://www.labcorp.com/wps/portal/!ut/p/c0/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os_hQV5NgQ09LYwMDS38nAyMv8zAjC6cgl_cAA_2CbEdFA_BiUI5s!/?WCM_PORTLET=PC_7_UE4S1I9300F7202JNDVEFE2007_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/labcorp+content/LabCorp/Provider/Resources/Services/Pharmacogenetics. Accessed August 20, 2014.
504. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. Oncology 2009;77:113-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628950>.
505. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. J Clin Oncol 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570.
506. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:4906-4911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541>.

507. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813>.
508. Falcone A, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:3505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/3505.
509. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the phase III randomized TRIBE trial [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:336. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/4_suppl/336.
510. Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I, et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: Resectability and safety in OLIVIA [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:3619. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/3619.
511. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125085s2851.pdf. Accessed August 15, 2014.
512. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506171>.
513. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738537>.
514. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:145-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763824>.
515. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:323-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686090>.
516. Fourrier-Reglat A, Smith D, Rouyer M, et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24307007>.
517. Cao Y, Tan A, Gao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:677-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184059>.
518. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18:1004-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881988>.
519. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin*

Cancer Res 2010;29:58. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504361>.

520. Lv C, Wu S, Zheng D, et al. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. Cancer Biother Radiopharm 2013;28:501-509. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768086>.

521. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010;21:1152-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942597>.

522. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. BMC Cancer 2012;12:89. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414244>.

523. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, et al. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:608-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253466>.

524. Hartmann H, Muller J, Marschner N. Is there a difference in demography and clinical characteristics in patients treated with and without bevacizumab? J Clin Oncol 2012;30:3317-3318; author reply 3318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649139>.

525. Hurwitz HI, Lyman GH. Registries and randomized trials in assessing the effects of bevacizumab in colorectal cancer: is there a common theme? J Clin Oncol 2012;30:580-581. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253468>.

526. de Gramont A, Cutsem EV, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone

as adjuvant treatment for colon cancer [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (suppl 4):362. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/4_suppl/362?sid=0428ab46-122b-408a-9483-34bbabe0636d.

527. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2011;305:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285426>.

528. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous Thromboembolic Events With Chemotherapy Plus Bevacizumab: A Pooled Analysis of Patients in Randomized Phase II and III Studies. J Clin Oncol 2011;29:1757-1764. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422411>.

529. Dai F, Shu L, Bian Y, et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. Clin Drug Investig 2013;33:779-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979925>.

530. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.

531. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007;25:5180-5186. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024865>.

532. Safety: Avastin (bevacizumab). FDA; 2013. Available at:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>. Accessed January 27, 2014.

533. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.

534. 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;206:96-9106. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.

535. Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. J Clin Oncol 2011;29:83-88. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098326>.

536. Miles DW. Reply to P. Potemski. J Clin Oncol 2011;29:e386.

Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e386.full>.

537. Potemski P. Is the Postprogression Survival Time Really Not Shortened in the Bevacizumab-Containing Arms of Phase III Clinical Trials? J Clin Oncol 2011;29:e384-385. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422432>.

538. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2013. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125084s242bl.pdf. Accessed January 27, 2014.

539. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2014. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125147s186bl.pdf. Accessed August 15, 2014.

540. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2012;38:618-625. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118887>.

541. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. Ann Oncol 2007;18:963-964.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488734>.

542. Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. Clin Colorectal Cancer 2007;6:529-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553202>.

543. Resch G, Schaberl-Moser R, Kier P, et al. Infusion reactions to the chimeric EGFR inhibitor cetuximab--change to the fully human anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab is safe. Ann Oncol 2011;22:486-487. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239398>.

544. Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 suppl):4134. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4134.

545. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007;357:2040-2048.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.

546. Lievre A, Bachet J-B, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.

547. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. Target Oncol 2013;8:173-181. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321777>.

548. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013;132:236-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644776>.
549. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Intrapatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
550. Burtness B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:5-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470276>.
551. Petrelli F, Cabiddu M, Borronovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241897>.
552. Zhang D, Ye J, Xu T, Xiong B. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *J Chemother* 2013;25:170-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783142>.
553. Grothey A, Lenz HJ. Explaining the unexplainable: EGFR antibodies in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1735-1737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473160>.
554. Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer. *Histopathology* 2008;53:698-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102009>.
555. McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441262>.
556. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005;16:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598946>.
557. Yen LC, Uen YH, Wu DC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg* 2010;251:254-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010090>.
558. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
559. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
560. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
561. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
562. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.

563. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.

564. 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 (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl):4001. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001.

565. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-1034. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024839>.

566. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2014. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.

567. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:4217-4219. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.

568. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. Clin Cancer Res 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.

569. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer 2011;104:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364579>.

570. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. Adv Anat Pathol 2010;17:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.

571. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.

572. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med 2011;154:37-49. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200037>.

573. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. JAMA 2010;304:1812-1820. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.

574. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D Tumor Mutations With Outcome in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Chemotherapy With or Without Cetuximab. J Clin Oncol 2012;30:3570-3577. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.

575. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. J Clin Oncol 2013;31:759-765. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>.

576. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.

577. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.

578. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.

579. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.

580. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.

581. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.

582. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.

583. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic

Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.

584. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.

585. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.

586. Loupakakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.

587. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.

588. Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2011;29:3523. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523.

589. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*

2011;29:2675-2682. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.

590. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7:e47054.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056577>.

591. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. Cancer Res 2005;65:6063-6069. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.

592. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. Br J Cancer 2010;102:1762-1768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.

593. Xu Q, Xu AT, Zhu MM, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: A meta-analysis. J Dig Dis 2013;14:409-416. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615046>.

594. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2013;15:e711-718. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112392>.

595. Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. Ann Oncol 2010;21:1565. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.

596. Lang I, Kohne CH, Folprecht G, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. Eur J

Cancer 2013;49:439-448. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116683>.

597. Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. Clin Colorectal Cancer 2011;10:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000810>.

598. Sobrero AF, Peeters M, Price TJ, et al. Final results from study 181: Randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (pmab) for the treatment of second-line metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:387. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/387.

599. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Biomarkers predictive for outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line FOLFOX4 plus or minus cetuximab: Updated data from the OPUS study [abstract]. J Clin Oncol 2010;428. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/1910-72>.

600. Taieb J, Maughan T, Bokemeyer C, et al. Cetuximab combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of COIN and OPUS study data [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3574. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3574.

601. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012;30:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>.

602. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver

metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:601-611. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>.

603. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(suppl):3510[^]. Available at:

<http://meetinglibrary.asco.org/content/84543-102>.

604. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2014;32:2240-2247. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687833>.

605. Wolpin BM, Bass AJ. Managing Advanced Colorectal Cancer: Have We Reached the PEAK With Current Therapies? J Clin Oncol 2014;32:2200-2202. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934780>.

606. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:2078-2083. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169794>.

607. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1407-1412. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807986>.

608. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with

fluorouracil: N9841. J Clin Oncol 2009;27:2848-2854. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380443>.

609. Segelov E, Chan D, Shapiro J, et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. Br J Cancer 2014;111:1122-1131. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072258>.

610. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:29-37. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168366>.

611. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. Ann Oncol 2013;24:2342-2349. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852309>.

612. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III "BEBYP" trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2013;31:3615. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/3615.

613. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. Clin Colorectal Cancer 2012;11:238-246. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658457>.

614. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study.

Pharmacoeconom Drug Saf 2014;23:726-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830357>.

615. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25:107-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356622>.

616. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:749-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851>.

617. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) Plus Irinotecan (CPT-11) is Active in CPT-11-Refractory Colorectal Cancer (CRC) that Expresses Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:7. Available at:

618. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2311-2319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.

619. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol 2014;15:569-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739896>.

620. Package Insert. ZALTRAP® (ziv-aflibercept). Bridgewater, NJ: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC; 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125418s0201bl.pdf. Accessed August 15, 2014.

621. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. Eur J Cancer 2014;50:320-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140268>.

622. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, oral. Wayne, N.J.: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203085s001bl.pdf. Accessed August 15, 2014.

623. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. Invest New Drugs 2013;31:1078-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700287>.

624. Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825641>.

625. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. Semin Nucl Med 2004;34:209-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202102>.

626. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.

627. Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. Int J Colorectal Dis 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.

628. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. Br J

Surg 2014;101:605-612. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652674>.

629. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. J Am Coll Surg 2013;216:707-716; discussion 716-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970>.

630. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.

631. Slesser AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. Surg Oncol 2013;22:36-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399>.

632. Worni M, Mantyh CR, Akushevich I, et al. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. J Gastrointest Surg 2012;16:2074-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972010>.

633. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2009;16:1809-1819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979139>.

634. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? J Am Coll Surg 2010;210:934-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510802>.

635. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. HPB (Oxford) 2011;13:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929676>.

636. De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325126>.

637. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. JAMA Surg 2013;148:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907>.

638. Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2014;16:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509899>.

639. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg 2008;25:430-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212115>.

640. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol 2007;33 Suppl 2:S76-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006267>.

641. Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. Acta Chir Belg 2009;109:317-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943586>.

642. Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials [abstract]. ASCO Meeting Abstracts

2012;30:3507. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3507.

643. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-938. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.

644. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.

645. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.

646. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.

647. Ahmed S, Shahid RK, Leis A, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2013;20:e420-441. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155639>.

648. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis*

2012;14:920-930. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>.

649. Clancy C, Burke JP, Barry M, et al. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. *Ann Surg Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849523>.

650. Yang TX, Billah B, Morris DL, Chua TC. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy. *Colorectal Dis* 2013;15:e407-419. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895669>.

651. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-6242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917862>.

652. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.

653. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.

654. Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.

655. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-1033. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.

656. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. J Clin Oncol 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.

657. Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). Rev Recent Clin Trials 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.

658. Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2013;31:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650411>.

659. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol 2013;108:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582>.

660. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.

661. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.

662. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.

663. Desch CE, Benson AB, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.

664. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer 2003;3:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529575>.

665. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD002200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.

666. 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;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.

667. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. J Clin Oncol 2009;27:3671-3676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564531>.

668. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. Ann Oncol 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.

669. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal

cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.

670. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. CA Cancer J Clin 2006;56:160-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.

671. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.

672. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.

673. Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. J Nucl Med 2013;54:1518-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776200>.

674. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.

675. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol 2013;31:4465-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220554>.

676. Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. Cancer Care Ontario;

2012. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124839>. Accessed January 9, 2014.

677. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. Surgery 2013;154:256-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889953>.

678. Litvka A, Cercek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925201>.

679. Lu YY, Chen JH, Chien CR, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2013;28:1039-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407908>.

680. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. Ann Surg 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.

681. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. Eur J Cancer Care (Engl) 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.

682. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.

683. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy.

Br J Cancer 2004;90:2278-2287. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.

684. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer: patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. Cancer 2007;110:2075-2082. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.

685. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995;38:361-369. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.

686. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2011;29:3263-3269. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.

687. Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. J Clin Oncol 2013;31:2699-2707. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775951>.

688. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:883-893; quiz 894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.

689. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. Cancer Control 2010;17:35-43. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.

690. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 2006;24:3535-3541. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.

691. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. Arch Intern Med 2009;169:2102-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.

692. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. J Clin Oncol 2013;31:876-885. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341510>.

693. Kuiper JG, Phipps AI, Neuhauser ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. Cancer Causes Control 2012;23:1939-1948. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793>.

694. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cancer 2013;133:1905-1913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314>.

695. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014;25:1293-1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644304>.

696. Dignam JJ, 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;98:1647-1654. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.

697. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. Cancer 2013;119:1528-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23310947>.

698. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. J Clin Oncol 2012;30:42-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093>.

699. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. JAMA 2007;298:754-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.

700. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Natl Cancer Inst 2012;104:1702-1711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358>.

701. Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). PLoS One 2014;9:e99816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937507>.

702. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 2006;56:254-281; quiz 313-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.

703. Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2013;31:2313-2321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690410>.

704. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468.html>.