

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

直 腸 癌

2013年 第4版

NCCN.org

重要注意事項：ロイコボリン不足
に関して[MS-17](#)を参照のこと。



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

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

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

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

Marwan G. Fakih, MD †
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Moon J. Fenton, MD, PhD †
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer Institute

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

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

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

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

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

Kilian Salerno May, MD §
Roswell Park Cancer Institute

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

Kate Murphy, BA ¥ (In memoriam)
Fight Colorectal Cancer

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 † ‡ †
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

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

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

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

Christopher Willett, MD §
Duke Cancer Institute

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Lauren Gallagher, RPh, PhD
Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN

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

NCCN直腸癌委員会メンバー ガイドライン更新の要約

臨床像および初回治療：

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

[サーベイランス（REC-7）](#)

[再発および精査（REC-8）](#)

[術後のCEAの上昇（REC-8）](#)

[病理学的レビューの原則（REC-A）](#)

[手術の原則（REC-B）](#)

[補助療法の原則（REC-C）](#)

[放射線療法の原則（REC-D）](#)

[切除不能進行・転移例に対する化学療法（REC-E）](#)

[サバイバーシップの原則（REC-F）](#)

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加盟施設で実施されている臨床試験の [オンライン検索](#)：
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、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2012

直腸癌ガイドライン 2013 年第 3 版から 2013 年第 4 版への変更の要約は以下の通りである：

[REC-A 5 of 6](#)

以下が追加された：

MSI 検査：NCCN 大腸癌スクリーニングガイドラインを参照

- 当委員会は、50 歳未満の大腸癌患者ではリンチ症候群の可能性が高いことに基づき、これに該当する患者には必ず MMR 蛋白の検査を施行することを推奨する。

[REC-E 3 of 9](#)

- イリノテカンベースの化学療法の治療歴のある患者についての 2 回目の増悪後の治療における治療選択肢として、FOLFOX および CapeOx が追加された。

直腸癌ガイドライン 2013 年第 2 版から 2013 年第 3 版への変更の要約は以下の通りである：

[REC-10](#)

- 切除不能な異時性転移、12 ヶ月以内の FOLFOX 補助療法の治療歴：初回治療のレジメンを REC-E 1 of 9 の初回増悪後の治療と一致させた。以下のレジメンが追加された：FOLFIRI±アフリベルセプト、イリノテカン±ペバシズマブ、イリノテカン±アフリベルセプト、（セツキシマブまたはパニツムマブ）（KRAS 野生型遺伝子のみ）＋イリノテカン。

[REC-E 1 of 9, REC-E 2 of 9, REC-E 3 of 9](#)

- レゴラフェニブが、治療歴に応じ、初回増悪、2 回目の増悪、3 回目の増悪後の治療における治療選択肢として追加された。レゴラフェニブに対する代替選択肢として対症療法（BSC）および臨床試験も記載された。

[REC-E 8 of 9](#)

- レゴラフェニブのレジメンが追加された：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。

[REC-E 9 of 9](#)

- レゴラフェニブについての参考文献が追加された：Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (suppl 4):LBA385.

直腸癌ガイドライン 2013 年第 1 版から 2013 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に伴って考察の節が更新された。

直腸癌ガイドライン 2012 年第 3 版から 2013 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

REC-2

- 精査：胸部/腹部/骨盤 CT、脚注「f」が追加された：「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 を検討すること。」
REC-7 にも該当する。

REC-3

- 脚注「h」が修正された：高リスクの特徴には、断端陽性、脈管侵襲陽性、低分化腫瘍、sm3 浸潤が含まれる。

REC-5

- 転移巣および直腸病変の二期的または同時切除後の補助療法の推奨：「stageIII に対する補助療法（REC-4）」が「FOLFOX/CapeOx が望ましい」に変更された。
- 脚注「q」が修正された：「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。」

REC-6

- 臨床的進行度が「すべての T、すべての N、M1 切除不能な同時性転移または医学的に手術不能」に変更された。

REC-9

- 化学療法歴なし、切除：「stageIII に対する補助療法（REC-4）」が「FOLFOX/CapeOx が望ましい」に変更された。
- 化学療法歴なし、術前補助化学療法、推奨が REC-E から REC-4 に変更された。
- 化学療法歴なし、術前補助化学療法中に増悪：「経過観察」が追加された。
- 化学療法歴あり、切除：「（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）」が「経過観察」に追加された。
- 増悪なしが「術前補助化学療法で増悪なし」に変更された。
- 増悪が「術前補助化学療法で増悪」に変更された。

REC-A 1 of 6

- 経肛門の切除に関する箇条書きの 2 番目の項目が修正された：不良な組織病理学的特徴：大きさが 3cm を超える、Grade III、脈管侵襲陽性、断端陽性または sm3 への腫瘍浸潤を認める T1 癌

REC-A 3 of 6

- 組織学的進行度に関する箇条書きの 2 番目の項目が修正された：「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、…不規則で離散的な腫瘍病巣は、…」以下の文章が削除された。「AJCC staging manual 第 7 版において節外性腫瘍病巣または pN1c に分類される。Stage II の結腸癌において節外性腫瘍病巣が認められた場合は、5 年無病生存率は 80% vs 50~60% (p < 0.01) と有意に悪化する。」

REC-A 5 of 6

- BRAF 遺伝子変異検査に関する箇条書きの 1 番目の項目が修正された：「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。」

直腸癌ガイドライン 2012 年第 3 版から 2013 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

[REC-C 1 of 2](#)

- 術後の補助化学療法：FLOX が削除された。

[REC-E](#)

- レジメンの全項目を含めるために合計 7 ページから合計 9 ページに拡大された。

[REC-E 1 of 9](#)

- 初回増悪後の治療、FOLFIRI およびイリノテカンに「±ペバシズマブ」が追加された。
- 初回増悪後の治療、治療選択肢として「FOLFIRI±アフリベルセプト」が追加された。
- 初回増悪後の治療、治療選択肢として「イリノテカン±アフリベルセプト」が追加された。

[REC-E 2 of 9](#)

- 初回増悪後の治療、FOLFOX および CapeOx に「±ペバシズマブ」が追加された。

[REC-E 3 of 9](#)

- 初回増悪後の治療、FOLFOX および CapeOx に「±ペバシズマブ」が追加された。
- 初回増悪後の治療、FOLFIRI、イリノテカンおよびイリノテカン+オキサリプラチンに「±ペバシズマブ」が追加された。
- 初回増悪後の治療、FOLFIRI に「±アフリベルセプト」が追加された。
- 初回増悪後の治療、イリノテカンに「±アフリベルセプト」が追加された。

[REC-E 5 of 9](#)

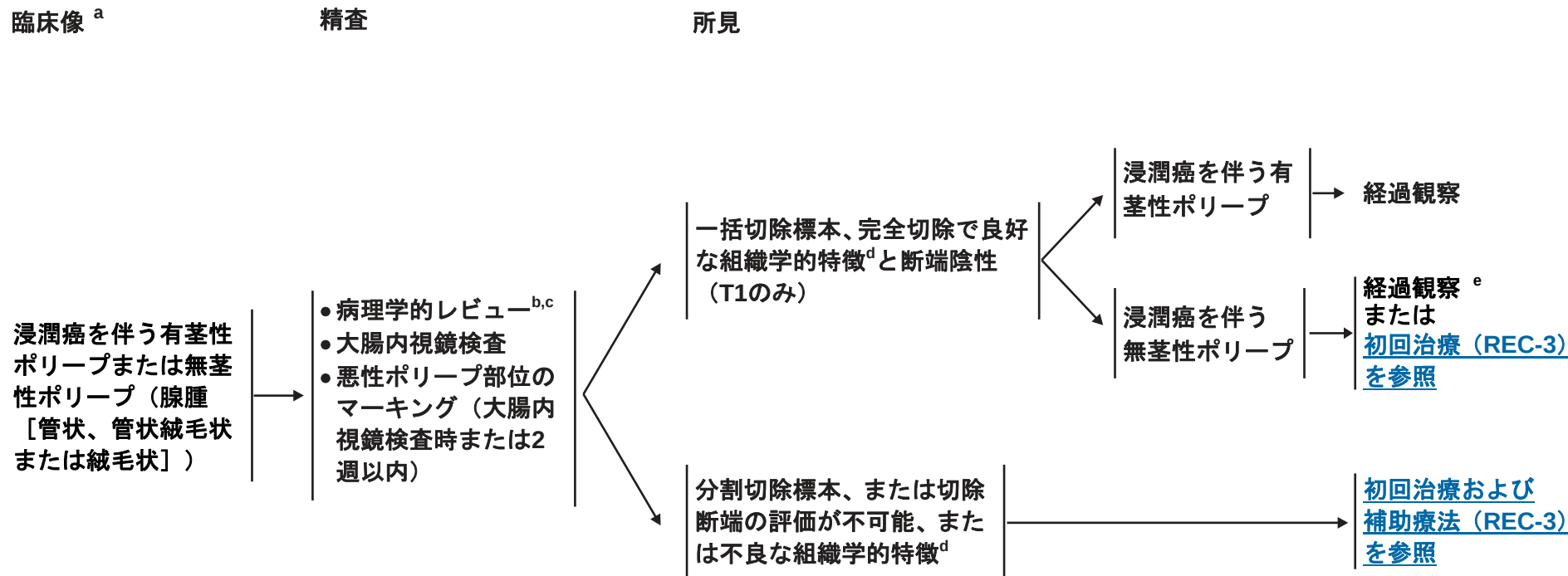
- 脚注「5」、以下の文章が削除された：「ペバシズマブを含む一次治療レジメンを実施中に増悪した場合、その後に、二次治療レジメンとともにペバシズマブを継続することを支持するデータは存在せず、増悪後のペバシズマブの継続は推奨されない。一次治療でペバシズマブが使用されていない場合、治療に対する禁忌がなければ、ペバシズマブ投与を考慮することが適切であろう。」
- 脚注「9」が修正された：「有効な化学療法と併用した一次治療での抗 EGFR 療法の是非を BRAF V600E 変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。」
- 脚注「11」が追加された：「FOLFIRI-ペバシズマブ投与中に増悪した患者における 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。」

[REC-E 7 of 9](#)

- 以下のレジメンが追加された：
FOLFIRI+アフリベルセプト¹²
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

[REC-E 9 of 9](#)

- 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.



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

^b 浸潤癌（pT1）の存在を確認する。pTisは転移能をもたない。

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

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

^e 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、死亡または血行性転移〔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（REC-A）](#)の内視鏡的に切除された悪性ポリープを参照。

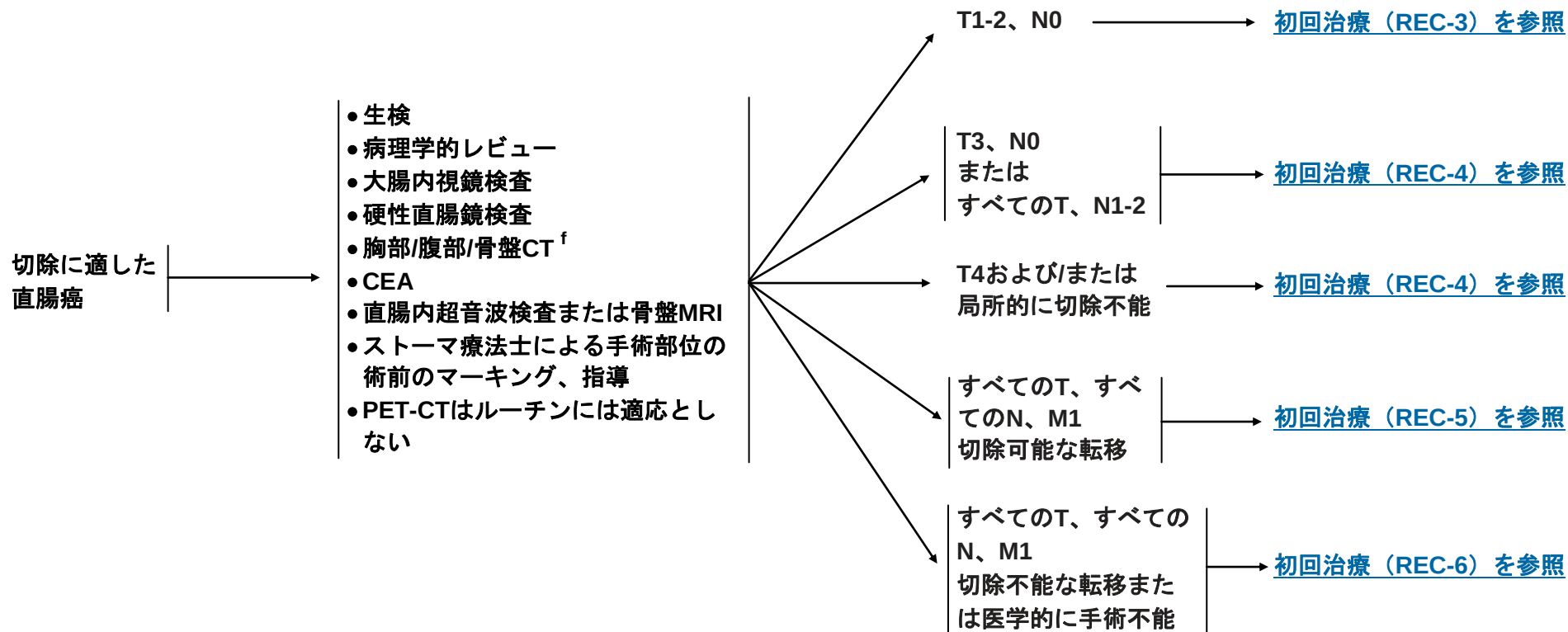
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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。

臨床像^a

精査

臨床的進行度

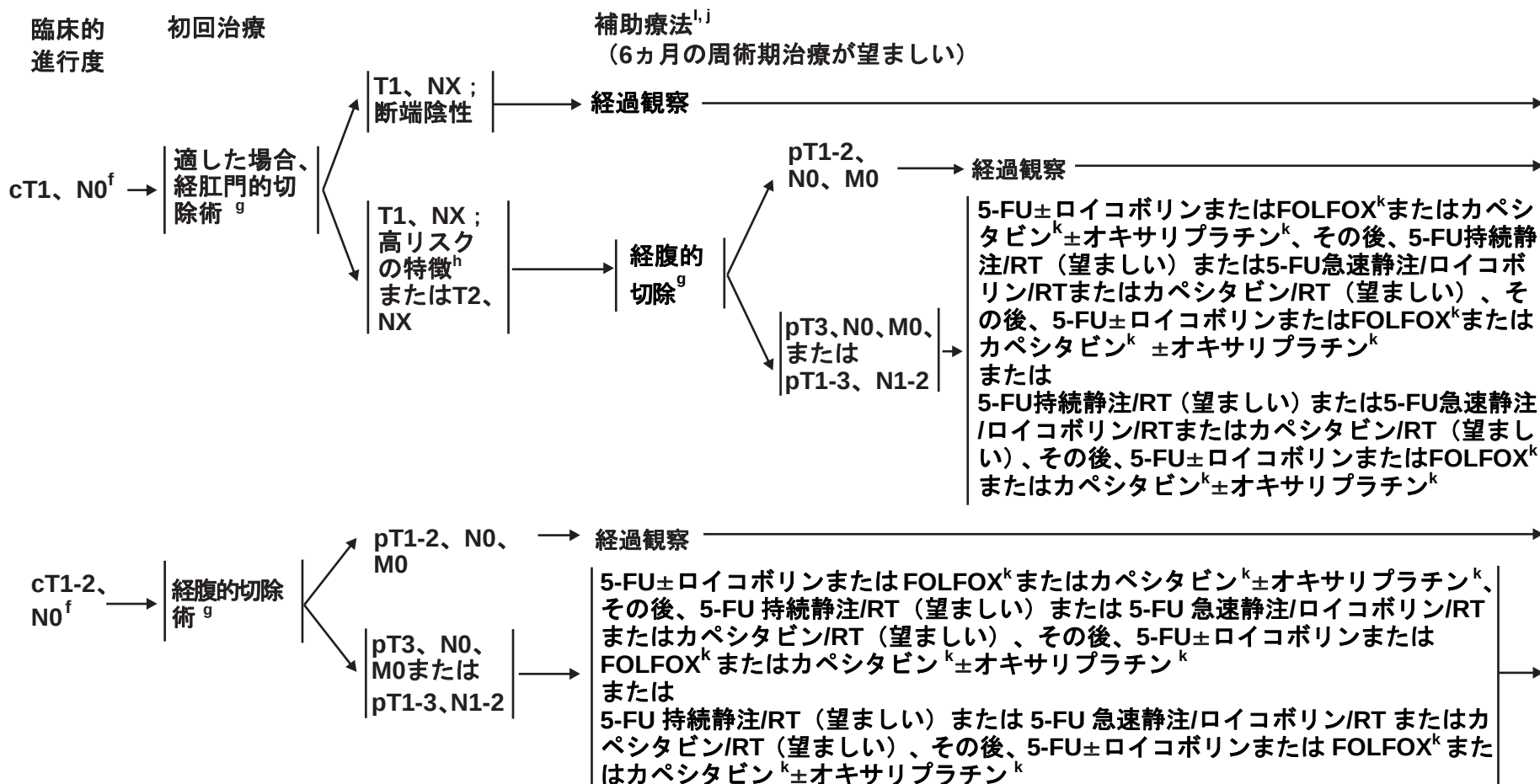


^a すべての直腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）、家族性大腸腺腫症（FAP）、およびattenuated FAPが疑われる患者は、[NCCN大腸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照。

^f 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を検討すること。

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。



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

^g 手術の原則（REC-B）を参照。

^h 高リスクの特徴には、断端陽性、脈管侵襲陽性、低分化腫瘍、sm3 浸潤が含まれる。

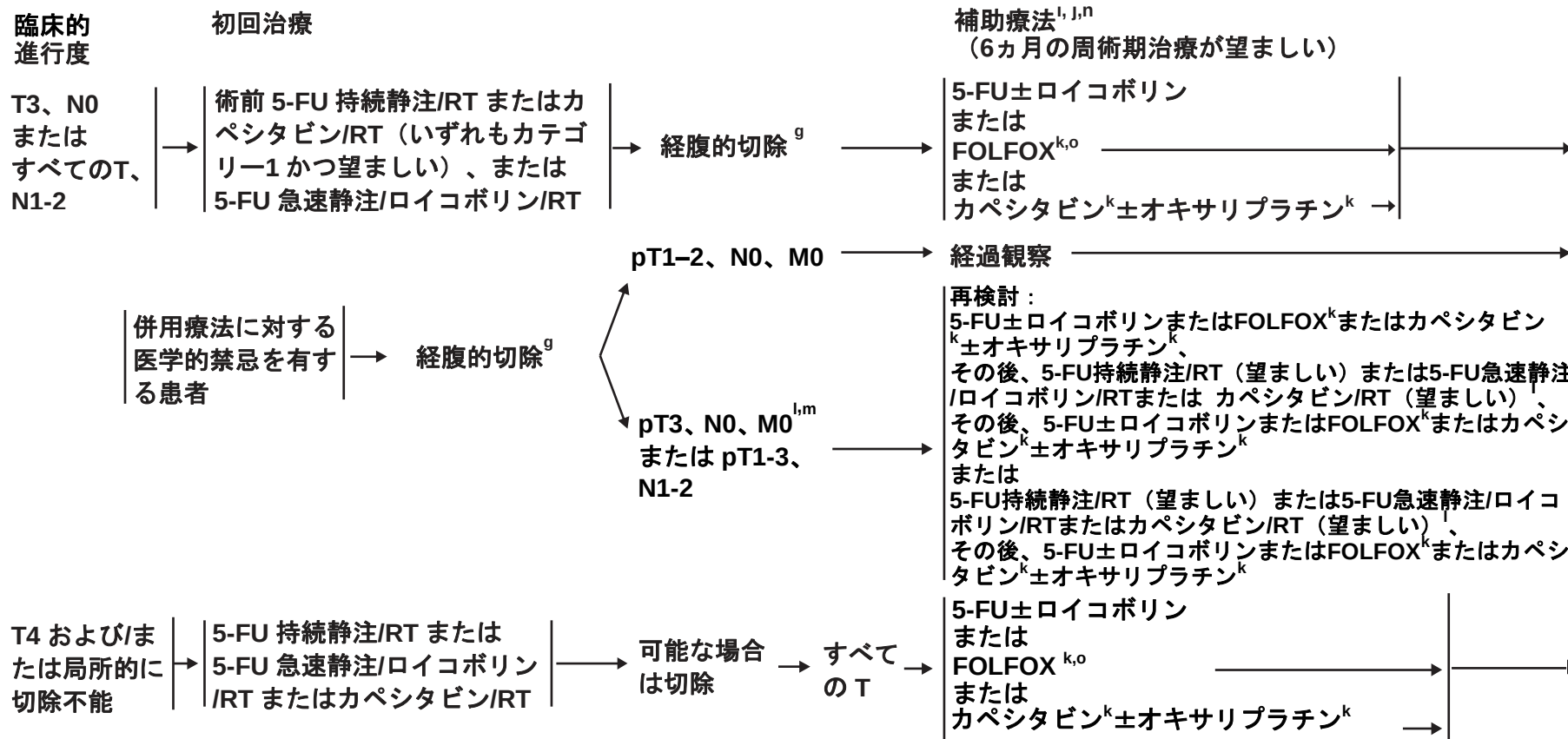
ⁱ 補助療法の原則（REC-C）を参照。

^j 放射線療法の原則（REC-D）を参照。

^k FOLFOXまたはカペシタビン±オキサリプラチンの使用は、結腸癌に関する利用可能なデータの外挿である。

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。

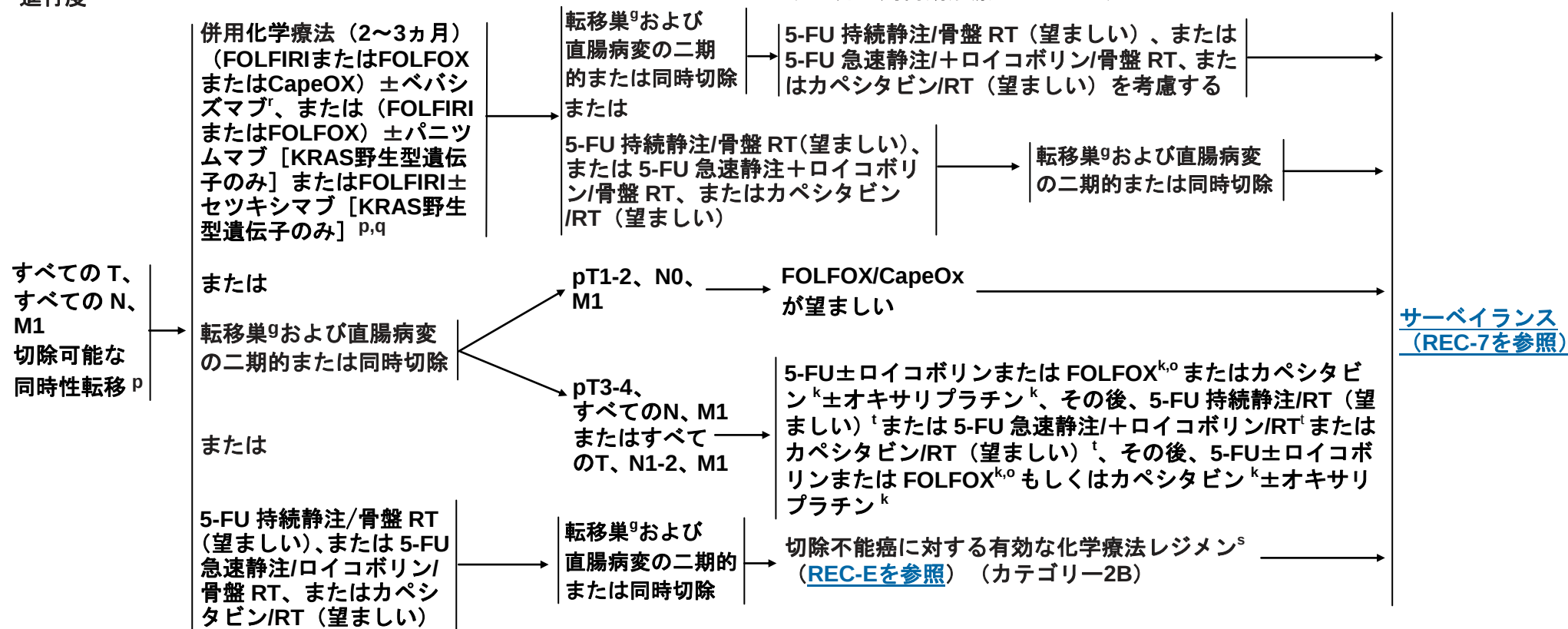
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

^g 手術の原則 (REC-B) を参照。ⁱ 補助療法の原則 (REC-C) を参照。^j 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。^k FOLFOXまたはカペシタビン±オキサリプラチンの使用は、結腸癌における利用可能なデータの外挿である。^l フルオロピリミジン以外の薬剤 (例えば、オキサリプラチン) を、RTと同時に使用することは推奨されない。^m 断端陰性で、良好な予後を示す特徴を有する口側のT3、N0病変を有する患者では、RTによる追加的効果が小さい傾向がある。化学療法を単独で実施することを考慮する。ⁿ 病理学的評価の結果にかかわらず、術前治療を受ける患者すべてに術後療法が適応される。^o 術後の5-FU/ロイコボリン、FOLFOXおよびFOLFIRIがインターグループによる臨床試験で比較されている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

補助療法^{i,j}（切除された転移巣）
（6カ月の周術期治療が望ましい）

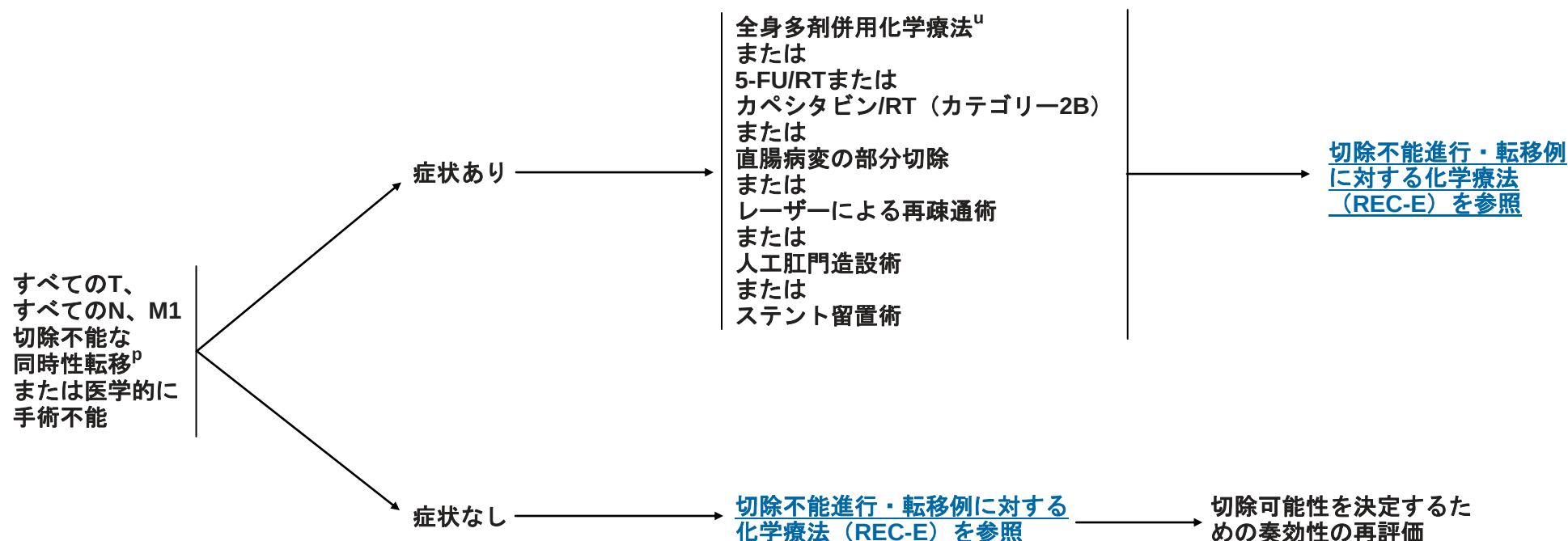


^t RTは、骨盤内再発のリスクが高い患者に対してのみ推奨される。

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

臨床的進行度

初回治療



^P 腫瘍のKRAS遺伝子の判定（KRASに変異が認められない場合はBRAF検査を検討する）。[病理学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）](#)のKRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^U [切除不能進行・転移例に対する化学療法（REC-E）を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

サーベイランス^w

- 現病歴と診察を 3～6 ヶ月毎に 2 年間、その後は 6 ヶ月毎に計 5 年間
- T2 以上の病変に対して、CEA^v を 3～6 ヶ月毎に 2 年間、その後は 6 ヶ月毎に計 5 年間
- 再発リスクが高い患者に対して胸部/腹部/骨盤 CT^f を術後 5 年まで年に 1 回^x
- 大腸内視鏡検査を 1 年経過時に、ただし閉塞病変により術前に検査が実施されていない場合は 3～6 ヶ月経過時
 - 進行性腺腫があれば、1 年後に繰り返す
 - 進行性腺腫^y がなければ、3 年後に再検、その後は 5 年毎に繰り返す^z
- LAR 後の状態^{aa} を調べるために、5 年間、6 ヶ月毎の直腸鏡検査を考慮する
- 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 \(REC-F\)](#) を参照

連続的なCEAの上昇または証拠づけられた再発

[精査および治療 \(REC-8\) を参照](#)

^f 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を検討すること。

^v 患者が孤立性転移切除の潜在的な対象である場合。

^w Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23(33):8512-8519.

^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。

^y 絨毛状ポリープ、1cm超のポリープ、または高異型度。

^z 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.

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

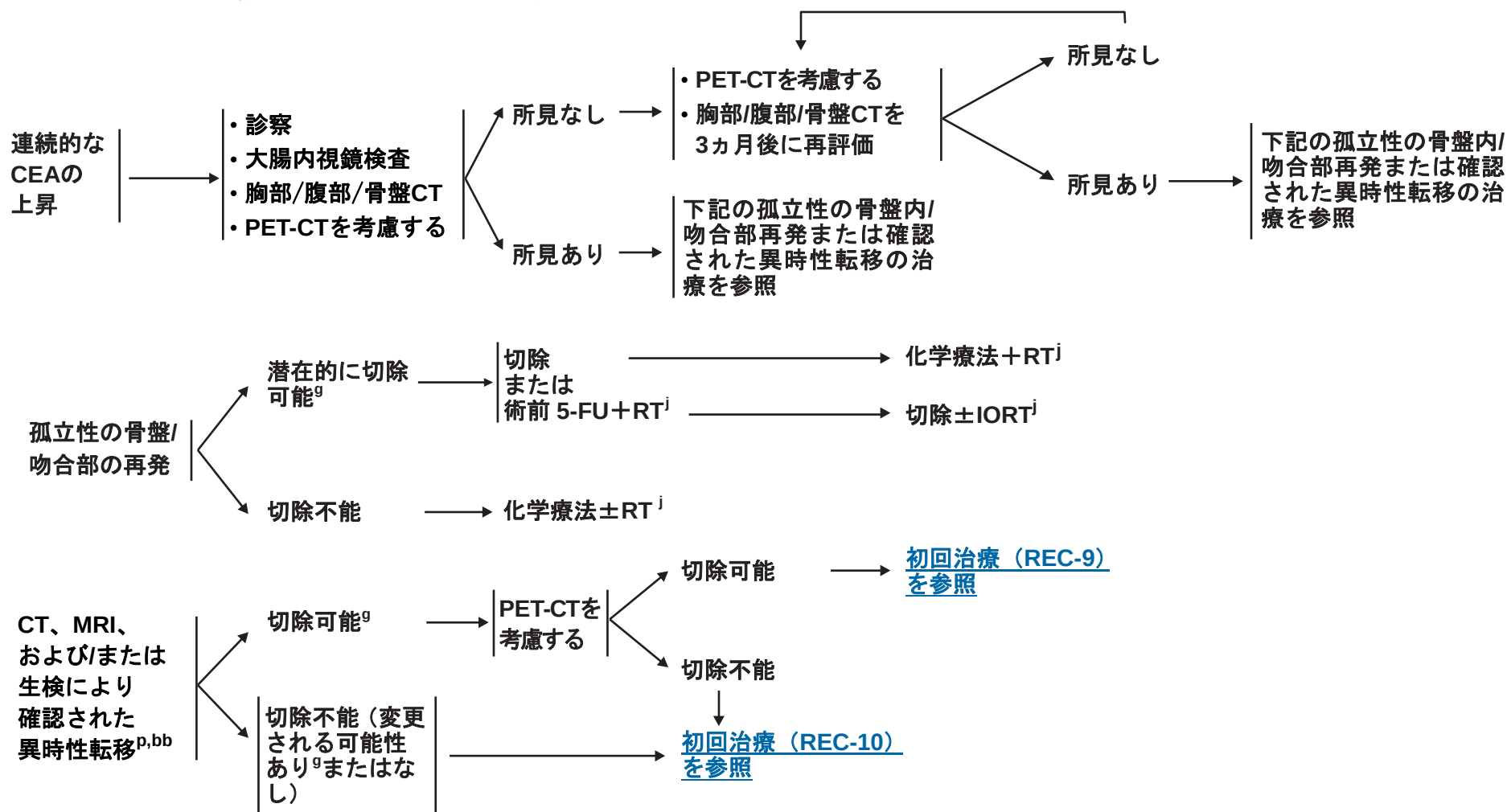
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

再発

精査

治療



^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

^j 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^p 腫瘍のKRAS遺伝子の判定 (KRASに変異が認められない場合はBRAF検査を検討する)。病理学的レビューの原則 (REC-A 5 of 6) – KRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^{bb} 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。

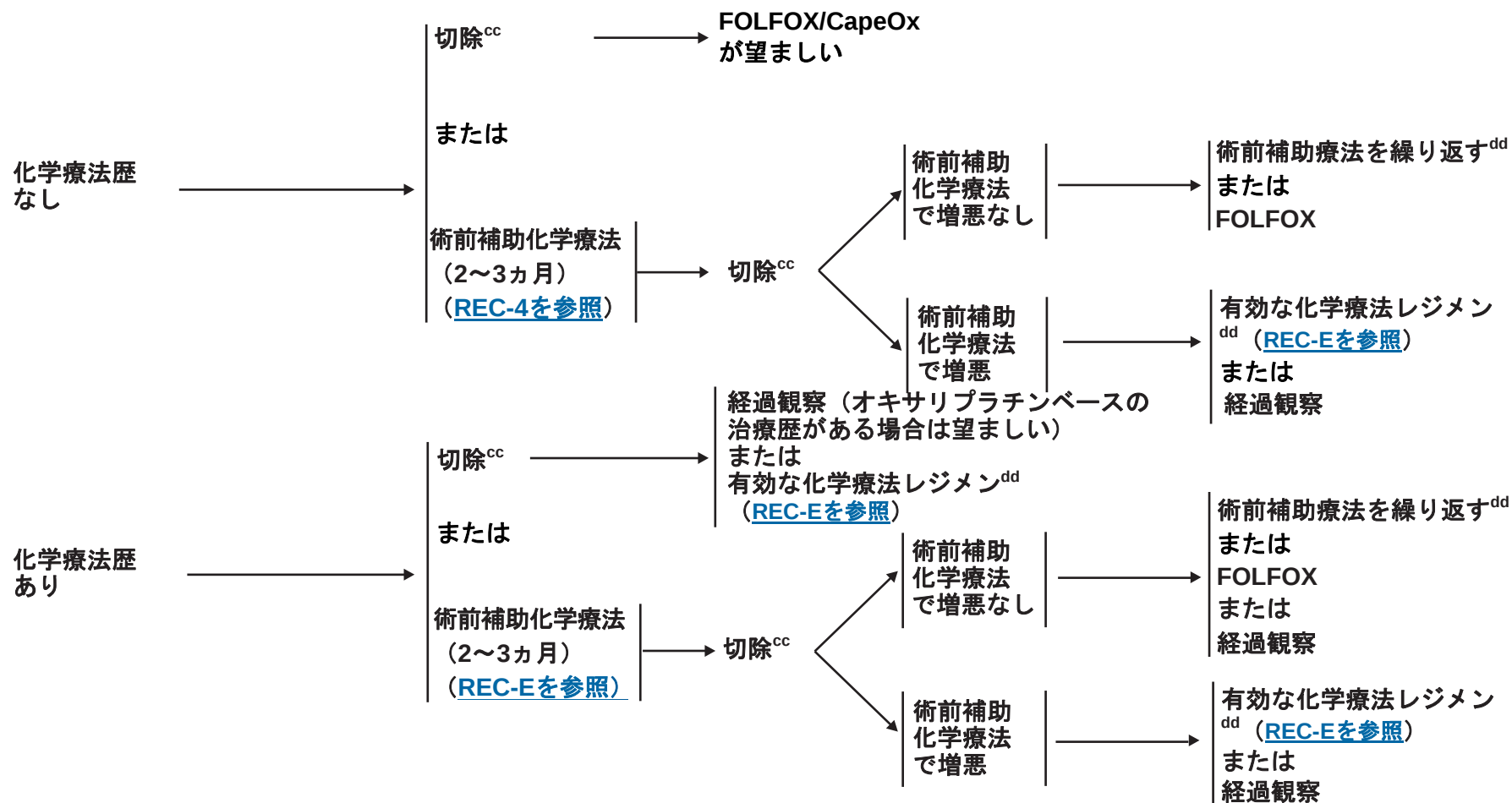
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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



^{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。

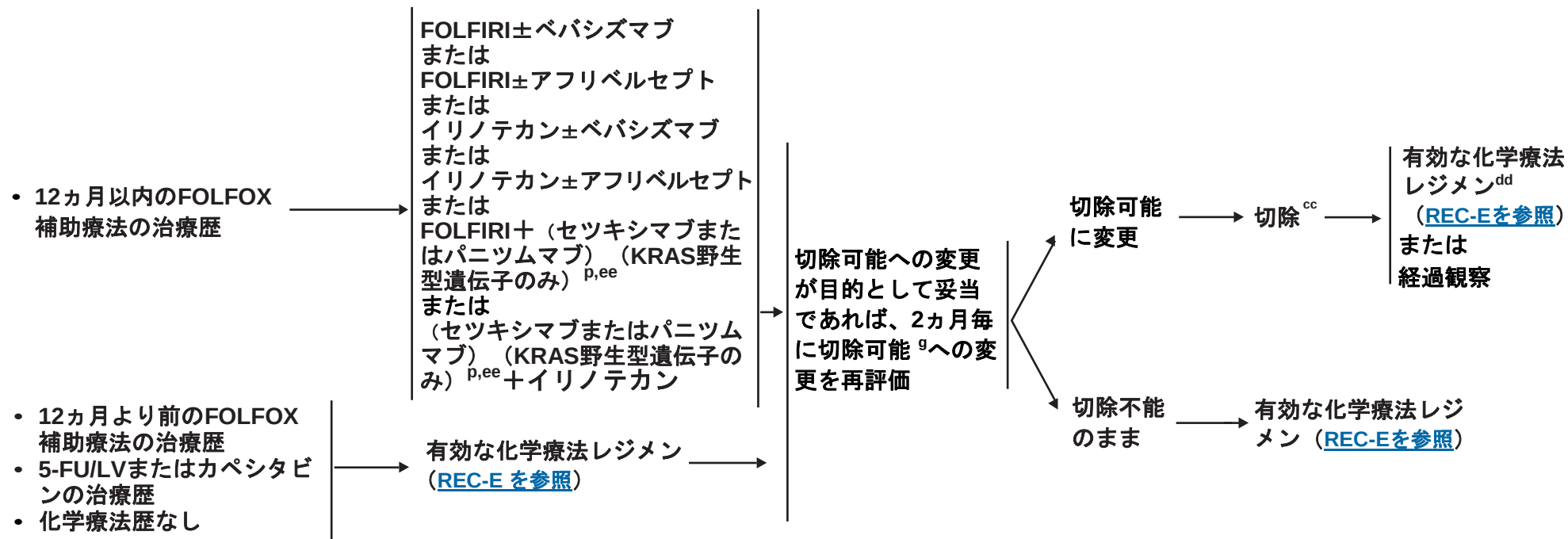
^{dd} 周術期治療の総期間は最長6カ月間と考えるべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

切除不能な異時性転移

初回治療



^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

^p 腫瘍のKRAS遺伝子の判定 (KRASに変異が認められない場合はBRAF検査を検討する)。病理学的レビューの原則 (REC-A 5 of 6) – KRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^{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。

^{dd} 周術期治療の総期間は最長6ヵ月間と考えるべきである。

^{ee} 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 6)

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 1 mm 未満に存在、2) 腫瘍が切離端から 2 mm 未満に存在、3) 焼灼範囲内の腫瘍細胞の存在と定義されている¹⁻⁴。
- 不良な組織学的特徴：Grade 3 または 4、または脈管侵襲が陽性、もしくは「断端陽性」。断端陽性の定義については、上記を参照。
- 無茎性の悪性大腸ポリープが内視鏡的切除で治療できるかどうかに関しては、見解の一致をみていない。文献的には、内視鏡的に切除された無茎性の悪性ポリープは、有茎性の悪性ポリープと比較して有害な結果（残存病変、再発、死亡、血行性転移、ただしリンパ節転移は含まない）の頻度が有意に高いようである。しかしながら、データを綿密に見ると、肉眼形態自体は有害な結果の重要な因子ではなく、Grade I または II、切除断端陰性で、脈管侵襲を認めない無茎性の悪性ポリープは、内視鏡的切除術により治療が成功し得る。³⁻⁷

経肛門的切除

- 良好な組織病理学的特徴：大きさが 3cm 未満、T1、Grade I または II、脈管侵襲がない、断端陰性^{8,9}。
- 不良な組織病理学的特徴：大きさが 3cm を超える、Grade III、脈管侵襲陽性、断端陽性または sm3 への腫瘍浸潤を認める T1 癌⁸⁻¹⁰。

切除に適した直腸癌

- 直腸原発の悪性新生物の組織学的確認。

[REC-A 2 of 6の組織学的進行度を参照](#)[REC-A 4 of 6のリンパ節の評価を参照](#)[REC-A 5 of 6のKRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照](#)[参考文献はREC-A 6 of 6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 (2 of 6)

組織学的進行度

- 以下のパラメーターが報告されるべきである。

- 癌の分化度
- 深達度 (T)、T 分類は viable な腫瘍の存在に基づく。術前補助療法施行症例において、無細胞性のムチン貯留は残存腫瘍とはみなされない。
- 評価したリンパ節の数および転移陽性のリンパ節数 (N)。術前補助療法施行症例における無細胞性のムチン貯留は残存腫瘍とはみなされない。
- 口側切離端、肛門側切離端、および外科的剥離面断端への癌浸潤の状態¹¹⁻¹²。
- 外科的剥離面断端 (CRM) 陽性の定義は、断端距離が 1 mm 以下と定義されている¹³⁻¹⁴ [進行度分類 \(ST-1\) を参照](#)
- CRM¹³⁻¹⁷
- 術前補助療法の効果^{15, 16, 18, 19}
- 脈管侵襲^{15, 16, 20}
- 神経周囲浸潤²¹⁻²³
- 節外性腫瘍病巣²⁴⁻²⁵

- CRM: CRM 陽性は、切離端から 1 mm 以内の腫瘍と定義されている。この評価には、リンパ節内の腫瘍およびの腫瘍の直接浸潤の両者を含めるが、リンパ節内腫瘍のみを基にした CRM 陽性の場合、病理報告にこのことを記載すべきである。術前補助療法による治療を受けた患者では、CRM 陽性は局所再発のより強力な予測因子である。一部の研究では、リンパ節転移による CRM 陽性は、直接浸潤による CRM 陽性より再発率が低いという関係が認められている¹³⁻¹⁷。

- 術前補助療法の効果: 直腸標本検査に関する最新版の College of American Pathologists Guidelines および AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版では、術前補助療法の治療効果に関して、病理報告にコメントを付けるよう求めている。最低でも以下が要求される:

- 治療効果が認められた
- 決定的な反応は確認されなかった

腫瘍への効果のグレード分類は、Ryan R ら (Histopathology 2005;47:141-146.) の分類システムを修正して用いる。

- 0 (完全奏効): viable な癌細胞が認められない
- 1 (中等度奏効): 孤立細胞または小群の腫瘍細胞
- 2 (軽度奏効): 線維化による広範囲な癌遺残
- 3 (奏効不良): 殺腫瘍が微小または認められない; 広範な癌遺残

College of American Pathologists によると、治療による腫瘍への効果をグレード分類することは任意である。しかしながら、NCCN 直腸癌ガイドライン委員会は、腫瘍への効果をグレード分類するよう推奨している^{15,16,18,19}。

[REC-A 3 of 6の組織学的進行度 \(つづき\) を参照](#)

[REC-A 1 of 6の内視鏡的に切除された悪性ポリープ、切除に適した直腸癌を参照](#)

[REC-A 4 of 6のリンパ節の評価を参照](#)

[REC-A 5 of 6のKRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照](#)

[参考文献はREC-A 6 of 6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 6)

組織学的進行度 (つづき)

- 神経周囲浸潤 (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 の直腸癌では、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])。Stage III の直腸癌では、PNI を有する患者は予後が有意に不良である²¹⁻²³。
- 壁外非連続性癌進展病巣 (Extra nodal 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、節外性腫瘍病巣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。

[REC-A 1 of 6の内視鏡的に切除された悪性ポリープ、切除に適した直腸癌を参照](#)

[REC-A 2 of 6の組織学的進行度を参照](#)

[REC-A 4 of 6のリンパ節の評価を参照](#)

[REC-A 5 of 6のKRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照](#)

[参考文献はREC-A 6 of 6を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

病理学的レビューの原則 (4 of 6)

リンパ節の評価

- AJCC およびアメリカ病理医協会は、進行度の低い大腸癌であることを正確に診断するためには最低でも 12 個のリンパ節を検査することを推奨している^{11, 12, 26}。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²⁶⁻³⁴。これらの研究のほとんどは、直腸癌と結腸癌が混ざったもので、初回治療として手術を実施した症例を対象としている。直腸癌のみに限定した研究は 2 件あるが、stage II の直腸癌を正確に診断するために必要なリンパ節数は、それぞれ 14 個、>10 個と報告している^{30, 33}。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²⁷。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。術前補助療法を行った直腸癌症例から回収される平均リンパ節個数は、手術単独症例よりも有意に少ない (13 対 19、 $p < 0.05$; 7 対 10、 $p < 0.001$)^{35, 36}。Stage II の正確な進行度分類に必要なリンパ節検索個数が 12 個とすると、十分なリンパ節採取を行い得るのは、術前補助療法施行症例では 20%に過ぎないとされる³⁶。現在のところ、術前補助療法施行症例において、正確な進行度分類のために必要なリンパ節個数は明らかではない。しかしながら、外科病理学的診断の結果にかかわらず、術前療法を受けた全患者に術後療法を適応するという術前補助療法の設定下では、この臨床的意義は不明である。

センチネルリンパ節および免疫組織化学による微小転移の検出

- センチネルリンパ節の検査により、転移癌の存在を検出するための組織学的および/または免疫組織化学的に入念な調査が可能になる。複数の H & E 染色切片を用いる方法や免疫組織化学 (IHC) を用いてサイトケラチン陽性細胞を検出する方法が報告されている³⁷⁻³⁹。AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版⁴⁰では、0.2 mm 未満の「腫瘍クラスター」は遊離腫瘍細胞 (pN0) であり、転移癌とはみなしていない。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、発育のエビデンス (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^{41, 42}。
- 一部の研究では、Stage II (N0) 結腸癌 (H & E 染色により定義される) においてサイトケラチン陽性細胞が IHC によって検出された場合、より不良な予後となることが示されているが、他の研究では、この生存の差を示すことができていない。これらの研究では、ITC は微小転移とみなされていた⁴³⁻⁴⁷。
- 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を払わなければならない^{37-39, 43-47}。

[REC-A 1 of 6 の内視鏡的に切除された悪性ポリープ、切除に適した直腸癌を参照](#)[REC-A 2 of 6 の組織学的進行度を参照](#)[REC-A 5 of 6 の KRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照](#)[参考文献は REC-A 6 of 6 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 (5 of 6)

KRAS 遺伝子変異検査

- KRAS 遺伝子のコード領域のエクソン 2 におけるコドン 12 および 13 の突然変異は、上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とした抗体を用いる治療法への反応の欠如を予測させる^{48, 49}。
- コドン 12 および 13 の突然変異の検査は、1988 年の臨床検査施設改善法 (CLIA-88) に基づき、高度な (分子病理学的) 臨床検査を実施する資格を受けた研究所でのみ実施すべきである。推奨されている特定の手法はない (例えば、配列決定、ハイブリダイゼーション)。
- この検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織で実施できる。KRAS 変異は原発性大腸癌とその転移巣のどちらの標本でもタイプが類似していることが報告されており、検査は原発巣と転移巣のいずれに対しても実施可能である⁵⁰。

BRAF 遺伝子変異検査

- 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^{51, 52}。
- 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できる。この検査は通常 PCR 増幅および直接 DNA 配列解析により実施される。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。BRAF 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。

直腸間膜の評価 (TME)

- 病理医は直腸間膜の質 (完全性) を評価すべきである (下部直腸癌のみ - 肛門側 2/3)⁵³⁻⁵⁵。

MSI 検査: [NCCN 大腸癌スクリーニングガイドラインを参照](#)

- 当委員会は、50 歳未満の大腸癌患者ではリンチ症候群の可能性が高いことに基づき、これに該当する患者には必ず MMR 蛋白の検査を施行することを推奨する。

[REC-A 1 of 6 の内視鏡的に切除された悪性ポリープ、切除に適した直腸癌を参照](#)[REC-A 2 of 6 の組織学的進行度を参照](#)[REC-A 4 of 6 のリンパ節の評価を参照](#)[参考文献はREC-A 6 of 6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（6 of 6）参考文献

- ¹Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807.
- ²Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
- ³Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- ⁴Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- ⁵Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-444.
- ⁶Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
- ⁷Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- ⁸Hager T, Gall FP, and Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151.
- ⁹Willett CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
- ¹⁰Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatongs S, and Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:2001-2006.
- ¹¹Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 204 and beyond. *Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- ¹²Compton CC, Fielding LP, Burkhardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- ¹³Nagtegaal ID, Merijnica M, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictive local occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- ¹⁴Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89 327-334.
- ¹⁵Washington 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.
- ¹⁶Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* 7th Edition. Springer NY, 2010.
- ¹⁷Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
- ¹⁸Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
- ¹⁹Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857.
- ²⁰Nissan 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.
- ²¹Liebig 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.
- ²²Fujita 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.
- ²³Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- ²⁴Ueno 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.
- ²⁵Lo 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.
- ²⁶Sobin HL and Green EFL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for PNO. *Cancer* 2001;92:452.
- ²⁷Sarli 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.
- ²⁸Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, et al. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- ²⁹Maurel 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.
- ³⁰Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ³¹Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10:213-218.
- ³²Goldstein 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.
- ³³Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-162.
- ³⁴Scott KWM and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-1167.
- ³⁵Wichmann MW, Mollar C, Meyer G, et al. Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
- ³⁶Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:426-431.
- ³⁷Turner 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.
- ³⁸Wood 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.
- ³⁹Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763.
- ⁴⁰AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- ⁴¹Jass 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.
- ⁴²Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- ⁴³Noura 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.
- ⁴⁴Yasuda K, Adachi Y, Shiraiishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304.
- ⁴⁵Noura 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.
- ⁴⁶Oberg 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.
- ⁴⁷Greenon 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.
- ⁴⁸Lievre 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.
- ⁴⁹Amado 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.
- ⁵⁰Etienne-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.
- ⁵¹Di 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.
- ⁵²Bokmeyer 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/22753904>.
- ⁵³Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-855, 2007.
- ⁵⁴Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. On behalf of the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for the reporting of surgically resected specimens in colorectal carcinoma. *Human Pathol* 38:537-545, 2007.
- ⁵⁵Nagtegaal ID, Vandevelde CJA, Derworp EV, et al. Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20: 1729-1734, 2002.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー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 (1 of 3)

経肛門的切除：¹

●判定基準

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

- 直腸内での同定が十分可能な病変であれば、経肛門的内視鏡下切除術 (TEM) を実施してもよい。さらに口側の病変に対しても、技術的に TEM が適応可能な場合がある。

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

●管理の原則

- 治療を行う外科医は、治療の開始前に、硬性の直腸鏡による検査を実施すべきである
- 十分なマージンを確保して原発巣を切除する
- 腹腔鏡手術は、臨床試験として実施するのが望ましい²
- 直腸間膜全切除術により流入リンパ管を処理する
 - 可能な場合は吻合再建する
- 手術は、5 週間半の full dose の術前補助化学放射線療法後、5～10 週間後に実施すべきである

●直腸間膜全切除術

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

●リンパ節郭清^{3,4}

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

[REC-B 2 of 3の転移巣の切除可能性に関する基準を参照](#)

1 Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2009;52:577-82.

2 腹腔鏡手術の長期転帰は報告されていない。現在、開腹手術と腹腔鏡手術を比較する臨床試験が実施されている。

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

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

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

手術の原則 (2 of 3)

転移巣の切除可能性に関する基準および外科的な局所療法

肝

- 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¹。
- 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ない、十分な肝機能の維持が必要である^{2,3}。
- 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⁴⁻⁶。減量切除（R0 が得られない切除）は推奨されない。
- 切除可能な転移巣および原発巣を認める患者は、両方の部位を根治目的で切除されるべきである。これらの病変は肝切除または結腸切除の複雑性、併存疾患、術野、および外科医の技術に応じて、一期的手術または二期的方法で切除可能である。
- 残存肝容量が不十分となるために最適な肝転移の切除ができない場合には、術前門脈塞栓術または二期的肝切除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¹。全病巣が、焼灼または切除可能である必要がある。
- 一部の施設では、化学療法に抵抗性/不応性であり、明らかな全身性の広がりを認めず、主に肝転移を認める選択された患者に対して、動脈を標的とした塞栓術を使用している（カテゴリー3）。
- 原体外照射療法は、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むやみに使用すべきではない（カテゴリー3）。
- 選択された患者では再切除を考慮できる⁷。

肺

- 解剖学的位置および病変の広がりに基づいて十分な機能の維持を伴う完全切除が必要である⁸⁻¹¹。
- 治癒のためには原発巣の切除が必要である（R0）。
- 切除可能な肺外転移は、肺切除の適応外基準とならない¹²⁻¹⁵。
- 選択された患者では再切除を考慮できる¹⁶。
- 切除不能であるが完全なアブレーションが可能な場合はアブレーションを考慮してもよい。
- 切除可能な同時性転移を有する患者は、同時あるいは二期的方法により切除できる。
- 原体外照射療法は、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むやみ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 カ月後、その後は 2 カ月毎に、切除に関する再評価を考慮すべきである¹⁷⁻²⁰。
- 切除可能に変更となる可能性が高い病変は、限られた部位に分布し、当初より手術適応に変更となることが期待される病変である。
- 手術可能への変更を考慮する場合、すべての病変が切除可能になる必要がある²¹。手術可能への変更の可能性が高い患者には、奏効率の高い術前化学療法レジメンを考慮すべきである²²。

[参考文献は REC-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 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.
- ² Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. *Surgery* 1988;103:278-288.
- ³ Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
- ⁴ Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- ⁸ McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
- ⁹ Regnard JF, Grunewald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-218; discussion 218-219.
- ¹⁰ Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-383.
- ¹¹ Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- ¹² Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:906-912.
- ¹³ Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- ¹⁴ Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- ¹⁵ Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:875-879.
- ¹⁶ Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
- ¹⁷ Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
- ¹⁸ Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292.
- ¹⁹ Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72.
- ²⁰ Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
- ²¹ Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
- ²² Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1284-92.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

補助療法の原則 (1 of 2)

直腸癌の補助療法は、同時化学放射線療法と補助化学療法の両方を含むレジメンで構成される。合計で約 6 ヶ月間の周術期治療が望ましい。

術後の補助化学療法：• mFOLFOX6¹

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 週間のサイクルで反復して、合計 6 ヶ月の周術期療法を行う。

• 簡易化した隔週の 5-FU 静注/LV (sLV5FU2)²

ロイコボリン 400mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注後、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 週間のサイクルで反復して、合計 6 ヶ月の周術期療法を行う。

• カペシタビン³

カペシタビン 1,250mg/m² を 1~14 日目に 1 日 2 回投与、3 週間のサイクルで反復して、合計 6 ヶ月の周術期治療を行う。

• CapeOx⁴

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 1~14 日に 1 日 2 回投与、3 週間のサイクルで反復して、合計 6 ヶ月の周術期治療を行う。

• 5-FU 500mg/m² を急速静注、週 1 回、6 週間+ロイコボリン 500mg/m² を静注、週 1 回、6 週間、8 週間のサイクルで反復。各 8 週間のサイクルで反復して、合計 6 ヶ月の周術期治療を行う⁵。同時化学放射線療法の投薬計画：• 放射線治療+持続静注の 5-FU⁶

放射線治療の実施期間中に 5 日または 7 日/週、5-FU 225mg/m² を 24 時間かけて投与

• 放射線治療+5-FU/ロイコボリン⁷

5-FU 400mg/m² を急速静注+ロイコボリン 20mg/m² 急速静注を、放射線治療の実施期間の 1 週目および 5 週目に 4 日間行う

• 放射線治療+カペシタビン^{8,9}

カペシタビン 825mg/m² を 1 日 2 回、5 日または 7 日/週+放射線治療を 5 週間

重要注意事項：ロイコボリン不足に関して
[MS-17](#)を参照のこと。

参考文献は REC-C 2 of 2 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では、誤投薬を最小限にするため、化学療法のオーダーを24時間単位（すなわち、2,400mg/m²を48時間かけてではなく、1,200mg/m²/日を推奨）に制限するよう推奨している。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

補助療法の原則 (2 of 2) 参考文献

- ¹Cassidy 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;26:2006-12.
- ²Andre 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.
- ³Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-2704.
- ⁴Schmoll 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>
- ⁵Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrare L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol 1989;7:1419-1426.
- ⁶O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994; 331:502-507.
- ⁷Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. J Clin Oncol 2002;20:1744-1750.
- ⁸Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (suppl):3503. Available at: http://abstract.asco.org/AbstView_102_76910.html
- ⁹Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:579-588.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

放射線療法の原則

- 照射野は、腫瘍または腫瘍床と、2～5cm のその辺縁、仙骨前リンパ節、および内腸骨リンパ節を含むべきである。前方の臓器に浸潤した T4 腫瘍の場合は、外腸骨リンパ節も含むべきである。
- 複数の照射野を利用すべきである（一般に 3 門または 4 門照射）。照射野内の小腸の量を最小限にするための位置決め工夫その他の技術の活用が奨励される。
- 腹会陰式直腸切断術が施行された術後患者では、会陰創を照射野に含めるべきである。
- 強度変調放射線療法（IMRT）は、臨床試験か、過去に施行された放射線療法後の再発巣に対する再照射などの特殊な臨床状況でのみ使用すべきである。
- 放射線量：
 - 骨盤に 45～50 Gy を 25～28 分割して照射する。
 - 切除可能な癌の場合、45 Gy の照射後に、周囲 2cm を含む腫瘍床に対する 5.4 Gy の 3 分割ブースト照射を術前放射線療法として行ってもよく、術後放射線療法は、5.4～9.0 Gy を 3～5 分割照射する。
 - 小腸の被曝線量は 45 Gy までに制限すべきである。
- 特に、T4 または再発症例で、切除断端までの距離がきわめて短い、または断端陽性例に対しては、可能である場合には、追加のブースト照射として腫瘍摘出後の術中放射線療法（IORT）を考慮すべきである。IORT が利用できない場合は、補助化学療法に先立って手術直後に、限局した領域への 10～20 Gy の外照射および/または小線源治療の実施を考慮してもよい。
- 切除不能な癌の場合、技術的に可能であれば 54 Gy よりも高い線量が必要になる可能性がある。
- 5-フルオロウラシルをベースとした化学療法は放射線照射と同時に施行すべきである。
- 肝または肺への転移箇所数が限られる患者の場合、厳選された例または臨床試験の設定においては、放射線療法が検討可能である。放射線療法は外科的切除の代わりに用いてはならない。放射線は高度な原体的手法で照射すべきである。照射法には、三次元原体照射法、IMRT、または体幹部定位放射線治療（SBRT）を含めることができる。（カテゴリー3）
- 副作用の管理：
 - 女性患者では膣拡張器の使用を検討し、膣狭窄の症状に関して説明すべきである。
 - 男性患者には不妊症のリスクについて説明するとともに、精子保存について情報を提供すべきである。
 - 女性患者には不妊症のリスクについて説明するとともに、治療開始前の卵母細胞、卵子または卵巣組織の保存について情報を提供すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

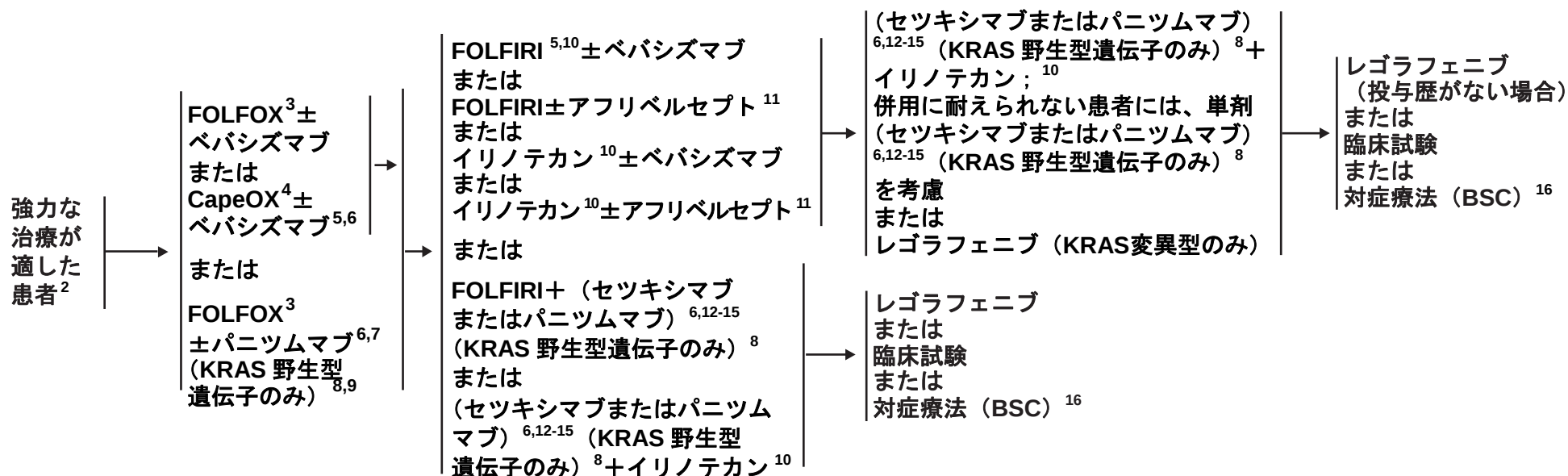
治療の流れ – 切除不能進行・転移巣を有する癌に対する化学療法：¹ (1 of 9)

一次治療

初回増悪後の治療

2回目の増悪後の治療

3回目の増悪後の治療



[REC-E 2 of 9](#)から[REC-E 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、
[REC-E 4 of 9](#)を参照

[REC-E 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。

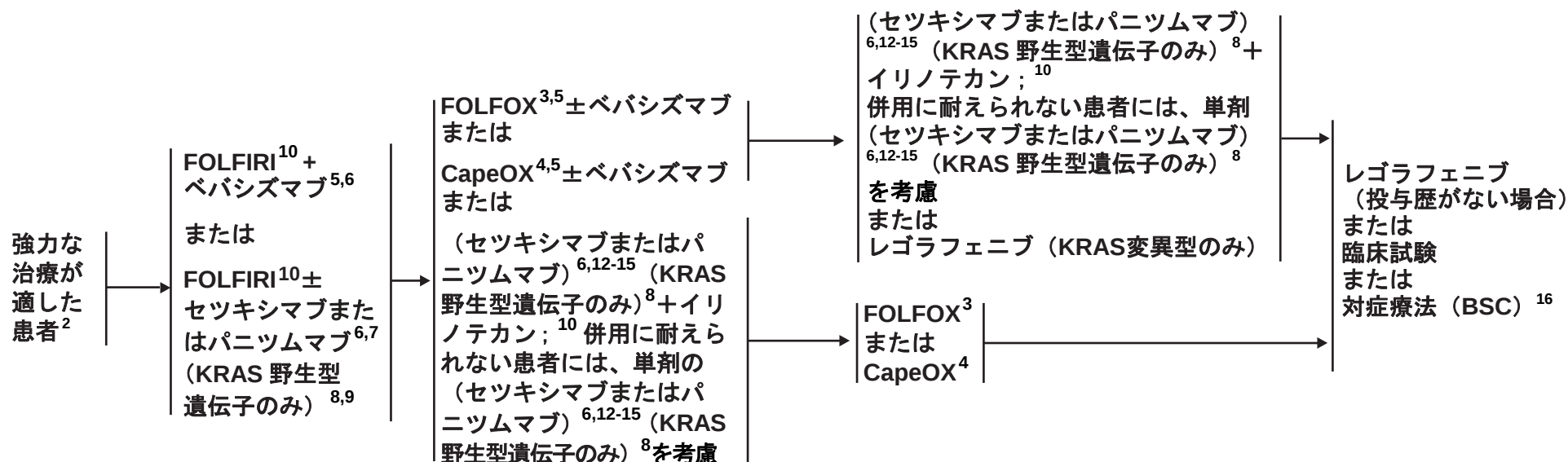
治療の流れ – 切除不能進行・転移巣を有する癌に対する化学療法：¹ (2 of 9)

一次治療

初回増悪後の治療

2回目の増悪後の治療

3回目の増悪後の治療



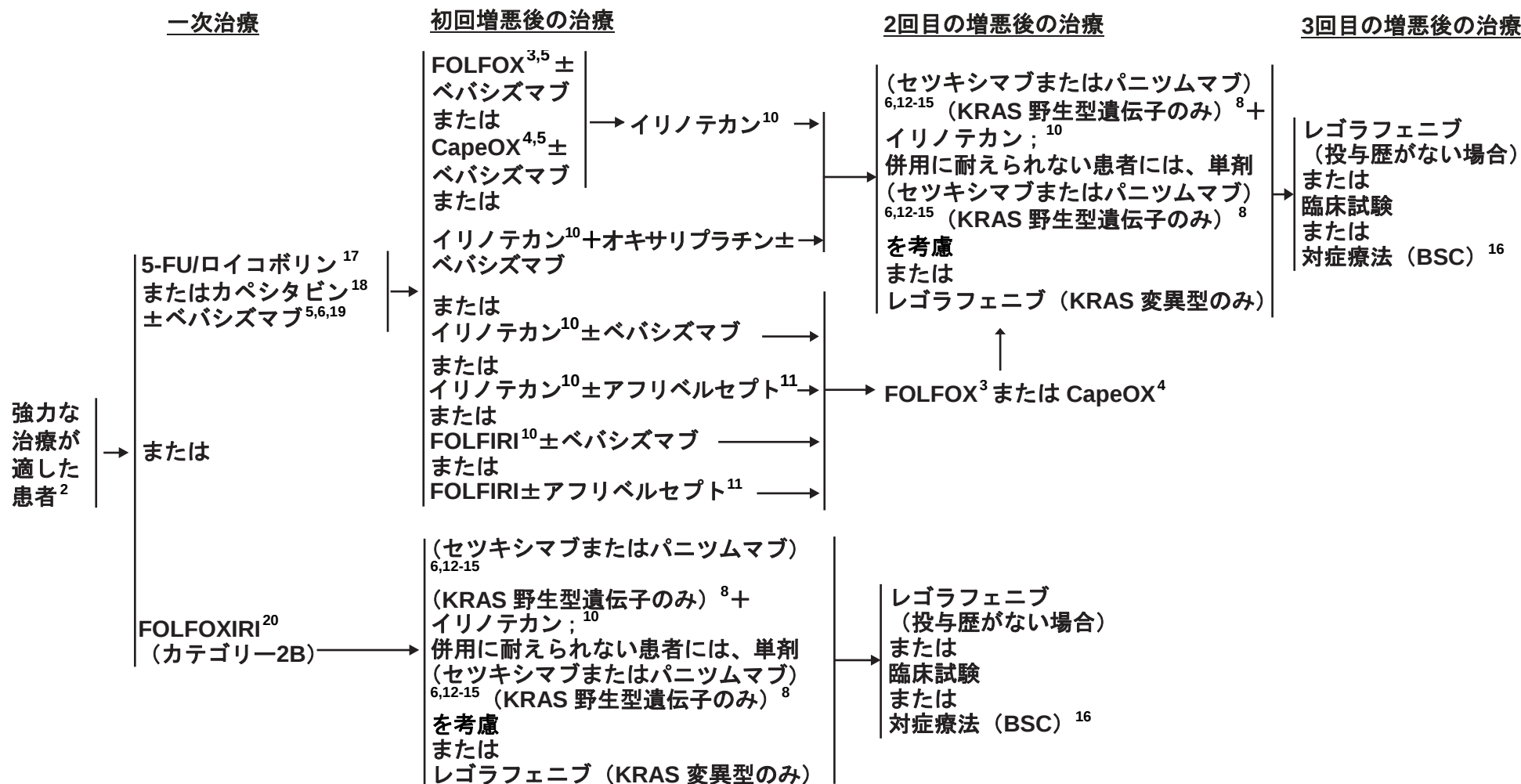
[REC-E 1 of 9](#)から[REC-E 3 of 9](#)
にさらなる選択肢

強力な治療が適さない患者については、
[REC-E 4 of 9](#)を参照

[REC-E 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。

治療の流れ – 切除不能進行・転移巣を有する癌に対する化学療法:¹ (3 of 9)

[REC-E 1 of 9](#)から[REC-E 2 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、
[REC-E 4 of 9](#)を参照

[REC-E 5 of 9](#)の脚注を参照

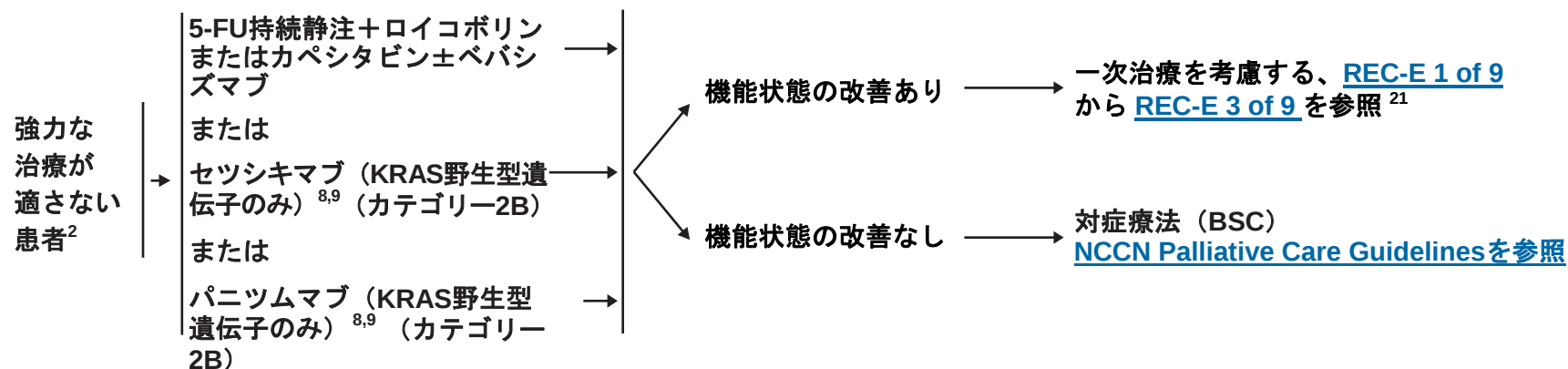
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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。

治療の流れ – 切除不能進行・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



[REC-E 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・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（REC-E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ヵ月後には（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＋ペバシズマブ）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欧州で得られたものである。エビデンスからは、北米の患者は欧州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ことが示唆されている。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。ペ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 [病理学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）](#) - KRAS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 イリノテカン慎重に使用すべきであり、Gilbert病や血清ビリルビンが上昇している患者では低用量で使用すべきである。UGT1A1に対する市販の検査法が利用可能である。臨床実践における使用のためのガイドラインは確立されていない。
- 11 FOLFIRI-ペ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。
- 16 この設定においてカペシタビン、マイトマイシン、またはゲムシタビンの単剤または併用療法が有効であることは示されていない。
- 17 5-FU持続静注が望ましい。
- 18 クレアチニンクリアランスが低下した患者では、カペシタビンの用量変更が必要になる場合がある。
- 19 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。
- 20 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。
- 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・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}

mFOLFOX 6+ベバシズマブ^{2,3,¶}
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
ベバシズマブ 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^{2,4}
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

CapeOX^{1,5}
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

CapeOX+ベバシズマブ^{1,5,6¶}
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
ベバシズマブ 7.5mg/kg を 1 日目に静注
3 週間毎に繰り返す

重要注意事項：ロイコボリン不足に関して
[MS-17](#)を参照のこと。

[参考文献はREC-E 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欧州で得られたものである。北米の患者は欧州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。

¶ 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。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

切除不能進行・転移例に対する化学療法 - 化学療法レジメン (7 of 9)

FOLFIRI⁷

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

FOLFIRI⁷+ベバシズマブ^{8,†}

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
 ベバシズマブ 5mg/kgを1日目に静注
 2週間毎に繰り返す

FOLFIRI⁷+セツキシマブ

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⁹
 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¹⁰

FOLFIRI⁷+パニツムマブ¹¹

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¹²

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¹³

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¹³+ベバシズマブ^{6,†}

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

重要注意事項：ロイコボリン不足に関して
[MS-17](#)を参照のこと。

[参考文献はREC-E 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。

[†] 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。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

切除不能進行・転移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¹⁴

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)⁷

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¹⁵
5-FU 2,600mg/m² を 24 時間持続注入+ロイコボリン 500mg/m²
毎週繰り返す¹⁶

IROX¹⁷

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
FOLFOXIRI¹⁸

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、1 日目からフルオロウラシル
1,600mg/m²/日を 2 日間 (合計 3,200mg/m² を 48 時間かけて) †持続静
注。2 週間毎に繰り返す

イリノテカン

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^{19, 20}

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 野生型遺伝子のみ) ±イリノテカン^{10, 21}
セツキシマブ 400mg/m² を初回投与、その後、250mg/m² を毎週静注
またはセツキシマブ 500mg/m² を 2 週間毎に静注¹⁰

±

イリノテカン 300~350mg/m² を 3 週間毎に静注
またはイリノテカン 180mg/m² を 2 週間毎に静注
またはイリノテカン 125mg/m² を 1 日目および 8 日目に投与
3 週間毎に繰り返す

セツキシマブ (KRAS 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²¹
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¹⁰

パニツムマブ²² (KRAS 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²³

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

重要注意事項: ロイコボリン不足に関して
[MS-17](#)を参照のこと。

[参考文献はREC-E 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 2A である。

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

切除不能進行・転移例に対する化学療法 – 参考文献 (9 of 9)

- 1 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;26:2006-12.
- 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 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.
- 4 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.
- 5 European studies showing equivalent efficacy for CapeOX used at a higher dose; however, European patients consistently tolerate capecitabine with less toxicity than American patients.
- 6 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>.
- 7 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.
- 8 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>.
- 9 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.
- 10 Martín-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.
- 11 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>.
- 12 Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl.):3505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3505.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- 16 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-47.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Intrapatent 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>.
- 22 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.
- 23 Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 4):LBA385. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmvew=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87795.

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：

- [REC-7](#) 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年間を超えるルーチンの 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
 - 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。
- 切除後および/または骨盤部照射後の性機能障害^{6,7}
 - 性機能障害、勃起機能不全、性交疼痛、および陰乾燥のスクリーニング
 - 尿失禁、頻尿、および尿意切迫のスクリーニング
 - 持続性の症状に対して、泌尿器科専門医または婦人科医への紹介を考慮する。

サバイバーシップのための取りくみおよびプライマリケア医への引き継ぎ：⁸
(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 Breast Cancer Screening Guidelines](#) を参照
- 子宮頸癌：[NCCN 子宮頸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照
- 前立腺癌：[NCCN 前立腺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：⁹

- 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（オストミヤや神経障害）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求める

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 Care 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 Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Eur J Cancer 2009;45:1578-88.

⁷ Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Brit J Cancer 2008;95:1020-28.

⁸ Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.

⁹ 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
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	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分類が変更されたものである。

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

^b T4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 and 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.spring.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
リスク評価	MS-2
TNM 進行度分類	MS-3
病理学	MS-3
大腸癌におけるビタミン D の役割	MS-5
遠隔転移巣のない直腸癌の臨床像および治療	MS-6
ポリープ癌の管理	MS-6
直腸癌の管理	MS-6
臨床評価/進行度分類	MS-7
外科的アプローチ	MS-8
切除可能で遠隔転移巣のない直腸癌に対する術前補助療法と 術後補助療法	MS-10
術前放射線療法と術後放射線療法の比較	MS-11
化学療法と放射線療法の同時併用	MS-12
導入化学療法	MS-14
化学放射線療法を行わない術前化学療法	MS-14
放射線療法の技術的側面	MS-14
短期コースの放射線療法	MS-15

術前補助療法の効果	MS-16
臨床的完全奏効例に対する手術によらない待機的アプローチ	MS-16
補助化学療法	MS-17
ロイコボリンの不足	MS-17
T1 および T2 病変を有する患者に対する推奨	MS-18
T3 病変およびリンパ節転移のある病変を有する患者に 対する推奨	MS-18
T4 病変および/または切除不能な局所病変を有する患者に 対する推奨	MS-19
遠隔転移巣を有する直腸癌の管理の原則	MS-19
肝転移巣を標的とした治療法	MS-20
肝動注療法	MS-20
肝転移巣を標的とした放射線療法	MS-21
腫瘍焼灼療法	MS-21
腹膜播種	MS-22
切除可能性の判定	MS-23
切除可能な状態への移行	MS-23
切除可能な遠隔転移巣を有する直腸癌に対する 術前補助療法と術後補助療法	MS-25
切除可能な転移例に対する術前/術後のペバシズマブ	MS-26
切除可能な転移例に対する術前/術後のセツキシマブ およびパニツムマブ: KRAS および BRAF の役割	MS-27
切除不能進行例または転移例に対する化学療法	MS-29
切除可能な同時性転移の治療に関する推奨	MS-29
切除不能な同時性転移の治療に関する推奨	MS-30
異時性転移の治療に関する推奨	MS-31
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-32
治療後のサーベイランス	MS-32
CEA 値上昇時の管理	MS-33
局所再発癌の治療	MS-33
サバイバーシップ	MS-34
要約	MS-35
参考文献	MS-37

概要

米国では、大腸癌は4番目に診断数の多い癌であり、癌死因の第2位を占めている。2012年には、米国で40,290人（男性23,500人；女性16,790人）の新たな直腸癌症例が発生すると推定されている。同年中に、51,690人が直腸癌および結腸癌により死亡すると推定されている¹。このような統計数値にも関わらず、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まで減少している²。さらに、大腸癌による死亡数は1990年から2007年までの間に約35%を超える減少を示しており³、この減少はおそらく、スクリーニングによる早期診断と治療法の進歩に起因したものと考えられる。

本考察は、直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、術前補助療法、外科的管理、術後補助療法、再発例と転移例の管理、サーベイランス、サバイバーシップを扱う。本ガイドラインには、特に転移巣を有する癌の治療について、NCCN結腸癌ガイドラインとかなりの重複がある。本ガイドライン内の推奨は、特に指定のない限り、カテゴリ2Aに分類される。当委員会は、標準治療や受け入れられた治療法よりも患者が臨床試験に参加することを全員で支持しており、特に切除不能進行癌および局所的な高度進行大腸癌で集学的治療を受けている患者では強く推奨される。

リスク評価

大腸癌では約20%に家族内集積がみられ^{4,5}、新たに大腸腺腫⁶また

は浸潤性大腸癌⁷と診断された患者の第一度近親者では大腸癌リスクが高くなる。遺伝学的要因によって大腸癌の発生頻度が高くなる病態としては、リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌 [HNPCC] としても知られる）^{8,9}や家族性大腸腺腫症（FAP）¹⁰などの十分に明らかにされた遺伝性症候群が挙げられる。したがって、大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（このガイドラインの最新版については、NCCNのウェブサイト www.NCCN.org を参照）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。

リンチ症候群は遺伝学的に規定された大腸癌素因のうち最も頻度の高いものであり、全大腸癌症例の2~4%を占めている^{8,9,11,12}。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列変異に起因する。リンチ症候群の確定診断には、塩基配列決定法によるMMR遺伝子の生殖細胞系列変異の同定が用いられるが、通常は塩基配列決定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、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（IHC）検査と、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¹³。免疫組織化学検査において腫瘍中にMLH1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 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¹³。当委員会は、50 歳未満の大腸癌患者ではリンチ症候群の可能性が高いことに基づき¹⁴、これに該当する患者には必ず MMR 蛋白の検査を施行することを推奨する。しかしながら、リンチ症候群の遺伝子検査を施行すべき患者を同定するために、すべての大腸腫瘍を対象に免疫組織化学検査（と場合により MSI 検査）を施行している施設もある。reflex testing と呼ばれるこのアプローチは、大腸癌に対する費用対効果の高さが確認されており、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の Evaluation of Genomic Applications in Prevention and Practice (EGAPP) ワーキンググループもこれを支持している¹⁵。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 で閲覧可能) で提示されている。

TNM 進行度分類

NCCN 直腸癌ガイドラインは、米国がん合同委員会 (AJCC: American Joint Committee on Cancer) の Cancer Staging Manual 第 7 版 (本ガイドラインの表 1) に記載されている通り、現行の TNM 進行度分類に準拠している¹⁶。第 7 版では、大腸癌の進行度分類にいくつかの変更が行われた¹⁷。例えば、T4 の病巣は異なった予後を示す新たなデータ¹⁸に基づいて、今回 T4a (腫瘍が臓側腹膜の表面に貫通している) および 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) に細分化された。その他に注意すべき変更点としては、N1 の 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)、および 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) への細分化、ならびに N2 の N2a (4~6 個の所属リンパ節転移あり) および N2b (7 個以上の所属リンパ節転移あり)

への細分化がある。これらの亜分類は、転移リンパ節の数が予後に影響することを示す新たなデータ¹⁹、および原発腫瘍のリンパドレナージ領域内に認められる腫瘍病巣の予後的価値に関する新たなデータを反映したものである²⁰⁻²⁴。Stage I 直腸癌は、T1-2、N0、M0 と定義される。Stage II は Stage IIA (原発腫瘍が T3、N0、M0 の場合)、Stage IIB (T4a、N0、M0)、および Stage IIC (T4b、N0、M0) に細分される。Stage III は、Stage IIIA (T1-2、N1/N1c、M0、または T1、N2a、M0)、Stage IIIB (T3-4a、N1/N1c、M0、または T2-T3、N2a、M0、または T1-T2、N2b、M0)、および Stage IIIC (T4a、N2a、M0、または T3-4a、N2b、M0、または T4b、N1-2、M0) に細分される。Stage IVA は、すべての T、すべての N、および 1 つの臓器または部位に局限する遠隔転移 (M1a) と定義される。Stage IVB は、すべての T、すべての N、および 2 つ以上の臓器または部位への転移あるいは腹膜転移 (M1b) と定義される¹⁶。TNM 進行度分類で使用される接頭文字の「p」および「yp」は、それぞれ、組織学的進行度分類および術前補助療法後の組織学的進行度分類を意味する¹⁶。

病理学

組織学的進行度分類の情報は手術標本の検査から得られる。直腸癌の病理学的評価の報告²⁵で詳しく述べられるべき情報は以下の通りである：(1) 腫瘍および標本の肉眼的記述；(2) 癌の悪性度；(3) 深達度および隣接構造物への進展 (T)；(4) 評価された所属リンパ節の数；(5) 転移陽性所属リンパ節の数 (N)；(6) 他の臓器または所属リンパ節以外のリンパ節を含む他部位への遠隔転移の存在 (M)；(7) 口側、肛門側、および外科的剥離面断端の状態^{16,25-30}；(8) 術前補助療法の効果^{16,25,31,32}；(9) 脈管侵襲^{16,25,33}；(10) 神経周囲浸潤³⁴⁻³⁶；および (11) 腫瘍病巣数²⁰⁻²⁴。

AJCC 進行度分類第 7 版では、病理医がすぐに切離端の状態を評価できるように、外科医が検体の深達度が最も深い領域をマークするよう提言している¹⁶。切除の完全性は、すべての切離・剥離断端が陰性な腫瘍の完全切除を R0；切離・剥離端に顕微鏡的浸潤を認める腫瘍の不完全切除を R1；および切除されなかった肉眼的な残存腫瘍を伴う不完全切除を R2 として、スコア化する¹⁶。

外科的剥離面断端（CRM）は、直腸癌の組織学的進行度分類の重要なパラメーターの 1 つである³⁷。完全に表面が腹膜（漿膜）に被覆された結腸切除範囲の辺縁は腹膜の切除断端でもあるが、腹膜に被覆されていないか部分的にしか被覆されていない結腸や直腸の切除範囲における CRM は非常に重要である³⁷。CRM は、深達度が最も深い部分と直腸周囲の切除された軟部組織の剥離面（すなわち、腫瘍の後腹膜または腹膜下の面）との間、またはリンパ節断端との間が最も隣接する剥離端であり、ミリメートル単位で測定されるべきである。CRM の同定は直腸および直腸間膜の標本の外側周囲の評価によって決定されるが、しばしば標本の外側表面の染色と「bread-loaf」法による薄切が必要となる³⁸。当委員会では、CRM 陽性を切離端から 1mm 以内の腫瘍と定義している^{28,30,39}。

CRM が局所再発と全生存期間の強い予測因子であることが術前補助療法を受けている患者²⁹を含めて示されていることから^{37,39-41}、切除された直腸腫瘍標本の CRM の正確な病理学的評価は非常に重要であり、術後治療の決定に重要な考慮事項である。さらに、17,000 人を超える直腸癌患者を対象にしたレトロスペクティブ研究では、術前療法を受けた患者よりも初回治療として手術を受けた患者において、CRM が局所再発のより良い予測因子であったことが明らかにされた²⁹。リンパ節内腫瘍のみを基にした CRM 陽性も、同様に注意しなけ

ればならない；リンパ節内腫瘍による CRM 陽性では、腫瘍の直接浸潤による CRM 陽性より再発率が低いことを示した研究もある。直腸間膜全切除（TME）後に手術標本の病理学的評価を行うための追加の構成要素については、「外科的アプローチ」の節で後述している。

AJCC および米国病理医協会（CAP）は、進行度の低い大腸癌を正確に同定するためには、それぞれ 10～14 個および 12～18 個のリンパ節を評価するように推奨している^{16,25,37}。回収可能なリンパ節の数は、患者の年齢、性別、および腫瘍の悪性度または部位により異なる⁴²。文献では、進行度の低い直腸癌を正確に同定するために必要なリンパ節の最小数に関するコンセンサスが不足している⁴³。これらの研究のほとんどは、直腸癌と結腸癌の両方を対象にしており、初回治療として手術を受けた症例を反映している。対象を直腸癌のみに限定した 2 件の研究は、それぞれ、Stage II 直腸癌を正確に同定するためのリンパ節の最小数は 14 個および 10 個を上回る数と報告している^{44,45}。さらに、術前補助療法で治療された直腸癌から回収されたリンパ節の平均数は、手術単独で治療された場合の平均数よりも有意に少ない（13 vs 19、 $P < 0.05$ ；7 vs 10、 $P \leq 0.0001$ ）^{46,47}。委員会は、最低 12 個のリンパ節を検査するよう推奨している。

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（IHC）解析による特定の腫瘍抗原の同定を評価した研究の結果が報告されている^{48,49}。これらの研究結果のいくつかは有望のようだが、「真に」臨床的に関連のある転移癌の定義における統一性はない。一部の研究は、免疫組織化学または H&E 染色による孤立細胞の検出、つまり遊離腫瘍細胞（ITC）の存在を微小転移とみなしている^{49,50}。さらに、1 件の研究の結果から、直腸癌の術前補

助放射線療法後、センチネルリンパ節の手法の感度はわずか 40%であったことが示された⁵¹。その上、結腸癌患者 156 人および直腸癌患者 44 人を対象にした最近の研究では、このようなリンパ節の「ultra-staging」で進行度が変化した患者はわずか 1%であった⁵²。他に、リンパ節転移陰性患者に認められた微小転移では転帰を予測できなかったことを報告した研究がある⁵³。現在、センチネルリンパ節の使用および免疫組織化学検査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、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⁵⁴。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⁵⁵。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。

AJCC の Staging Manual 第 7 版および最新版の College of American Pathologists Guidelines では、術前補助療法の治療効果に関して、病理報告にコメントを付けるよう求めている^{16,25}。最低でも決定的な治療効果が確認されたかどうか、yes/no で記述する必要がある。しかしながら、腫瘍への効果は、0 (完全奏効 : viable な癌細胞が認められない) から、3 (奏効不良 : 殺腫瘍が微小または認められない ; 広

範な癌遺残) のスケールで分類すべきであるというのが、米国病理医協会と同様に、委員会の意見でもある^{16,25,31,32}。

神経周囲浸潤 (PNI) が認められると予後が有意に不良なことが数件の研究で実証されている³⁴⁻³⁶。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³⁵。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 年無病生存率が 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)³⁶。同様の結果が Stage III の患者でも認められている³⁴。

壁外非連続性腫瘍進展病巣、または衛星結節は、腫瘍の先進部と連続していない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、時には神経周囲浸潤によるものと考えられる。節外性腫瘍病巣の数は、無病生存および全生存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²⁰⁻²⁴。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)²⁴。節外性腫瘍病巣は pN1c に分類される¹⁶。

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⁵⁶⁻⁵⁹。また、3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おり、この関連は特にStage III および Stage IV の患者で顕著に認められる^{60,61}。さらに、Stage IV の大腸癌患者 515 人を対象とした研究では、82%の患者がビタミン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⁶²。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⁶³。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の補充を推奨していない。

遠隔転移巣のない直腸癌の臨床像および治療

ポリープ癌の管理

内視鏡的に切除された腺腫性ポリープまたは絨毛状腺腫に対する外科切除について決定を下す前に、医師は病理検査結果を検討し⁶⁴、患者と話し合うべきである。悪性直腸ポリープは粘膜筋板を貫通して粘膜下層に浸潤した癌を有するポリープ（pT1）として定義される⁶⁵。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³⁷。委員会は、大腸内視鏡検査時または2週以内に、癌性ポリープの部位をマークするように推奨している。

浸潤癌を伴う有茎性ポリープ（管状、腺管絨毛状または絨毛状腺腫）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⁶⁴。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⁶⁴。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（pT1）に対して、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ことを理解したうえで、経過観察を考慮することもできる。さらに、病理学的レビューの原則（REC-A）の内視鏡的に摘除された悪性ポリープの節を参照のこと。このような患者には、直腸手術も選択肢となる。

直腸手術は、組織学的特徴が不良なポリープ、分割切除標本、または切除断端の評価が不可能な場合にも推奨される。腺腫の不良な組織病理学的特徴は、grade 3 または 4、脈管侵襲、および切除断端陽性である。このような例では、リンパ節転移のリスクが高い。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。内視鏡的に摘除されたポリープの切除断端陽性は、切離端から 1~2mm 以内の腫瘍の存在または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^{64,66-68}。

ポリープの分割切除標本か、断端の評価が不能な場合は、経肛門的切除または経腹的切除が推奨される。病理学的な予後不良因子を有する患者では、リンパ節郭清を含めて処置するために経腹的切除を考慮すべきである。術前の超音波内視鏡検査による評価は外科的アプローチの選択についての付加的情報となるが、癌遺残の発見のための正診度には限界がある（後述の「臨床評価/進行度分類」に関する節を参照）⁶⁹。ポリープを切除した患者はすべて、本ガイドラインに記載しているサーベイランスを受けるべきである⁷⁰。

直腸癌の管理

直腸癌は、硬性直腸鏡検査によって肛門縁から 12cm の範囲内に位置する癌と定義される⁷¹。この定義に対する一部の裏付けは、腫瘍の位

置に基づく直腸癌の再発リスクのサブグループ解析を含む Kapiteijn らの研究⁷²から得られている。単変量解析では、腫瘍下縁が肛門縁から 10.1cm 以上離れている患者の局所再発率が低かったこと、およびこのグループの患者において、放射線療法および手術を受けた患者と手術単独の患者の間には、有意差がみられなかったことが示された⁷²。直腸または直腸 S 状部癌患者を対象にした最近のレトロスペクティブレビューで、治療の選択肢が、直腸病変の位置が硬性直腸鏡検査または大腸内視鏡検査を用いて特定されているかどうかに影響されることが示された⁷³。

個々の直腸癌患者に対する最適な治療計画を決定する過程は複雑である。直腸癌手術の目的（すなわち、治癒か症状緩和か）に関する決定に加えて、正常な排便機能/肛門禁制の維持または再建、および泌尿生殖器機能の維持の可能性も含め、治療の結果として起こりうる機能についても考慮しなければならない。特に、下部直腸癌の患者では、治癒の目標と生活の質への影響を最小限にするという目標を同時に達成することは困難を伴いうる⁷⁴。さらに、直腸癌患者は結腸癌患者よりも骨盤内再発のリスクが高く、直腸癌の局所再発はしばしば予後不良である⁷⁵⁻⁷⁷。特定の治療法では患者の選択を慎重にすること、および選択された患者には化学放射線療法と手術療法を併用する一連の集学的治療の使用が推奨される。

臨床評価/進行度分類

直腸癌患者の最初の臨床的精査から、臨床的進行度に関する重要な術前情報が得られる。臨床的進行度は、手術の目的（例えば、治癒または症状緩和）と方法を含む初回治療の選択、および術前化学放射線療法を推奨するかどうかの決定の参考使用されるため、直腸

癌の臨床的進行度が過小評価または過大評価された場合の影響は重大となりうる。

切除の適応となる直腸癌の患者には、完全な進行度分類の評価が必要であり、その評価には、同時性癌や大腸の他の病変を評価するための全大腸内視鏡検査と、癌の位置を決定するための硬性直腸鏡検査（すなわち、担当の外科医が硬性直腸鏡検査により肛門縁からの腫瘍の距離を測定すべき）が含まれる。さらに、癌胎児性抗原（CEA）の測定と手術のリスクを決定するための全身状態（PS）の評価を含む完全な診察も必要である。さらに、直腸内超音波検査および磁気共鳴画像法（MRI）など、特定の画像診断法による直腸癌評価の利用可能性は、深達度および局所リンパ節転移の存在の術前評価を可能にする⁷⁸。当委員会のコンセンサスでは、ポジトロン放射断層撮影（PET）はルーチンには適応とされない。癌の進展範囲と遠隔転移に関する追加情報は、術前の CT によって決定できる。したがって、直腸癌の術前進行度分類のためには、直腸内超音波検査または骨盤の MRI、胸部、腹部および骨盤 CT が推奨される。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 では不十分な場合と静注造影剤を用いた CT が禁忌である場合には、造影剤を使用する腹部/骨盤 MRI と造影剤を使用しない胸部 CT を検討すべきである。

直腸癌の術前進行度分類における超音波内視鏡検査、MRI、および CT の正診度に関する 90 件の研究のメタアナリシスの結果から、超音波内視鏡検査および MRI は腫瘍の固有筋層への浸潤の評価においては、同等に高い感度（94%）を有することが証明されたが、超音波内視鏡検査が MRI よりも、局所浸潤の評価において特異度が高いことが明らかにされた（86%対 69%）⁷⁹。深達度の進行度分類を行う

ために CT を使用する研究の実施数は非常に限られており、CT の使用は現在のところ、癌の浸潤範囲に関する進行度の評価の最適な方法とはみなされていない^{79,80}。リンパ節転移の正確な評価は、直腸癌の術前進行度の評価で最も困難なことの 1 つである。Bipat らのメタアナリシス⁷⁹において、リンパ節転移を正確に評価するための 3 つの画像診断法の感度および特異度は：CT（55%および 74%）；超音波内視鏡検査（67%および 78%）；および MRI（66%および 76%）で同程度であった。しかし、腸骨のリンパ節および腸間膜または後腹膜のリンパ節が評価可能であったのは CT および MRI のみであった⁷⁹。その他にも、84 本の論文の最近のメタアナリシスの結果では、腫瘍のリンパ節転移の正確な決定について、3 つの画像診断法のうち他の方法よりも有意に優れているものはなかった⁸¹。超音波内視鏡検査の欠点は、検者の能力に左右される度合いが大きいことである⁷⁹。MRI の利点は、直腸間膜の筋膜を含め、直腸間膜の軟部組織構造の正確な画像をもたらす能力である⁷⁹。したがって、より進行した直腸癌の患者の MRI による評価は、根治術前の CRM 予測に有用な情報をもたらす可能性がある⁸⁰⁻⁸²。

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

外科的アプローチ

原発性直腸癌の治療には、病変の位置および広がりに応じたさまざまな外科的アプローチが用いられる^{83,84}。これらの方法には、ポリープ切除、経肛門的切除、経肛門的内視鏡下切除手術（TEM）などの局所的手技と経腹的切除（例えば、低位前方切除術 [LAR]、直腸間膜全切除 [TME] と結腸肛門吻合術を伴う直腸切除術、または腹会陰式直腸切断術 [APR]）を含むより侵襲的な手技が含まれる^{83,84}。

経肛門的切除は選択された cT1、N0 の進行度が低い癌に対して適応とされる。肛門縁から 8cm 以内にあり、直腸径の 30%未満に限定されている小さな（3cm 未満）、高分化から中分化の癌で、リンパ節転移の所見がない場合は、切除断端陰性での経肛門的切除によるアプローチが可能である。TEM は、直腸内で十分同定可能な病変であれば、小さな腫瘍の経肛門的な切除を容易にする。さらに口側の病変に対しても、技術的に TEM が適応可能な場合がある。経肛門的切除および TEM のどちらも、垂直に腸壁を貫通して直腸周囲脂肪組織に達する全層切除が必要である。深部方向（3mm 以上）と粘膜方向の断端陰性が必要であり、腫瘍の分割切除は回避すべきである。切除された標本は、固定前に正しい方向に置かれ、ピンで留められ、外科医によって病理医のもとに運ばれるべきであり、そうすることで、正しい向きに置かれた標本の病理組織学的評価が容易になる。局所的手技の利点は、副作用発現率（例えば、括約筋温存手技）および死亡率を最小限にすること、術後の回復が早いことなどである^{74,85}。病理学的検査により、断端陽性、脈管侵襲（LVI）、低分化、粘膜下層の深層 3 分の 1（sm3 レベル）への浸潤など^{86,87}、不良な特徴が明らかになった場合、より根治的な切除が推奨される。T2 に対して局所切除を受けた患者における、局所再発リスクなどの長期成績に関するデータは限られている⁸⁵。

経肛門的切除の欠点は、リンパ節転移の組織学的進行度が得られないことである。さらに、リンパ節の微小転移は早期の直腸病変で一般的であり、直腸内超音波検査で同定される可能性は低いことを示すエビデンスがある⁸⁸。これらの観察は、局所切除を受けた患者では、根治的切除を受けた患者より局所再発率が高いという知見^{85,89}の基になっている。1985年～2004年に経肛門的切除または根治的切除を受けたT1直腸癌患者282人を対象とした最近のレトロスペクティブ研究では、局所再発率がそれぞれ13.2%および2.7%（ $P=0.001$ ）であることが示された⁸⁹。局所切除または標準切除を受けた患者2,124人を対象とした同様なレトロスペクティブ研究では、局所再発率がそれぞれ12.5%および6.9%（ $P=0.003$ ）であったことが示されている⁸⁵。

局所手術の適応を満たしていない直腸癌患者は、経腹的切除で治療すべきである。括約筋機能を維持する臓器温存手技が好ましいが、必ずしもすべての症例で可能ではない。術前化学放射線療法により腫瘍縮小と腫瘍容積の減少が得られる可能性があり（後述、術前補助/補助療法に関する節を参照）、当初は腫瘍の大きさのために括約筋温存術が考慮できないが、化学放射線療法によって改善するような症例においては、括約筋温存術が可能になる場合がある。

経腹的切除では直腸間膜全切除（TME）が推奨される。TMEは、鋭的剥離により、関連する血管とリンパの構造物、脂肪織を含む直腸間膜と筋膜を「腫瘍パッケージ」として一塊（en bloc）切除することであり、自律神経は温存するようにデザインされている^{74,84,90}。直腸腫瘍のリンパドレナージ領域は、腫瘍の直腸での部位に影響を受ける。肛門側の腫瘍ほど、上向と側方の両方のリンパドレナージである可能性が高く、口側の腫瘍は上方の直腸間膜ドレナージだけである可能性が大幅に高くなる⁹¹。TMEアプローチは、

肛門挙筋のレベルより口側に位置する腫瘍のリンパドレナージ領域を根治的に除去するようにデザインされている⁹²。委員会は、切除領域を越えてリンパ節郭清の範囲を広げること（例えば、腸骨リンパ節の分布範囲にまで）は、それらのリンパ節への転移が臨床的に疑わしい場合を除いて推奨していない。肛門機能が損なわれておらず、肛門側の切除が十分に行われている症例においては、TME後に結腸肛門吻合を実施してもよい。

直腸中部から直腸上部に位置する病変に選択すべき治療は、腫瘍の肛門側端から4～5cm肛門側までの低位前方切除術（LAR）と結腸直腸吻合である。吻合が不可能な場合は、人工肛門造設術が必要になる。適切なリンパ節郭清を円滑に進め、外科的剥離面断端陰性を達成する確率を高めるために、広範囲のTMEが推奨される。

癌が肛門括約筋または肛門挙筋に直接浸潤している場合は、腹会陰式直腸切断術（APR）を実施すべきである。また断端陰性の切除が肛門括約筋機能の喪失および便失禁をもたらす症例にも、APRが必要である。APRは、周囲の腸間膜、直腸間膜（TME）、および肛門周囲軟部組織に加えて、直腸S状部、直腸、および肛門を一塊（en bloc）として切除するものであり、人工肛門造設術を必要とする⁹³。

病理医は、標本の外観/完全性とCRMの両方の肉眼的評価を含めて、TME後の手術標本の評価において重要な役割を果たしている^{94,95}。直腸間膜標本の質をどのようにスコア化するかについての詳しい記載がDutch Rectal Cancer Trialで提供されており、このガイドラインはNCCN委員会に支持されている²⁸。

直腸癌の治療においてAPRとLARを受けた患者の最近のレトロスペ

クティブな治療成績の比較では、APRの方が局所制御および全生存率が不良であった^{96,97}。この差が外科手技のみによるか、宿主-腫瘍関係の特性によるか、これらの因子の組み合わせによるかは、現在のところ不明である。しかしながら、ヨーロッパの5件の大規模試験のT3-4直腸癌患者3,633人を対象にした最近のレトロスペクティブ研究から、APRの手技自体と、再発および死亡リスクの増加が関連していることが示唆されている⁹⁶。

直腸癌治療における腹腔鏡手術を評価したランダム化研究のデータは限られている^{98,99}。直腸癌患者4,405人を対象とした大規模な前向き非ランダム化多施設試験では、再発率や生存率には差が認められなかったものの、合併症とその他の質的尺度では腹腔鏡アプローチの有益性が示唆された¹⁰⁰。COREAN試験では、Stage IIまたはIIIの下部～中部直腸癌患者が開腹切除か腹腔鏡下切除にランダム化された¹⁰¹。主要エンドポイントである3年無病生存率はまだ報告されていないが、短期治療成績では腹腔鏡アプローチの有益性が認められた。

腹腔鏡アプローチの有益性について現時点で得られている最高レベルのエビデンスは、CLASSIC試験のものである。腹腔鏡補助下切除と開腹切除を比較したCLASICC試験において、患者794人の半数近くが直腸癌と診断された⁹⁸。外科的アプローチについて2群に割り付けられた結腸または直腸癌患者の間で、局所再発、無病生存（DFS）および全生存に有意差はみられなかった。CLASICC試験の5年間の追跡によると、腹腔鏡下切除後の5年全生存率（開腹手術で52.9%および腹腔鏡下切除で60.3%、 $P=0.132$ ）で良好な傾向が認められたにもかかわらず、直腸癌患者の局所再発率、DFSおよび全生存率には依然として有意差は認められなかった¹⁰²。

大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡補助下手術を比較したランダム化研究で導き出された結論を混乱させる要因がこのほかにも報告されており¹⁰³、一方で直腸癌の腹腔鏡手術による長期転帰については報告されていない。

以上の試験に複数の小規模試験を加えたレビューおよびメタアナリシスも発表されている¹⁰⁴⁻¹⁰⁹。そこでは腹腔鏡アプローチは安全かつ適用可能であると結論されている。腹腔鏡下切除では開腹切除と同程度以上の長期成績が得られるようであるが、更なる高レベルのエビデンスが求められている。直腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術を比較する更なる臨床試験が現在実施中である（clinicaltrials.govに登録されたNCT00297791試験〔COLOR II〕、NCT00470951試験〔CTS-179〕、NCT00726622試験〔ACOSOG-Z6051〕およびNCT00147134試験〔JCOG0404〕を含む）。現時点では、直腸癌に対する腹腔鏡手術は臨床試験での実施が望ましい。

切除可能で遠隔転移のない直腸癌に対する術前補助療法と術後補助療法

Stage II（T3-4、リンパ節転移陰性で腫瘍が筋層を貫通）またはStage III（リンパ節転移陽性で遠隔転移なし）の直腸癌に対する術前補助/補助療法には、しばしば局所治療が含まれるが、これは局所再発リスクが相対的に高いためである。このリスクは、直腸が骨盤構造物および臓器に非常に隣接していること、直腸を取り巻く漿膜が存在しないこと、および切除時に広い切除断端を得ることが技術的に困難であることと関連している。対照的に、結腸癌は局所再発率が低いという特徴をもつことから、結腸癌の補助療法はより遠隔転移の予防に重点が置かれている。

放射線療法は、直腸癌の局所再発率の減少と関連しているが、手術単

独に比して毒性の増加（例えば、放射線誘発性障害、血液毒性など）も伴う^{38,110}。局所再発リスクが低い一部の患者（例えば、T3、N0、M0と進行度分類された上部直腸癌、切離端陰性および予後良好な特性により特徴づけられる上部直腸癌）は、手術および補助化学療法で十分に治療できることが示唆されている^{38,111,112}。しかしながら、最近の多施設レトロスペクティブ研究¹¹³の結果では、超音波内視鏡検査またはMRIで臨床的進行度がT3、N0直腸癌と分類され、その後、術前化学放射線療法を受けた患者188人のうち22%が、手術標本の病理検査でリンパ節転移陽性であったことから、化学放射線療法により、多くの患者で進行度が改善し、利益が得られることが示唆される。このため、本ガイドラインでは、T3、N0の患者には術前化学放射線療法を推奨している。

Stage II または Stage III の直腸癌患者の大多数に対して、手術、放射線療法（RT）、および化学療法からなる併用療法が推奨される。Stage II/III 直腸癌患者の治療における術中の骨盤RTの利用については進歩が続いている。これらの患者については、現在のガイドラインでは、術前の骨盤への電離放射線の照射とフルオロピリミジンベースとした化学療法との同時併用療法と術後の化学療法が推奨されている。場合によりRTを併用した合計6ヵ月にわたる周術期化学療法の施行が望まれる。

術前放射線療法と術後放射線療法の比較

術前放射線療法と術後放射線療法を比較する研究がいくつか実施されている^{114,115}。German Rectal Cancer Study Group（CAO/ARO/AIO-94試験）の大規模ランダム化試験では、臨床的進行度がStage II/IIIの直腸癌の治療において、術前化学放射線療法と術後化学放射線療法が比較された¹¹⁴。この研究の結果は、術前療法群に

局所再発（6% vs 13%； $P=0.006$ ）と治療関連毒性（27% vs 40%； $P=0.001$ ）の有意な減少がみられたが、全生存率は2群間で同等であった。最近になって同試験の長期追跡の結果が発表された¹¹⁶。局所制御率の改善は持続しており、10年時点での累積局所再発率は術前治療群で7.1%、術後治療群で10.1%であった（ $P=0.048$ ）。無病生存率や遠隔転移の発生率と同様に、10年全生存率も両群で同程度であった（それぞれ59.6%と59.9%； $P=0.85$ ）。

術後放射線療法と比較した場合に想定される術前放射線療法の利点は、腫瘍への効果と正常組織の温存の両方に関係している^{114,115,117}。第一に、腫瘍容積の減少は切除を容易にし、括約筋温存手技が実施できる可能性を増加させる。一部の報告では、術前の放射線療法または化学放射線療法が直腸癌患者の括約筋温存率が増加することを示しているが^{114,115}、この結論は直腸癌の治療における術前化学放射線療法を含むランダム化試験の2件のメタアナリシスでは支持されていない^{118,119}。第二に、手術を実施していないために酸素化が良好な組織への照射は、RTの感受性が高まる可能性がある。第三に、術前放射線療法は、術後の癒着によって骨盤内に固定される小腸への放射線誘発性障害の発生を回避できる。最後に、切除される構造物に対する術前放射線療法により、健常な結腸との吻合術が実施できる可能性が高まる（すなわち、被照射組織が切除されるため、吻合部はRTの作用から影響を受けないままである）。術前RT使用の1つの欠点は、補助放射線療法を必要としない進行度の低い腫瘍に対する過剰治療の可能性である^{114,120}。MRIまたはCTなど、術前の進行度分類の技術の向上により、より正確な進行度分類が可能となってきたが、進行度を過大に評価するリスクは排除されていない¹¹³。当委員会は、これらの利点と欠点を比較検討したうえで、Stage II/IIIの直腸癌患者に

は術前の化学放射線療法を推奨している。

Stage I の直腸癌が手術標本の病理学的検査で Stage II または Stage III にアップステージされた場合は、術後化学放射線療法が推奨される。術後化学放射線療法レジメンには一般に「サンドイッチ」法が使用され、この方法では化学療法（典型的には 5-FU ベース）が化学放射線療法レジメンの前と後に実施される^{112,121,122}。術後化学放射線療法の前後の FOLFOX またはカペシタビン療法の使用は結腸癌における発表済みデータの外挿である^{123,124}。

化学療法と放射線療法の同時併用

多くのランダム化試験において、術前に臨床評価/進行度（例えば、超音波内視鏡検査を用いた評価による T3-4）を評価した場合、または術後に直腸癌の pT3 および/または N1-2 という組織学的進行度を評価した場合に、放射線療法への化学療法の追加の有効性が評価されている^{125,126}。術前 RT または術後 RT のいずれかと同時に行う併用化学療法の予測される利益として、局所 RT の感受性の増加および全身的制御（すなわち、微小転移の根絶）があげられる。術前化学放射線療法では、病理学的完全奏効（CR）率と括約筋温存率を高める可能性もある。

遠隔転移を認めない T3-4 直腸癌患者を対象にした研究において、患者を術前 RT 単独群または 5-FU/LV を用いる術前化学放射線同時併用療法群にランダムに割り付けた研究では、2 群間で全生存と括約筋温存の差は認めなかったが、化学放射線療法を受けた患者の方が病理学的完全奏効（CR）（11.4% vs 3.6% ; $P < 0.05$ ）と grade 3/4 の毒性（14.6% vs 2.7% ; $P < 0.05$ ）が有意に高く、局所再発が有意に低か

った（8.1% vs 16.5% ; $P < 0.05$ ）¹²⁶。この結論は 4 件のランダム化比較試験を含めた 2009 年の系統的レビューで支持されている¹²⁵。

T3-T4 の切除可能な直腸癌患者における術前 RT に化学療法を併用することの評価を行った第 III 相試験の予備的結果から、2 つの療法を同時併用した場合、5-FU/LV 化学療法は RT の殺腫瘍効果を高めることが示された¹²⁷。併用療法は、化学療法を併用しない RT および手術のみの治療と比べて、腫瘍サイズ、pTN 病期、および脈管・神経周囲浸潤率の有意な低下がみられた¹²⁷。しかしながら、4 治療群（術前 RT 群；術前化学放射線療法群；術前 RT+術後化学療法群；および術前化学放射線療法+術後化学療法群）を含む試験の長期成績から、術前および術後において 5-FU ベースの化学療法の併用の有無による全生存率には有意差を認めなかった¹²⁸。術前 RT 単独群では局所再発率が有意に高かったが、化学放射線同時併用療法後の化学療法の追加は局所再発率に有意な影響を及ぼさなかった。この試験において腫瘍の完全切除を受け、術前または術中所見で遠隔転移がない患者集団から得たデータのその後の探索的解析で、ypT0-2 に区分される患者は、無病生存率および全生存率に関して補助化学療法により有意な利益を得ることが示された¹²⁹。これらの知見は、化学放射線療法により癌の進行度が改善する場合には、補助療法によって利益が得られる可能性が高いことを示している。注目すべきは、この試験に登録された Stage II/III 直腸癌患者では、中央値 5 年を超える追跡後、局所再発よりも遠隔転移の可能性が 2.6 倍高いことが明らかとなったことである¹²⁸。

RT と同時に施行される化学療法の種類に関して¹¹²、直腸癌に対する化学放射線同時併用療法における 5-FU 急速静注/LV と 5-FU 持続静

注の同等性は、5-FU 持続静注または 5-FU 急速静注+LV が術後 RT と同時に投与される場合、全生存率と無再燃生存率において同等の治療成績が示された第 III 相試験（中央値 5.7 年間の追跡）により裏付けられているが、5-FU 急速静注を受けた患者集団の方が血液毒性の発現率が高かった¹²²。一方で、North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) の比較的早期の試験結果から、骨盤部照射中の 5-FU 持続静注の術後投与は、5-FU 急速静注よりも長い全生存期間と関連することが示された¹²¹。この研究における患者のほとんどはリンパ節転移が陽性であった。

最近の研究から、周術期化学放射線療法においてカペシタビンは 5-FU と同等であることが示されている^{130,131}。ランダム化試験 NSABPR-04 では、Stage II または Stage III の直腸癌患者 1,608 人を対象に、術前療法のレジメンとしてオキサリプラチン併用または非併用の 5-FU 持続静注とオキサリプラチン併用または非併用のカペシタビンが比較された¹³¹。これらのレジメン間に病理学的完全奏効率、括約筋温存術、外科的進行度の低下についての差は認められなかったが、毒性はオキサリプラチン併用群が高かった。同様に、Stage II または Stage III の直腸癌患者 401 人を対象とした第 III 相ランダム化試験では、術前または術後のいずれかにカペシタビンまたは 5-FU をベースとした化学放射線療法を施行した場合、カペシタビンは 5-FU に対して 5 年全生存率（カペシタビン群で 75.7% vs 5-FU 群で 66.6%、 $P=0.0004$ ）で非劣勢であり、優位性の検定では境界域の差（ $P=0.053$ ）が認められた¹³⁰。この試験ではさらに、カペシタビン群に 3 年無病生存率で有意な改善（75.2% vs 66.6%、 $P=0.034$ ）が得られたことも判明した¹³⁰。これらの試験結果に基づき、本ガイドラインでは放射線療法とカペシタビンの同時併用療法をカテゴリー 2A の推

奨としている。当委員会は、自身で服用する経口化学療法に関する責任を負うことのできる患者では、5-FU 持続静注の代わりとしてカペシタビンが許容可能であると考えている。

5-FU/RT またはカペシタビン/RT による術前補助療法で得られる成績をさらに改善する試みとして、いくつかの大規模なランダム化第 III 相試験（ACCORD 12、STAR-01、R-04 および CAO/ARO/AIO-04 試験）が実施されており、これらのレジメンへのオキサリプラチンの追加が検討されている。STAR-01 試験の腫瘍縮小効果に関する中間報告によると、grade 3 および grade 4 の有害事象の発現頻度は 5-FU 持続静注/RT 群よりも 5-FU 持続静注/オキサリプラチン/RT 群の方が高かったが（24%vs 8%、 $P<0.001$ ）、病理学的な治療効果では 2 群間に差は認められなかった（両群とも病理学的完全奏効率が 16%）¹³²。最近報告された NSABP R-04 試験の結果でも、オキサリプラチンの追加によって、主要エンドポイントである ypCR、括約筋温存術、外科的進行度の低下を含む臨床転帰は改善されない一方、毒性は増加することが示された¹³¹。長期的に局所再発率や PFS に差が生じるかどうかを判定するには、これらの試験の更なる追跡が必要である。主要エンドポイントとしての STAR-01 試験の全生存率と R-04 試験の局所制御率の結果が今後報告される予定である。

同様の結果が、病理学的完全奏効率（ypCR）を主要エンドポイントとしてカペシタビン/RT（45Gy）と CapeOx/RT（50Gy）を比較した ACCORD 12/0405-Prodige 2 試験でも得られている¹³³。この試験では、オキサリプラチンを使用した治療群と対照群における grade 3 および 4 の毒性発現率がそれぞれ 25%と 11%（ $P<0.001$ ）となり、ypCR 率は 19.2%と 13.9%（ $P=0.09$ ）であった。ACCORD 12 試験では、オキサリプラチンと高線量照射による治療を受けた患者群において手術時の残存病変が最小限となる割合が高かったが（39.4% vs 28.9%、 $P=0.008$ ）¹³³、このことは 3 年時点での局所再発率、

無病生存率、全生存率の変化につながらなかった¹³⁴。したがって、術前補助化学放射線療法へのオキサリプラチンの追加は現時点では推奨されない。

ドイツの CAO/ARO/AIO-04 試験の最初の結果が最近公表された¹³⁵。この試験でも、フルオロウラシル+RT のレジメンへのオキサリプラチンの追加が評価された。STAR-01、R-04 および ACCORD 12 試験とは対照的に、オキサリプラチン群で高い病理学的完全奏効率が認められたが（17% vs 13%、 $P=0.038$ ）¹³⁵、この結果は両群間でフルオロウラシルのスケジュールが異なっていたことに起因している可能性がある¹³⁶。この試験の主要エンドポイントとされた無病生存率は、今後報告される予定である。ここで重要な点として、AIO-04 試験では術後補助療法にもオキサリプラチンが追加された一方、他の試験はそうではないため、これらの試験間の比較には限界がある。

ランダム化第 II 相試験である EXPERT-C では、患者 165 人を対象として放射線療法にセツキシマブを追加した場合の完全奏効率が評価された¹³⁷。対照群は CapeOx に続いてカペシタビン/RT を受け、さらに手術後にも CapeOx を受けた。セツキシマブ群の患者は、上記の治療法に加えて治療期間全体を通じて週 1 回のセツキシマブ投与を受けた。セツキシマブの投与を受けた KRAS が野生型の患者に有意な全生存率の改善が認められた（HR=0.27；95%CI 0.07-0.99； $P=0.034$ ）。しかしながら、主要エンドポイントの完全奏効率の改善は認められず、このレジメンには更なる評価が必要である。術前または術後補助レジメンへのイリノテカンまたはベバシズマブの追加効果を評価するため、更なる第 II 相試験がすでに開始されている¹³⁸⁻¹⁴⁰。しかし、現時点で当委員会は、直腸癌に対する放射線療法とイリノテカン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブまたはオキサリプラチンとの同時投与を支持していない。

導入化学療法

数件の小規模試験にて、化学放射線療法と切除の前に術前補助化学療法を施行することの有用性が検討された。スペインのランダム化第 II 相試験 GCR-3 では、化学放射線療法の開始前または手術の終了後に CapeOx を受ける 2 群が設定された¹⁴¹。病理学的完全奏効率は同程度となった一方、導入化学療法の方が毒性が低く、忍容性が良好であった。別のランダム化第 II 相試験では、化学放射線療法と手術のみを行う群と、これに FOLFOX 導入療法を追加する群が設定された¹⁴²。臨床転帰に差はみられなかったが、導入療法群の方が毒性が多かった。第 II 相試験である AVACROSS では、カペシタビン/ベバシズマブによる化学放射線療法と手術に先立つ CapeOx による導入療法へのベバシズマブの追加について、安全性と有効性が評価された¹⁴³。このレジメンの忍容性は良好であり、病理学的完全奏効率は 36%であった。このアプローチは現時点で研究段階にあり、当委員会はルーチンの採用は支持していない。

化学放射線療法を行わない術前化学療法

Alliance for Clinical Trials in Oncology が現在実施している N1048/C81001/Z6092 試験では、術前補助療法の終了後に 20%以上の腫瘍縮小が得られた Stage II または III の高位直腸癌患者の治療における化学療法単独の有効性が検討されている（clinicaltrials.gov NCT01515787）。このアプローチでは、放射線療法に伴う合併症を回避できるであろう。

放射線療法の技術的側面

RT の実施については、複数の照射野に、2~5cm の辺縁組織を伴う腫瘍または腫瘍床、仙骨前リンパ節および内腸骨リンパ節を含めるべきである。また、前方の構造物に浸潤した T4 の場合は、外腸骨リンパ節も

含めるべきであり、下部肛門管に浸潤している腫瘍の場合は、鼠径リンパ節を含めることを考慮すべきである。放射線の推奨線量は典型的には骨盤に対して3門または4門照射野を用いた25～28分割による45～50 Gyである。小腸への照射量を最低限に抑えるような位置決めその他の技術の活用が奨励される。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) が正常な骨盤の輪郭を示した女性および男性用のアトラスを作成している (<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx> で閲覧可能)¹⁴⁴。強度変調放射線療法 (IMRT) は、臨床試験の中か、過去に施行された放射線療法後の再発巣に対する再照射などの特殊な臨床状況でのみ使用すべきである。

術前療法、手術および補助化学療法の調整が重要である。術前化学放射線療法を受けた患者について、当委員会は、化学放射線療法関連毒性からの回復期間として、5週間半の full dose 化学放射線療法の完了後、外科切除を実施する前に5～10週間の間隔を空けるように推奨している。化学放射線療法の完了から手術までの間隔をより長くすることは、病理学的完全奏効 (CR) 率の上昇と関連することが示されている¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ が、こうした実施間隔の延長が臨床的利益と関連するかは不明である。しかしながら、臨床的により長い間隔が必要とされる場合でも、出血量の増加、手術時間の延長、断端陽性率の上昇は生じないようである¹⁴⁹。

短期コースの放射線療法

欧州では、直腸癌の治療に化学療法を併用しない短期コースの術前放射線照射 (5日間で25 Gy) の有効性を検討している研究がいくつかある。切除可能な直腸癌に対する術前の短期コースの RT を評価した Swedish Rectal Cancer Trial では、手術単独と比較して生存の優位性と局所再発率の低下が示された¹⁵⁰。しかしながら、2005年に公表された追跡研究によると、術前に短期コースの RT を受けた患者では、

腸閉塞および他の消化管合併症による術後入院の相対リスクが高まることが示された¹⁵¹。T1-3 直腸癌患者における術前の短期コース RT の有効性を検討した他の多くの研究でも、局所制御の改善にもかかわらず、全生存率に対する有意な影響はなかったことが明らかになった^{72,152,153}。最近の多施設ランダム化研究では、直腸癌患者 1,350 人を対象に、(a) 短期コースの術前 RT の後、術後治療なしと、(b) 術前 RT なしで、選択された患者 (すなわち、CRM が陽性であった患者) には術後化学放射線療法、腫瘍遺残がない患者には RT なしという術後アプローチを比較した¹⁵⁴。その結果、術前 RT 群 (a 群) の患者では局所再発率が有意に低く、3年無病生存率 (DFS) では6%の絶対的な改善 ($P=0.03$) が得られたが、この研究の治療群間での全生存率の差は見られていない^{154,155}。

短期コース RT に関する試験 (Dutch TME 試験¹⁵²) の長期 (12 年) 追跡結果が最近報告された¹⁵⁶。その解析では、stage III の外科的剥離面断端陰性例では、RT+手術群の10年生存率が手術単独群のそれと比べて有意に高かったことが示された (50% vs 40%, $P=0.032$)¹⁵⁶。しかし、この長期追跡では、二次癌および直腸癌以外の他の原因による死亡の頻度が対照群より RT 群の方が高く (二次癌については14% vs 9%)、リンパ節転移陰性の部分集団で認められた延命効果を打ち消すものであった。

術前の短期コースの放射線療法と、より伝統的な術前の長期コースの化学放射線療法を直接比較した試験はごく少数である。312 人の患者を対象にしたポーランドのランダム化試験では、局所再発率または生存率に差がないことが示された¹⁵⁷。同様に、オーストラリア/ニュージーランドの試験では、326 人の患者を短期コースの放射線療法と長期コースの化学放射線療法にランダム化し、局所再発率または全生存

率に差がないことが明らかにされた¹⁵⁸。

全体的として、短期コースの RT は、有効な局所制御に加え、より伝統的な RT スケジュールと同程度の全生存率が得られるため、状況によっては適切な選択となる場合がある。

術前補助療法の効果

術前補助療法の終了後には、50～60%の患者で進行度の改善がみられ、約 20%では病理学的完全奏効が得られる^{129,159-164}。最近の研究では、直腸癌患者における術前補助療法の効果が長期転帰と相関する可能性が示唆されている。プロスペクティブコホート研究である MERCURY では、患者 111 人が MRI と組織学的進行度分類により評価された¹⁶⁵。多変量解析の結果、MRI で評価した腫瘍縮小度に全生存率および無病生存率との有意な関連性が認められた。腫瘍縮小度が低い患者の 5 年生存率が 27%であったのに対し、腫瘍縮小度が良好であった患者では 72%であり (P=0.001)、無病生存率は 31%対 64%であった (P=0.007)。直腸癌患者 725 人を対象とした最近のレトロスペクティブレビューでも、同様の結果が得られている¹⁶²。この研究では、病理学的に判定された術前補助療法への反応が長期転帰と相関していた。5 年無再発生存率は、完全奏効例で 90.5%、中等度の奏効例で 78.7%、反応不良例で 58.5%であった (P<0.001)。遠隔転移および局所再発も効果の程度と相関していた。

予後予測での価値に加えて、術前補助療法の効果予測についても若干の予備的なエビデンスが存在する。EORTC 22921 試験のサブグループ解析では、ypT0-2 まで改善した患者では、ypT3-4 の患者より術後補助化学療法が有益となる可能性が高いことが示された¹²⁹。別のレトロスペクティブレビューでも同様の結果が得られている¹⁶⁶。進行

度が改善した患者や病理学的に完全奏効を得た患者での術後補助化学療法の有益性を予測した前向きデータは存在しないが、当委員会はそのような患者には術後補助化学療法を強く考慮すべきであると考えている。

臨床的完全奏効例に対する手術によらない待機的アプローチ

術前補助療法や画像診断技術の進歩により、化学放射線療法で臨床的な完全奏効が得られた患者では、合併症を伴う手術を回避してよいと示唆する研究者もいる。2004 年に Habr-Gama ら¹⁶⁷は、臨床的完全奏効が得られた後に手術なしで経過観察を受けた 71 例(全体の 27%)の転帰と、TME 後に臨床的には不完全奏効であったが病理学的には完全奏効が得られた 22 例(8%)の転帰をレトロスペクティブに比較した。5 年後の全生存率と無病生存率は非手術群ではそれぞれ 100%と 92%であったのに対し、切除群では 88%と 83%であった。しかしながら、他の研究ではこのようなすばらしい結果は得られておらず、このアプローチには多くの医師が懐疑的であった¹⁶⁸。

より最近のプロスペクティブ研究では、治療効果についてより徹底的な評価が行われ、臨床的完全奏効と判定された 192 例から非常に厳密な基準により 21 例(11%)が選択されて入念な経過観察が行われ、切除後に病理学的完全奏効が得られた 20 例と比較された¹⁶⁹。非手術群では平均 25 ヶ月間の追跡後に 1 例のみ局所再発が生じ、救済手術が施行され成功した。両群の長期成績に統計学的な差は認められなかった。2 年無病生存率と 2 年全生存率は経過観察群では 89% (95% CI 43-98%) と 100%、切除群では 93% (95% CI 59-99%) と 91% (95% CI 59-99%) であった。一方、機能面の短期成績は経過観察群の方が良好であり、腸管機能スコアが良好で、便失禁が少なく、10 例が永久的な人工肛門を回避した。

このようなすばらしい結果が得られているものの、臨床的完全奏効が得られた患者の管理に待機的アプローチをルーチンに採用するには、より大きな症例数でより長期間にわたって追跡する入念な観察研究をさらに行っていく必要であると多くの研究者が考えている¹⁷⁰。

補助化学療法

外科病理学的評価の結果に関係なく、Stage II/III 直腸癌のすべての患者に、術前補助化学放射線療法/手術後に、補助化学療法の実施が推奨されるが、直腸癌患者において補助化学療法の効果を評価している研究はごく少数であり、その役割は十分には解明されていない¹⁷¹。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiotherapy Group Trial 22921 において、局所再発の発生率に関して、術前化学放射線療法に 5-FU ベースの補助化学療法を追加する利益はみられなかった¹²⁸。しかし、この研究では、術前 RT (+/- 5-FU ベースの化学療法) 後に補助化学療法 (+/- RT) を受けた患者の無病生存に改善 (ハザード比=0.87 ; 95% CI, 0.72-1.04 ; P=0.13) が認められている¹²⁸。1975 年から 2011 年 3 月までに遠隔転移巣のない直腸癌患者 9,785 人を対象として実施された計 21 件のランダム化比較試験の系統的レビューとメタアナリシスでは、5-FU ベースの術後補助化学療法の追加により全生存率と無病生存率が改善したと結論されている¹⁷²。

直腸癌において、補助化学療法としての FOLFOX またはカペシタビンの使用に対する支持のほとんどは、結腸癌の発表済みデータからの外挿である^{123,124}。第 III 相 ECOG E3201 試験では、Stage II/III 直腸癌患者を対象に、術前または術後化学放射線療法後の 5-FU/LV ベースの補助化学療法にオキサリプラチン (FOLFOX) またはイリノテカン (FOLFIRI) のどちらかを追加した場合の効果を検討するようデザインされた。この試験はベバシズマブによる別の試験に置き換えられたが、初期の患者

165 人の結果では、この患者集団において補助 FOLFOX は安全に使用できることが示されている¹⁷³。しかしながら、直腸癌における補助 FOLFOX の至適治療期間は依然として不明である^{174,175}。MOSAIC 試験では、Stage II/III 結腸癌患者が 6 カ月の補助 FOLFOX で治療された¹⁷⁶。直腸癌において術前化学放射線療法が実施される場合に、より短期コースの補助 FOLFOX (すなわち、4 カ月) の使用が正当化される。

15,000 人以上の大腸癌患者を含む 10 件の試験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¹⁷⁷。その解析では、化学療法の 4 週間の遅れが 14% の全生存率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。これらの結果は他の同様の解析でも一貫して認められている¹⁷⁸。

ロイコボリンの不足

現在、米国ではロイコボリンが不足している。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。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 が標準的なロイコボリン用量 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ロイコボリン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と考えられている。

QUASAR 研究によると、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 のロイコボリンは、25mg のロイコボリンと生存率および 3 年再発率が同程度であったこと

が明らかになった¹⁷⁹。別の研究では、遠隔転移巣を有する大腸癌患者に対して高用量（500mg/m²）または低用量（20mg/m²）のロイコボリンを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¹⁸⁰。また、Mayo Clinic および North Central Cancer Treatment Group（NCTTG）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）のロイコボリンを使用した場合、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¹⁸¹。最後に、前述の選択肢がいずれも利用できない場合は、ロイコボリン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 2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。

T1 および T2 病変を有する患者に対する推奨

リンパ節転移陰性のT1は、適切な場合は経腹的切除または経肛門的切除により治療する（前述の「外科的アプローチ」の節を参照）。局所切除後の病理検査により、低分化組織、切除断端陽性、粘膜下層の深層3分の1（sm3レベル）への浸潤またはLVIが明らかになった場合、あるいは腫瘍の進行度がT2に再分類された場合は、経腹的再切除を実施すべきである^{86,87}。このような追加手術が受けられない高リスクの患者に対しては、リンパ節転移が不明なことから、治療不足のリスクを回避するために、補助療法として化学放射線療法による全身化学療法（後述する「サンドイッチレジメン」）を考慮すべきである。

リンパ節転移陰性のT2は、局所切除単独後に11～45%の局所再発率がみられているため、経腹的切除により治療する^{74,182,183}。超音波内視鏡検査またはMRIを用いた進行度分類でT1-2、N0と分類され、

不良な病理学的特徴のない（例えば、切除断端陰性、脈管侵襲、高分化から中分化、sm3への浸潤がない）選択された病変において、切除断端陰性の局所切除は経腹的切除に匹敵する結果をもたらさう¹⁸⁴。

経腹的切除後の腫瘍進行度がpT1-2、N0、M0の患者は、さらに治療を加える必要はない。病理診断でpT3、N0、M0、またはリンパ節転移陽性であることが判明した場合は、（1）LVを併用または非併用の5-FU、FOLFOX、またはオキサリプラチンを併用または非併用のカペシタビンによる補助化学療法を1回任意で実施した後¹⁸⁵、（2）同時施行の5-FU（持続静注〔望ましい〕またはLVとともに急速静注）/RTまたはカペシタビン/RT（望ましい）に続いて、（3）LVを併用または非併用の5-FU、FOLFOX、またはオキサリプラチンを併用または非併用のカペシタビンから構成される「サンドイッチレジメン」が推奨される。

当委員会は、合計で約6ヵ月にわたる周術期療法として術後療法を推奨している。先行する手術で、断端が陰性で、予後の良好な特性を持つT3、N0、M0という病理学的所見の上部直腸癌患者では、RTの付加的利益は小さい可能性があり、化学療法を単独で実施することが考慮されうるが、ほとんどの患者はこのサブセットになる可能性が低い。

T3 病変およびリンパ節転移のある病変を有する患者に対する推奨

臨床的に切除可能なT3、N0、またはすべてのT、N1-2に分類される病変を有する患者は、医学的に禁忌でない限り、最初に術前併用療法で治療すべきである。術前の持続静注5-FU/RTまたはカペシタビン/RTは、望ましい治療の選択肢である（どちらもカテゴリー1）。別のレジメンには、5-FU急速静注/LV/RTがある。術前放射線療法を受ける患者は、術前補助療法の完了から5～10週間後に経腹的切除を

受けるべきである。委員会は、(外科病理学的評価の結果に関係なく) 計約 6 ヶ月間で実施する術前および術後化学療法として、LV 併用または非併用の 5-FU、FOLFOX、またはオキサリプラチンを併用または非併用のカペシタビンによる術後補助療法を推奨している。

T3、N0 またはすべての T、N1-2 の患者に対する先行手術は、化学放射線療法が医学的に禁忌となる患者に限定すべきである。最初に経腹的切除による治療を受けた後の組織学的進行度分類で pT1-2、N0、M0 と分類された患者は、経過観察のみで追跡することができる。病理学的に pT3、N0、M0 または pT1-3、N1-2、M0 と進行度分類された患者では、約 6 ヶ月の術後化学療法「サンドイッチレジメン」(前述の「T1 および T2 病変を有する患者に対する推奨」を参照) を再検討すべきである。サブセット集団の数は少ないが、経腹的切除後の断端が陰性で、予後の良好な特性をもつ T3、N0、M0 の上部直腸癌患者では、RT による付加的利益は小さい傾向があり、化学療法を単独で実施することを考慮する。

T4 病変および/または切除不能な局所病変を有する患者に対する推奨

T4 および/または切除不能な局所病変を有する患者は、術前の持続静注 5-FU/RT、5-FU 急速静注+LV/RT、またはカペシタビン/RT により治療される。可能であれば、術前化学放射線療法後に切除を考慮すべきである。術中放射線療法 (IORT) ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ は、正常な構造物を照射野から外しながら手術中に腫瘍を RT に直接暴露させるが、T4 または再発症例、あるいは切除断端までの距離がきわめて短い症例や断端陽性の症例には、切除を容易にするために、追加のブースト照射として IORT の実施を考慮すべきである。IORT が利用できない場合は、補助化学療法に先立って手術直後に、限局した領域への 10~20 Gy の照射および/または小線源治療の施行を検討してもよい。外科病理

学的評価の結果に関係なく、LV を併用または非併用の 5-FU、FOLFOX、またはオキサリプラチンを併用または非併用のカペシタビンのいずれかを 6 ヶ月間で終了する補助療法が推奨される。

切除不能癌では 54 Gy を超える線量が必要になることがあり、また小腸に対する線量は 45 Gy に制限すべきである。

遠隔転移巣を有する直腸癌の管理の原則

大腸癌と診断された患者の約 50~60% が転移を起こし ¹⁸⁹⁻¹⁹¹、そのうちの 80~90% では切除不能な肝転移巣が認められる ^{190,192-195}。転移巣は局所進行大腸癌に対する治療の完了後に異時性に発生する場合が最も多く、最も多くみられる転移部位は肝臓である ¹⁹⁶。しかしながら、その一方、当初から同時性肝転移を来した状態で受診する大腸癌患者も全体の 20~34% を占めている ^{195,197}。大腸癌の同時性肝転移については、異時性の肝転移巣を有する大腸癌よりも、全身的な転移性病態を伴うことが多く、予後不良であることを示したエビデンスも存在する。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の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) ¹⁹⁸。

大腸癌で死亡する患者の半数以上が剖検時に肝転移を認め、これらの患者の大半は肝転移が死因と考えられる ¹⁹⁹。大腸癌で死亡した患者の剖検報告のレビューから、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 ¹⁹⁴。さらに数件の研究から、肝転移に対して手術を受けない患者では 5 年生存率が低くなることが示されている ^{190,200}。肝外転移の存在や 4 ヶ所以上での腫瘍の存在、12 ヶ月未満の無病期間など、特定の臨床病理学的因子について、肝転移

を来した大腸癌患者における予後不良との関連が認められている
197,201-205。

しかしながら、肝転移の切除手術を受けた選ばれた大腸癌患者を対象とした複数の研究によって、この集団で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^{190,206}。最近の複数の報告により、肝転移切除術を受けた患者の5年無病生存率が約20%であったことが示されている^{202,205}。そのため、患者の適合性または潜在的適合性に関係する決定、およびそれに続く遠隔転移巣を有する大腸癌の対する手術の選択は、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²⁰⁷（「切除可能性の判定」でさらに考察している）。切除不能な転移巣がある状態で受診し、急性閉塞を引き起こしていない無治療の原発巣を有する患者では、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となる（下記の「切除不能な同時性転移巣の治療に関する推奨」で詳細に考察している）²⁰⁸。

遠隔転移巣を有する大腸癌患者に対する肝外転移巣の切除を支持したエビデンスは極めて限られている。肝病変と肝外病変の同時完全切除術が施行された患者を対象とした最近のプ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の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^{209,210}。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ヵ月の時点で無病生存を維持し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²¹¹。

最近のデータによると、肝臓のみに限定された再発肝病変の治療に対して外科的アプローチが安全に適用可能であることが示唆されている。しかしながら、あるレトロスペクティブ解析では、治癒を目標とした手術によって5年生存率が低下することが示されており、手術時点での肝外病変の存在は独立して予後不良を予測する因子とされた²¹²。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年全生存率は73%、5年無増悪生存率は22%であった²¹³。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巣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²¹⁴。

肝転移巣を標的とした治療法

切除可能な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²¹⁵。ただし、大腸癌の転移巣の治療における摘出によらない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注入（すなわち肝動注〔HAI〕療法）は一つの選択肢である（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ロイコボリン（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^{194,216}。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^{194,217}。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¹⁹⁴。しかしながら、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、全生存期間の改善が報告されている（22 カ月 vs 15 カ月； $P=0.031$ ）²¹⁸。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 療法の適用にも関連している²⁰⁶。HAI 療法に対する制限として、胆管毒性の可能性¹⁹⁴ 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。当委員会では、HAI 療法はこの手技に関して腫瘍外科と腫瘍内科の両面で幅広い経験を有する施設でのみ、症例を十分に選択した上で考慮すべきであるという見解でコンセンサスが得られている。

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、イットリウム 90 マイクロスフィアを用いた肝動脈放射線塞栓療法²¹⁹⁻²²⁶と原体（定位）照射療法²²⁷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臓のみの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； $P=0.03$ ）²²⁸。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； $P=0.003$ ）。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。したがって、肝転移が主体であって明らかな全身転移は認められない高度に選択された化学療法抵抗例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²²⁹、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ー 3 のままとしている。

肝または肺への転移箇所数が限られるか症状のある厳選された患者（カテゴリー 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。可能性のある技法には、三次元原体照射法および定位手術的照射法（SBRT）¹⁹³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強度変調放射線療法（IMRT）などがある²³⁰⁻²³³。

腫瘍焼灼療法

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、腫瘍焼灼療法の候補となりうる²³⁴。多くのレトロスペクティブ研究で、肝転移の治療におけるラジオ波焼灼術（RFA）と肝切除が比較されている²³⁵⁻²³⁸。これらの研究のほとんどで、RFA は局所再発率と 5 年全生存率において切除より劣ることが示されている^{234,239}。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²³⁵。

2010 年の ASCO による臨床エビデンスのレビューでは、RFA について大腸癌肝転移という設定では十分に研究されておらず、ランダム化比較試験の報告はないと判定されている²³⁸。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、同様の結論が示されている²⁴⁰。

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²⁴¹。全生存率の差は認められなかったものの、RFA 追加群において 3 年無増悪生存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）。

当委員会では、焼灼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、切除または焼灼療法（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/焼灼とならない手術、焼灼療法、あるいは両者の併用は推奨されない。

腹膜播種

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²⁴²。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、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。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無増悪生存期間と全生存期間が短くなるのが一般的である²⁴²。

いくつかの手術症例の集積研究において、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²⁴³⁻²⁴⁷。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²⁴⁸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。全生存期間は標準治療群の 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、その大半は便漏出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²⁴⁹。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、全生存率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²⁵⁰。

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²⁵⁰。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^{243,251,252}。ある前向き多施設コホート研究では、全生存期間の中央値について、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²⁵²。虫垂粘液癌を起源とする腹膜偽粘液腫の患者における全生存期間の中央値は、発表時点で未達であった。最近実施された前向き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%と報告されており、この集団において本アプローチが有益であることが示唆されている²⁵³。

この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²⁵⁴。また前向き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²⁴⁴。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²⁴⁷。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²⁵⁰）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。また当委員会は、これらの治療法のそれぞれに伴うリスクとベネフィットを評価するランダム化臨床試験の実施が必要であると認識している。

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²⁵⁵⁻²⁵⁸。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、切除の可能性のエンドポイントでは癌の治癒という手術の有効性に焦点が当てられている²⁵⁹。これまでに不完全切除や腫瘍減量手術が有益であることは示されていないため、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^{191,255}。

切除可能な状態への移行

遠隔転移巣を有する大腸癌と診断された患者の大多数は切除不能病変を有している。しかしながら、重要組織への浸潤のために退縮が得られない限り切除できない転移巣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、大腸癌の転移巣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、十分に選択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、切除不能な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²³⁴。

切除不能な状態から切除可能な状態に移行させるための治療については、その治療目標が微小転移の根絶ではなく、肉眼的な転移巣の十分な退縮であることから、有効とされる転移症例向けの化学療法レジメンのいずれも使用することができる。ただし、イリノテカンまたは

オキサリプラチンをベースとする化学療法レジメンは、それぞれ脂肪肝と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²⁶⁰⁻²⁶⁴。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。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²⁵⁷。無増悪期間中央値は 14.3 カ月であり、これらの患者の全員が追跡期間中央値 19 カ月の時点で生存していた。North Central Cancer Treatment Group（NCCTG）により実施された第 II 相研究¹⁹²において、切除不能な肝転移を有する患者 42 人が FOLFOX4 で治療された。25 人の患者（60%）で腫瘍の縮小が認められ、17 人の患者（40%；奏効した患者の 68%）は中央値で 6 カ月間の化学療法後に切除を受けることができた。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²⁰¹。この 138 人の患者の 5 年無病生存率は 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 相ランダム化試験である Intergroup N9741 に登録された切除不能な遠隔転移巣を有する未治療の大腸癌患者 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 人には肺転移が認められた）が治療後に治癒的切除を受けることができたことが示された²⁶⁵。この集団における全生存期間中央値は、42.4 カ月であった。

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、初回治療の FOLFOXIRI（5-FU 持続静注、LV、オキサリプラチン、イリノテカン）が FOLFIRI（5-FU 持続静注、LV、イリノテカン）と比較された^{266,267}。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²⁶⁶では 6% vs 15%（ $P=0.033$ ）、Gastrointestinal Committee of the Hellenic Oncology Research Group（HORG）試験²⁶⁷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%）、全生存期間の中央値は 23.4 vs 16.7 カ月（ $P=0.026$ ）であった²⁶⁸。

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^{269,270}。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²⁶⁹。前向き解析の結果、両治療群を合わせて KRAS 遺伝子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の切除可能性が 32%から 60%に増加したことが明らかにされた（ $P<0.0001$ ）。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、KRAS 遺伝子が野生型の患者においては、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； $P=0.04$ ）、無増悪生存率を有意に改善できるが、全生存率の改善は得られないと結論された²⁷¹。

腫瘍の縮小によって切除可能な状態に移行できる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研究が行われている。データによると、ベバシズマブの追加によりイリノテカンベー

スとするレジメンの奏効率がわずかに改善することが示唆されている²⁷²。したがって、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、ベバシズマブの併用が妥当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の併用下と非併用下で CapeOx または FOLFOX を評価した二重盲検プラセボ対照ランダム化試験では、試験責任医師と独立放射線評価委員会の両者が判定した奏効率と腫瘍縮小効果について、ベバシズマブの追加による有益性は認められなかった²⁷³。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。

切除可能な状態に移行できる可能性があると考えられる切除不能な病変を有する患者に対して一次化学療法を計画する場合については、当委員会は、化学療法開始から約 2 ヶ月が経過した時点で外科的再評価を計画することと、引き続き化学療法を受ける患者はその後約 2 ヶ月毎に外科的再評価を受けることを推奨している^{264,274-276}。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²⁶⁰。そのため肝毒性の発生を抑えるために、患者が切除可能な状態になった後、可能な限り早期に手術を実施することが推奨されている。

切除可能な遠隔転移巣を有する直腸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。最近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²⁷⁷。それらの統合解析では、化学療法の有益性が無増悪生存期間（統合 HR=0.75；CI 0.62-0.91；P=0.003）と無病生存期間（統合 HR=0.71；CI 0.58-0.88；P=0.001）で示されたが、全生存期間（統合 HR=0.74；CI 0.53-1.05；P=0.088）では示さなかった。

術前の設定における化学療法レジメンの選択は、患者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、多く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。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か経過観察が推奨される。

肝転移を有する患者に対する術前または術後化学療法の有益性の妥当性については、未だランダム化臨床試験で十分に確認されていないが、最近の European Organization for Research and Treatment of Cancer の第 III 相試験（EORTC 40983）では、当初から切除可能な肝転移を有する患者に対する周術期の FOLFOX4（手術前 6 サイクルおよび手術後 6 サイクル）の使用が評価され、手術と併用する化学療法を手術単独と比較した場合、すべての適格患者およびすべての切除患者の 3 年無増悪生存率でそれぞれ 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²⁷⁸。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、両群間で全生存率の差は認められなかった²⁷⁹。

化学療法の至適順序は依然として明らかではない。当初から病巣が切除可能な患者では、最初に肝切除を行った後に術後補助化学療法を施行することも、周術期（術前＋術後）化学療法を施行することも可能である。

術前化学療法の潜在的な長所としては以下のものが挙げられる：微小転移病変をより早期に治療できること、化学療法の効果を確認できること（予後の予測により術後治療の計画に有用となる場合がある）、早期に進行する症例で局所療法の施行を回避できること。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^{194,280,281}。重要なことに、術前化学療法を受けた大腸癌患者を対象にした最近の研究から、転移部位を病理学的に検査したところ、CTでは完全奏効（CR）が達成されていると評価されているにもかかわらず、これらの部位のほとんどで依然として viable な癌が存在したことが示されている^{281,282}。そのため、術前化学療法による治療中は頻繁に評価を実施することと、術前レジメンへの投与期間を最適化し、適切なタイミングの外科的介入を容易にする治療戦略を立てられるように腫瘍内科医、放射線科医、外科医、および患者間で緊密なコミュニケーションを維持することが不可欠である²⁶⁰。

以上の他に術前化学療法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、イリノテカンまたはオキサリプラチンベースの他剤化学療法を実施する場合、それぞれ脂肪性肝炎と肝類洞障害が発生する可能性が挙げられる²⁶⁰⁻²⁶⁴。これらの肝毒性の発生を抑えるため、術

前補助療法の施行期間は通常 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。

切除可能な同時性肺転移または肝転移と診断された直腸癌患者に対する治療法には、同様な進行度の結腸癌と診断された患者に対する治療法とは異なっているものがあることに留意することが重要である。特に、同時切除可能な直腸癌に対する初回治療の選択肢は以下の通りである：原発癌の治療を目的とする術前化学放射線療法、転移巣を標的とする術前の併用化学療法レジメン＋生物学的製剤、および外科的アプローチ（すなわち、転移および直腸病変の二期的または同時切除）。初回治療としての化学放射線療法の利点には、術後の骨盤内再発のリスクが低下する可能性が挙げられるが、欠点としては、術前の骨盤 RT はベバシズマブを含む全身性の補助療法レジメンに対する耐容性を低下させ、そのため、全身性疾患のその後の治療が制限される可能性がある。この患者集団において最適な治療法の決定に役立つデータは、非常に限られている。

主に Stage III からの外挿、および限定された Stage IV のランダム化データに基づいて、委員会は、肝または肺を切除した患者、および術前化学放射線療法を受けた患者には、術後補助化学療法の使用を推奨する。同時性転移を有し、以前に化学放射線療法を受けていない患者と、転移巣と直腸病変の二期的または同時切除を受けた患者で骨盤内再発のリスクが高い患者（すなわち、pT3-4、すべての N、M1 またはすべての T、N1-2、M1）には術後化学放射線療法が推奨される。

切除可能な転移例に対する術前/術後のベバシズマブ

切除不能な転移巣の治療における、FOLFOX および FOLFIRI と併用するベバシズマブの有効性（NCCN 結腸癌ガイドラインの「切除不能

進行例または転移例に対する化学療法」を参照)は、術前の設定におけるこれらのレジメンとベバシズマブの併用につながっている。しかしながら、ベバシズマブを術前または術後に 5-FU ベースのレジメンと併用して投与することの安全性については、十分に評価されていない。切除不能大腸癌に対する初回治療としてベバシズマブを併用または非併用の化学療法を受けた患者 1,132 人を対象とした 2 件のランダム化臨床試験のデータをレトロスペクティブに評価したところ、創傷治癒の合併症発現率は、ベバシズマブを含むレジメンを受ける間に大手術を受けた群の方が、大手術を受ける間に化学療法単独を受けた群よりも高かったことが示された(それぞれ、13% vs 3.4%; $P=0.28$)²⁸³。しかしながら、手術前に化学療法+ベバシズマブまたは化学療法単独を実施した場合、創傷治癒の合併症発現率はいずれの患者集団でも低かった(1.3% vs 0.5%; $P=0.63$)。委員会は、ベバシズマブの最終投与と待機的手術との間隔は少なくとも 6 週間(この薬物の 2 半減期に相当する²⁸⁴) 空けるように推奨している。潜在的に切除可能な肝転移を有する患者を対象とした単一施設の第 II 相非ランダム化試験の結果が、この推奨を更に支持している²⁸⁵。この研究では、CapeOX+ベバシズマブ療法のうちベバシズマブの投与は手術前 5 週間で中止している(すなわち、治療 6 サイクル目からベバシズマブを除外した)が、出血および創傷合併症の増加はなかった。加えて、オキサリプラチンまたはイリノテカンを含むレジメンを受けている患者に対する大腸癌の肝転移切除前の 8 週以内と 8 週間を超える時点で術前ベバシズマブを中止した場合の影響を評価した 1 件のレトロスペクティブ試験では、出血、創傷、または肝の合併症において有意差はみられなかった²⁸⁶。

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り($RR=1.33$; 95%CI 1.02-1.73; $P=0.04$)、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%)が最も多くみられることが明らかにされた²⁸⁷。一方、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²⁸⁸。

切除可能な転移例に対する術前術後のセツキシマブおよびパニツムマブ: KRAS および BRAF の役割

EGFR は、大腸腫瘍の 19%で過剰発現していることが報告されている²⁸⁹。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-1 研究で得られたデータから、大腸癌細胞の免疫組織化学染色の強度はセツキシマブによる奏効率と相関しないことが示された²⁹⁰。パニツムマブについても同様の結論が得られている²⁹¹。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、下流のシグナル伝達経路を阻害するが、免疫組織化学を用いた評価による EGFR の発現状態で有効性を予測することはできない^{290,292}。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^{290,292,293}。EGFR の下流には RAS/RAF/MAPK 経路があり、以下で考察しているように、これらの治療薬の有効性を予測するマーカーを見出すべく、この経路因子における遺伝子変異の研究が進められている。

大腸癌の約 40%は、KRAS 遺伝子のコード領域のエクソン 2 におけるコドン 12 と 13 の変異を特徴とする^{294,295}。多くの文献で、これらの KRAS 変異がセツキシマブまたはパニツムマブの効果の予測因子であることが示されており^{294,296-304}、FDA が承認したセツキシマブおよびパニツムマブの添付文書には、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^{305,306}。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³⁰⁷により、コドン 13 の変異 (G13D) の存在は必ずしも無効を予測す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³⁰⁸でも同様の結果が得られている。しかしながら、De Roock らの論文³⁰⁷で記載されているように、これらの知見は仮説の端緒となるものに過ぎず、KRAS 変異 G13D が認められる患者において実際に抗 EGFR 療法が有益となるか否かを確認するには、前向きの実施する必要がある。現時点では、G13D 変異が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。

委員会は、Stage IV の診断時、切除不能大腸癌のすべての患者に癌組織（原発巣と転移巣のいずれか）のジェノタイピングを強く推奨している。現時点で KRAS 検査の推奨は、一次治療の設定におけるレジメン選択のために意図されているのではない。むしろ KRAS 状態を早期に確認することは連続性のある治療を計画することにおいて適切と考えられており、これにより時間の影響を受けずに情報が入手でき、KRAS 変異が認められる場合、他の治療法の選択肢がまだ存在するときに、患者と医療提供者がその意味を話し合うことができる。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、

こうした比較的早期の大腸癌では KRAS 遺伝子のジェノタイピ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には非常に密接な相関がある^{309,310}。このため、KRAS ジェノタイピングは、原発巣と転移巣のいずれか一方の保存標本で実施すればよい。原発巣または転移巣の保存標本が利用できない場合以外は、KRAS ジェノタイピングのためだけに新鮮な生検標本を採取すべきでない。委員会は、KRAS 遺伝子検査は、1988 年の臨床検査施設改善法 (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³¹¹。具体的に推奨される検査方法は存在しない³¹²。

特定の KRAS 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 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の効果の予測する別のバイオマーカーとして KRAS 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^{313,314}。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^{313,315}。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³¹⁶⁻³¹⁸、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^{319,320}。一方、Medical Research Council (MRC) による第 III 相ランダム化試験 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している³¹⁵。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は、*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後ろ向きのエビデンスから示唆されている³²¹⁻³²³。化学療法抵抗性の患者から採取した 773 の原発腫瘍標本の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* が変異型の腫瘍（24 人中 2 人、8.3%）の方が野生型の腫瘍（326 人中 124 人、38.0%）よりも有意に低かった（ $P=0.0012$ ）³²⁴。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 試験で得られた前向きデータもこの結論と一致しており、二次以降の治療での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³²⁵。

BRAF の変異については、予測マーカーとしての役割は不確実性であるものの、強力な予後マーカーであることは明白である^{295,315,320,326-328}。

PETACC-3 試験に登録された Stage II および 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、腫瘍のマイクロサテライト不安定性が軽度の患者（MSI-L）とマイクロサテライトが安定な患者（MSS）では、*BRAF* 変異が全生存期間の予後因子となることが示された（ $HR=2.2$ ；95%CI 1.4-3.4； $P=0.0003$ ）²⁹⁵。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実証された³²⁰。また AGITG 試験では、*BRAF* 変異の状態が全生存期間の予測因子となった（ $HR=0.49$ ；CI 0.33-0.73； $P=0.001$ ）³²⁶。COIN 試験での *BRAF* 変異陽性患者の全生存期間が 8.8 カ月であったのに対し、*KRAS* 変異陽性患者では 14.4 カ月、野生型 *KRAS* 患者では 20.1 カ月であった³¹⁵。

KRAS が野生型の腫瘍については、当委員会は *KRAS* 野生型の Stage IV 症例の診断時点での腫瘍組織（原発巣と転移巣のいずれか³²⁹）の *BRAF* ジェノタイピングを選択肢に含めている。*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。この変異を検出する方法としては、この他にアレル特異的 PCR 法も許容される。*KRAS* 検査と同様に、*BRAF* 検査の施行は CLIA-88 準拠の分子病理学的検査施設に限定すべきである。

切除不能進行例または転移例に対する化学療法

遠隔転移巣を有する直腸癌患者の管理に対する一連のケアの方法は、遠隔転移巣を有する結腸癌患者に対して記載されたものと同じである。結腸癌ガイドラインの「切除不能進行例または転移例に対する化学療法」を参照のこと。

切除可能な同時性転移の治療に関する推奨

当委員会は、遠隔転移巣を有する大腸癌のすべての患者について、治療前の精査の一環として転移巣の診断時に腫瘍の *KRAS* 遺伝子変異検査を推奨している。*KRAS* が野生型であることが判明した場合は、*BRAF* 検査を考慮してもよい（前述の「*KRAS* および *BRAF* の役割」を参照）。

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³³⁰⁻³³³。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³³⁴。それ以外の場合は、肝切除を二期的に実施することで完全切除が安全に達成可能である³³⁰。

手術の前に2～3カ月の併用化学療法（ベバシズマブを併用または非併用のFOLFOX、CapeOXまたはFOLFIRIレジメン、あるいはパニツムマブ〔KRAS遺伝子が野生型の腫瘍のみ〕を併用または非併用のFOLFOXまたはFOLFIRIレジメン、あるいはセツキシマブ〔KRAS遺伝子が野生型の腫瘍のみ〕を併用するFOLFIRIレジメン）を施行してもよく、その後の化学放射線療法（持続静注5-FU/骨盤RT〔望ましい〕、5-FU急速静注+LV/骨盤RT、またはカペシタビン/RT〔望ましい〕）は実施する場合と実施しない場合がある。切除前に化学放射線療法を受けていない患者には、術後に化学放射線療法（選択肢は同じ）を考慮することができる。あるいは、手術前に同様の化学放射線療法を併用療法なしで施行することも可能である。このような患者には、術前と術後の化学療法を合わせて合計6ヵ月間、切除不能進行症例用のレジメンによる補助療法を行うべきである。先行する全身治療は微小転移の早期根絶を目標としているが、地固めの化学放射線療法の目的は、手術に先立って行う局所制御である。術前補助療法を受けている患者に対する手術は、治療終了から5～10週間後に施行すべきである。

手術を初回治療として、病理学的評価の結果に基づいて術後補助療法を施行することも可能である。pT1-2、N0、M0の患者では、遠隔転移の競合リスクは局所再発のリスクより高いと考えられる。したがって当委

員会は、このような患者には放射線療法は行わず、FOLFOX または CapeOx のどちらか望ましい術後補助療法を6ヵ月間行うことを推奨する。当委員会は、全身性疾患よりも骨盤内再発のリスクが高い患者（すなわち、pT3-4、すべてのN、またはすべてのT、N1-2と病理学的に分類されたもの）は、「サンドイッチ」法による術後化学放射線療法（すなわち、前述したように、化学療法後に化学放射線同時併用療法を実施し、その後に化学療法を実施する合計6ヵ月間の治療）を受けることを推奨している^{121,122}。推奨されるサンドイッチ法は、（1）LVを併用または非併用の5-FU、FOLFOX、またはオキサリプラチンを併用または非併用のカペシタビンの後、（2）持続静注5-FU/RT（望ましい）、またはLVとともに急速静注5-FU/RT、またはカペシタビン/RT（望ましい）に続いて、（3）LVを併用または非併用の5-FU、FOLFOX、またはオキサリプラチンを併用または非併用のカペシタビンである。

切除不能同時性転移の治療に関する推奨

切除不能な転移巣を有する患者と医学的に手術不能な患者は、症状の有無に応じて治療を行う。症状のある患者は、化学療法単独、5-FU/RTまたはカペシタビン/RTによる併用療法（カテゴリー2B）、直腸の病変部位の切除、レーザーによる疎通術、人工肛門造設、またはステント留置により治療する。初回治療の後、切除不能進行例または転移例に対する有効な化学療法レジメンを実施すべきである。

切除不能と考えられる無症候性の肝または肺病変を有する患者に対して、当委員会は、これらの患者が切除の候補となるように切除不能進行例または転移例に対して化学療法を推奨している（前述の「切除可能性の判定」と「切除可能な状態への移行」を参照）。切除可能な状態への以降が可能な病変を有する患者には、奏効率の高い術前化学療法レジメンを考慮すべきであり³³⁵、術前化学療法の2ヵ月後と、その後はそのよ

うな治療法を受けながら2ヵ月毎に切除について再評価するべきである。

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全生存期間と無増悪生存期間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³³⁶。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^{337,338}。しかし、多施設共同第II相試験であるNSABP C-10試験では、mFOLFOX6とペ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³³⁹。全生存期間の中央値は19.9ヵ月であった。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²⁰⁸、原発巣切除は全身化学療法の開始を遅らせる。全体的に見て、手術のリスクはこのアプローチによる潜在的な有益性を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²⁰⁸。

無処置の原発病変があることはペバシズマブ使用の禁忌ではない。ペバシズマブを用いることによる消化管穿孔のリスクは原発巣の切除によって減少しない。なぜなら、一般的には大腸穿孔、特に原発病変の穿孔はまれである（www.NCCN.orgで閲覧できるNCCN結腸癌ガイドラインの考察の「切除不能進行例または転移例に対する化学療法」を参照）。

異時性転移の治療に関する推奨

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^{340,341}。Joyceら³⁴⁰は具体的に、術前にPETを行った場合、患者の25%で治療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。

Stage IVと診断される他の病態と同様に、抗EGFR薬を可能な選択肢の1つとして組み入れるか否かを決定するため、KRAS遺伝子型について腫瘍組織分析（転移巣または最初の原発巣）を行うべきである。腫瘍のKRAS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（前述の「KRAS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。

異時性転移の管理は、患者の化学療法歴の評価を含めること、および経腹的切除がないことにおいて、同時性転移の管理とは区別される。切除可能な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ヵ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。

断層画像検査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も含む）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（www.NCCN.org で閲覧できる、NCCN 結腸癌ガイドラインの考察の「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学と腫瘍内科学の経験を有する施設における選択肢の 1 つである。緩和的化学療法を受けている患者には、約 2～3 カ月毎に 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³⁴²。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³⁴³。全生存期間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³⁴³。代理エンドポイントとして無増悪生存期間がよく用いられるが、全生存期間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^{343,344}。GROUP Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo（GEMCAD）は最近、無増悪生存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³⁴⁵。

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無増悪生存期間の

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³⁴⁴。この研究では、無増悪生存と全生存の間よりもこれらのエンドポイントと全生存との間により高い相関性が認められた。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

治癒切除後の大腸癌患者の治療後サーベイランスは、起こりうる治療の合併症を評価する、治癒目的の切除の可能性が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。直腸癌患者のモニタリングおよびサーベイランスの方法は、結腸癌に対して記載されている方法とほぼ同じであるが、LAR を受けた患者では直腸吻合部の局所再発の有無を評価するための直腸鏡検査が追加される。直腸吻合部のサーベイランス実施の最適な時期は分かっていない。さらに、硬性と軟性の直腸鏡のいずれを使用する方が良いか、明確に支持する具体的なデータはなく、早期サーベイランスにおける超音波内視鏡検査の有用性も確定していない。

Stage II およびまたは Stage III 患者のより密度の高いフォローアップの有効性が、数件の研究³⁴⁶⁻³⁴⁸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³⁴⁹⁻³⁵¹。その他、大腸癌治療後のサーベイランスの問題に影響する研究としては、18 件の大規模な結腸癌補助療法に関するランダム化試験に登録された患者 20,898 人のデータの解析結果がある³⁵²。このメタアナリシスでは、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た。しかしながら、外科的に切除可能な直腸癌患者を対象として 5-FU 急速静注と 5-FU 急速静注/LV を比較した

Intergroup による 0114 試験の最終解析では、5 年後の時点でも局所再発率が上昇を続けていた¹¹²。さらに、ある集団ベースの報告では、直腸癌の局所再発に対する治療を受けた患者では長期生存が可能となること（5 年相対全生存率は 15.6%）が示され、こういった患者において治療後により高密度なフォローアップを行うことが支持された³⁵³。しかしながら、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いる^{354,355}。

治療後のサーベイランスに対する委員会の以下の推奨事項は、治療が成功した（すなわち、既知の癌残存を認めない）Stage I～Stage III の患者に関するものである：3～6 カ月毎の現病歴と診察を 2 年間、その後は 6 カ月毎に計 5 年間；CEA 検査をベースライン時および 3～6 カ月毎に 2 年間、その後孤立性転移巣の切除が潜在的に可能な患者の場合は 6 カ月毎に計 5 年間^{349,356,357}。大腸内視鏡検査は、切除後約 1 年経過時（または閉塞性病変により術前に実施されていない場合は、切除後約 3～6 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³⁵⁸。50 歳以前に大腸癌を発症した患者ではより頻繁な大腸内視鏡検査の適応となる³⁵⁸。LAR を受けた患者では、前述の考察の通り、直腸吻合部の局所再発の有無を評価するために、5 年間は 6 カ月毎に直腸鏡検査の実施を考慮すべきである。胸部、腹部および骨盤 CT は、Stage II および Stage III の患者（すなわち、再発リスクが高いと考えられる患者、例えば、腫瘍による脈管侵襲、または低分化腫瘍を有する患者）では最大 5 年間は年に 1 回実施することが推奨される^{349,355}。5 年間を超えるルーチンの CEA モニタリングとルーチンの CT 検査は推奨されない。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。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 年間に第二癌の発生リスクが高いことをデータが示しているため³⁵⁹、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おり、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³⁵⁸。主に肺および肝の潜在的に切除可能な遠隔転移巣を有する病変がないかをモニターするには CT が推奨される。それゆえ、CT は治療が期待できる肝または肺転移切除の候補でない患者にはルーチンに推奨されない。

CEA 値上昇時の管理

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、および PET/CT の考慮を含めるべきである。CEA 値が上昇したにもかかわらず、画像検査の結果が正常である場合は、癌が同定されるか CEA 値が安定するか低下するまで 3 カ月毎に CT を繰り返し行うことが推奨される。CEA 値が上昇して良質な CT の結果が陰性である状況での PET/CT の有用性に関しては、当委員会の見解は分かれている（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 が外科的に治療可能な病巣を同定する可能性はきわめて小さいと指摘した）。この状況での PET/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³⁶⁰、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。

局所再発癌の治療

局所再発直腸癌は、骨盤内/吻合部での孤立性の再発を特徴とする。

Yu らは単一施設研究において、手術に RT と化学放射線療法のとどちらかを追加した直腸癌患者では 5 年局所再発率が低い（5 年局所制御率が 91%）ことを報告しており、再発の 49% が骨盤底部と仙骨前面で、別の 14% が骨盤中部および上部で起きていた³⁶¹。吻合部再発の患者では、孤立性の骨盤内再発を来した患者よりも再切除後に治癒が得られる可能性が高くなる^{362,363}。

潜在的に切除可能な孤立性の骨盤内/吻合部の再発は、切除後の補助療法か術前 RT と 5-FU 持続静注の同時併用療法によって管理されるのが最適である。術中放射線療法（IORT）または小線源治療は、安全に実施できる場合は切除と合わせて考慮すべきである³⁶⁴⁻³⁶⁶。過去に RT を受けておらず、切除不能な大腸癌が骨盤内に再発した連続登録患者 43 人を対象とした研究では、5-FU 持続静注を RT と同時施行した 5 週間の治療により、患者の大部分（77%）が根治目的の再切除を受けられるようになった³⁶³。過去に骨盤に対する放射線療法を受けた患者を対象とした研究では、許容範囲の毒性で再照射が有効となる可能性が示された^{367,368}。また、再発直腸癌で骨盤部照射の施行歴を有する患者 48 人を対象とした同様の研究では、3 年時点での grade 3~4 の毒性発現率は 35% で、治療を受けた患者の 36% が照射後に手術を受けることができた³⁶⁷。この再照射という状況では、IMRT の施行も可能である。

切除不能病変を有する患者は、患者の治療への耐容能力に応じて放射線療法を併用または非併用の化学療法で治療される。肉眼的な癌遺残をもたらす減量手術は推奨されない。

サバイバーシップ

すべての患者を対象とする治療後のサーベイランスには、予防接種な

どの疾患の予防策、二次癌（例えば、乳癌、子宮頸癌、または前立腺癌）に対する定期的スクリーニングによる癌の早期発見、ルーチンの良好な医学的ケアやモニタリングなど、サバイバーシップのケア計画が含まれる。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。

その他の推奨には、慢性の下痢または失禁（例えば、人工肛門を有する患者）³⁷⁰⁻³⁷³ のような直腸癌または直腸癌治療の晩期後遺症に対するモニタリング³⁶⁹ が含まれる。切除および/または骨盤部照射後の泌尿生殖器の機能障害がよくみられる^{370,374-376}。性機能障害、勃起機能不全、性交疼痛、陰乾燥、尿失禁、頻尿および尿意切迫についてスクリーニングを行うべきである。持続性の症状には婦人科医または泌尿器科専門医への紹介を考慮してもよい。大腸癌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³⁷⁷、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³⁷⁸。

禁煙、健康的な肥満度指数（BMI）の維持、定期的な運動の実践、特定の食事の選択など、特定の生活様式の特徴が結腸癌治療後のアウトカムの改善と関連していることを示すエビデンスがある。例えば、1989 年から 1994 年までに NSABP 試験に登録された Stage II と Stage III 結腸癌患者を対象にしたレトロスペクティブ研究により、BMI が 35 kg/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³⁷⁹。CALGB 89803 補助化学療法試験に登録された Stage III 結腸癌患者を対象にしたプロスペクティブ研究において、無病生存期間は患者の運動量に直接相関することが明らかにされた³⁸⁰。さらに、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、精製粉および甘み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た³⁸¹。また、Stage I～III の大腸癌に対して治療を受けた男性で構成される大規模コホートをを用いた最近の研究では、身体的活動の強さと大腸癌特異的死亡率および全死亡率の低さに関連があることが示された³⁸²。また、American Cancer Society が推奨しているように³⁸³、大腸癌再発リスクの低下と関連しう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。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³⁸⁴。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

NCCN 直腸癌委員会は、直腸癌患者を治療するためには消化器病学、腫瘍内科学、腫瘍外科学、放射線腫瘍学および放射線学の代表者を含む集学的なアプローチが必要であると考えている。切除されたリンパ節の十分な病理学的評価が重要で、可能な場合は少なくとも 12 個のリンパ節の評価が目標となる。直腸内超音波検査または直腸内または骨盤 MRI での評価がリンパ節転移陰性の非常に進行度が低い腫瘍を

有する患者で、慎重に定義された基準を満たす患者は経肛門的切除により管理できる。その他のあらゆる直腸病変に対しては経腹的切除が適応となる。疑わしいまたは証明済みの T3-4 および/または所属リンパ節転移を有する大部分の患者に対しては術前化学放射線療法が望ましく、補助化学療法が推奨される。局所再発の患者には放射線療法を併用または非併用で切除を考慮すべきである。

肝または肺に転移巣を有する患者には、患者が手術の候補で、完全切除（R0）が達成可能な場合に外科切除を考慮すべきである。同時性または異時性の切除可能な転移巣を有する患者における初回治療として、または化学療法に反応して患者が切除不能な状態から切除可能な状態に変更される可能性がある場合（すなわち、conversion therapy）に術前化学療法を考慮することができる。切除可能な同時性転移を有する患者に対する他の選択肢は、化学放射線療法、またはベバシズマブまたはセツキシマブ/パニツムマブ[KRAS 野生型腫瘍のみ]を併用または非併用の化学療法による初回治療に続き、地固めの化学放射線療法を実施するというものである。切除後には以前に受けた治療に基づいて補助療法を実施すべきである。

直腸癌患者に対して推奨される治療後のサーベイランスプログラムには、CEA 値の連続的な測定、定期的な胸部、腹部および骨盤 CT、および大腸内視鏡検査および直腸鏡検査による定期的評価が含まれる。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、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、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。切除不能進行例または転移例に対して推奨される一次治療

の選択肢は、患者が強化療法に適しているかどうかによって左右される。強化一次治療の選択肢としては、FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX および FOLFOXIRI（カテゴリー2B）が挙げられる。生物学的製剤（ベバシズマブ、セツキシマブまたはパニツムマブ）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。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, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>.
2. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
3. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. Wright DM, Arnold JL, Parry B, et al. Immunohistochemistry to detect hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young patients: the 7-year Auckland experience. Dis Colon Rectum 2011;54:552-558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471755>.
15. 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>.

16. 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.
17. 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>.
18. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
19. 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>.
20. 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>.
21. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. Histopathology 2007;51:141-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532768>.
22. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolon 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol 2002;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.
29. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>.
30. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2002;89:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>.
31. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative

radiochemotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005;48:1851-1857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132481>.

32. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:8688-8696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.

33. 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>.

34. 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>.

35. 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>.

36. 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>.

37. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. Arch Pathol Lab Med 2006;130:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519558>.

38. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? Semin Oncol 2006;33:S70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178292>.

39. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. Colorectal Dis 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.

40. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994;344:707-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915774>.

41. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.

42. 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>.

43. 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>.

44. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. Dis Colon Rectum 1998;41:839-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678368>.

45. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2001;19:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134208>.

46. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667963>.

47. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822961>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005;92:1533-1538. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231281>.

52. Wiese D, Sirop S, Yestrepsky B, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? *Am J Surg* 2010;199:354-358; discussion 358. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226909>.

53. 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>.

54. 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>.

55. 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>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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>.

60. 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>.

61. 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>.

62. 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>.

63. 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 August 2, 2012.

64. 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>.

65. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010.

66. 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>.

67. 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>.

68. 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>.

69. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2005;48:910-916; discussion 916-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868240>.

70. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159; quiz 184-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737947>.

71. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309435>.

72. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>.

73. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg* 2008;196:904-908; discussion 908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095107>.

74. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350952>.

75. Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560986>.

76. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793645>.

77. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865028>.

78. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481733>.

79. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>.

80. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008990>.

81. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152740>.

82. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232:335-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286305>.

83. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528898>.

84. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008;14:3281-3289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528924>.

85. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457165>.

86. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852333>.

87. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239233>.

88. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674104>.

89. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404055>.

90. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.

91. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. Eur J Cancer 2002;38:911-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978516>.
92. Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. Oncologist 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.
93. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. Ann Surg 2005;242:74-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973104>.
94. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol 2002;20:1729-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919228>.
95. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. J Clin Pathol 2007;60:849-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046842>.
96. den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. Eur J Cancer 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.
97. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br J Surg 2007;94:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661309>.
98. 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>.

99. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. Ann Surg Oncol 2008;15:2418-2425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392659>.

100. Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. Surg Endosc 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736289>.

101. Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:637-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610322>.

102. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2010;97:1638-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629110>.

103. 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>.

104. Araujo SE, da Silva e Sousa AH, Jr., de Campos FG, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2003;58:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894309>.

105. Gopall J, Shen XF, Cheng Y. Current status of laparoscopic total mesorectal excision. Am J Surg 2012;203:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269656>.

106. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD003432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425886>.

107. 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>.

108. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Colorectal Dis 2012;14:e277-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330061>.

109. Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic Versus Open Total Mesorectal Excision for Middle and Low Rectal Cancer: A Meta-analysis of Results of Randomized Controlled Trials. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881123>.

110. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. J Clin Oncol 2005;23:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135487>.

111. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 2004;22:1785-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067027>.

112. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. J Clin Oncol 2002;20:1744-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919230>.

113. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. J Clin Oncol 2008;26:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202411>.

114. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>.

115. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747819>.

116. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. J Clin Oncol 2012;30:1926-1933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255>.

117. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? Semin Oncol 2006;33:S64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178291>.

118. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. Radiother Oncol 2006;80:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.

119. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD002102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443515>.

120. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? N Engl J Med 2004;351:1790-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496630>.

121. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041415>.

122. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol 2006;24:3542-3547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877719>.

123. 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>.

124. 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>.

125. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160264>.

126. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.

127. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer:

preliminary results--EORTC 22921. J Clin Oncol 2005;23:5620-5627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009958>.

128. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006;355:1114-1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971718>.

129. Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:4379-4386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906203>.

130. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.

131. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (suppl):3503. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=76910.

132. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:2773-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606427>.

133. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2.

J Clin Oncol 2010;28:1638-1644. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194850>.

134. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical results at 3 years of the ACCORD 12 randomized trial in rectal cancer [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:389. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/389.

135. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627104>.

136. Glynne-Jones R. Rectal cancer-the times they are a-changing. Lancet Oncol 2012. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627103>.

137. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). J Clin Oncol 2012;30:1620-1627. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473163>.

138. Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. Cancer Chemother Pharmacol 2012;70:25-32. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610353>.

139. Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:677-683. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888703>.

140. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2012;11:45-52. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840771>.

141. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Salud A, et al. Multicenter randomized phase II study of chemoradiation (CRT) followed by surgery (S) and chemotherapy (CT) versus induction CT followed by CRT and S in high-risk rectal cancer: GCR-3 final efficacy and safety results. ASCO Meeting Abstracts 2009;27:4103. Available at:
<http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4103>.

142. Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. Ann Oncol 2012;23:1525-1530. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039087>.

143. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. Oncologist 2011;16:614-620. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467148>.

144. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e353-362. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697>.

145. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. J Clin Oncol 1999;17:2396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561302>.

146. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1181-1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234443>.

147. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. Dis Colon Rectum 2004;47:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991488>.

148. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2661-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389322>.

149. Tran C-L, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. Am J Surg 2006;192:873-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161111>.

150. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med 1997;336:980-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091798>.

151. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. J Clin Oncol 2005;23:8697-8705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314629>.

152. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007;246:693-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968156>.

153. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. BMC Cancer 2009;9:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200365>.

154. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet 2009;373:811-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269519>.

155. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. J Clin Oncol 2010;28:4233-4239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585099>.

156. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol 2011;12:575-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>.

157. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 2006;93:1215-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983741>.

158. Ngan S, Fisher R, Goldstein D, et al. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short-course (SC) and long-course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROC, AGITG, CSSANZ, RACS)

[abstract]. J Clin Oncol 2010;28; 15s (suppl):3509. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=42290.

159. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. Am J Clin Oncol 2006;29:219-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755173>.

160. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer 2007;109:1750-1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387743>.

161. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. Dis Colon Rectum 2006;49:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758130>.

162. Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:1770-1776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493423>.

163. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:2863-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552409>.

164. Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. Ann Surg 2010;251:261-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864936>.

165. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer

predicts survival outcomes: MERCURY experience. J Clin Oncol 2011;29:3753-3760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876084>.

166. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. Am J Clin Oncol 2001;24:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319280>.

167. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg 2004;240:711-717; discussion 717-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>.

168. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? Dis Colon Rectum 2008;51:10-19; discussion 19-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043968>.

169. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol 2011;29:4633-4640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067400>.

170. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. Br J Surg 2012;99:897-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539154>.

171. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst 2000;92:388-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699069>.

172. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database

Syst Rev 2012;3:CD004078. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419291>.

173. Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5-fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/ FU [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (June 20 suppl):3526. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/3526.

174. Fakih M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. Oncology (Williston Park) 2008;22:1444-1446. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322952>.

175. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. Oncology (Williston Park) 2008;22:1430-1437. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086601>.

176. 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>.

177. 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>.

178. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. Eur J Cancer 2010;46:1049-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138505>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. Ann Surg 2000;231:345-351. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714627>.

183. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? Dis Colon Rectum 2001;44:1345-1361. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584215>.

184. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. Cancer 1994;73:2716-2720. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194011>.

185. 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>.

186. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. Surg

Oncol Clin N Am 2003;12:993-1013, ix. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989129>.

187. Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. Eur J Surg Oncol 2002;28:180-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884054>.

188. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. J Clin Oncol 2007;25:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350946>.

189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

198. 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>.

199. 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>.

200. 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>.

201. 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>.

202. 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>.

203. 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>.

204. 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>.

205. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005;241:715-722, discussion 722-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.

206. 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>.

207. 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>.

208. 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>.

209. 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>.

210. 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>.

211. 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>.

212. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. 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>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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).

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. 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 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.

226. 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>.

227. 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>.

228. 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>.

229. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.

230. ACR–ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2011. Available at: <http://www.acr.org/~media/EABB986BC4FF4A78B53B001A059F27B3.pdf>. Accessed September 10, 2012.

231. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. Cancer 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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>.

238. 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>.

239. 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>.

240. 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>.

241. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-3292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310771>.

247. 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>.

248. 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>.

249. 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>.

250. 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>.

251. 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>.

252. 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>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. 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>.

264. 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>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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>.

268. Masi G, Vasile E, Loupakakis 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>.

269. 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>.

270. 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://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_det&view&confID=63&abstractID=10593.

271. 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>.

272. 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>.

273. 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>.

274. 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>.

275. Pawlik TM, Olin 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>.

276. 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>.

277. 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>.

278. 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>.

279. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3508. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3508.

280. 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>.

281. 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>.

282. 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>.

283. 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>.

284. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). Genentech, Inc.; 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125085s0238lbl.pdf. Accessed June 5, 2012.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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>.

288. 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>.

289. Ooi A, Takehana T, Li X, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004;17:895-904. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143334>.

290. 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>.

291. 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>.

292. 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>.

293. 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>.

294. 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>.

295. 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>.

296. 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>.

297. 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>.

298. 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>.

299. 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>.

300. 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>.

301. 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>.

302. 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>.

303. 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.

304. 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>.

305. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2012. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125084s2_25lbl.pdf. Accessed August 31, 2012.

306. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2012. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125147s0_148lbl.pdf. Accessed August 31, 2012.

307. 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>.

308. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.

309. 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>.

310. 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>.

311. 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>.

312. 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>.

313. 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>.

314. 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.

315. 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>.

316. 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>.

317. 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>.

318. 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>.

319. 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>.

320. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.

321. 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>.

322. 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>.

323. 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>.

324. 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>.

325. 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). ASCO Meeting Abstracts 2011;29:3523. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523.

326. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.

327. 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>.

328. 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>.

329. 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>.

330. 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>.

331. Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. J Gastrointest Surg 2011;15:1583-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748454>.

332. 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>.

333. 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>.

334. 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>.

335. 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>.

336. 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.

337. 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>.

338. 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>.

339. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.

340. 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>.

341. 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>.

342. 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>.

343. 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>.

344. 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>.

345. 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>.

346. 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>.

347. 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>.

348. 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>.

349. 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>.

350. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.

351. 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>.

352. 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>.

353. 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>.

354. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? Surg Oncol 2006;15:1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891116>.

355. 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>.

356. 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>.

357. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. Semin Oncol 1999;26:556-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>.

358. 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>.

359. 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>.

360. 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>.

361. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1175-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207667>.

362. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management.

Semin Oncol 1993;20:506-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211198>.

363. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. Ann Surg 1996;223:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597512>.

364. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:1937-1947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389321>.

365. Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 2003;46:895-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847362>.

366. Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy. Med Oncol 2010;27:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415534>.

367. Das P, Delclos ME, Skibber JM, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695792>.

368. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1129-1139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414206>.

369. 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>.

370. 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>.

371. 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>.

372. 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>.

373. 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>.

374. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. JAMA 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.

375. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Br J Surg 2008;95:1020-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563786>.

376. Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Eur J Cancer 2009;45:1578-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.

377. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:883-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.

378. 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>.

379. 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>.

380. 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>.

381. 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>.

382. 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>.

383. 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>.

384. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. 2006. Available at: <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309095956>.