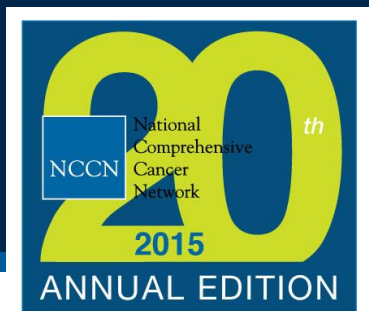




NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

直 腸 癌

2015年 第2版

NCCN.org



監訳：大腸癌研究会
制作：臨床研究情報センター



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

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

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

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

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

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

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

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

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

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

Axel Grothey, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

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

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

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

Natalie Kirilcuk, MD ¶
Stanford Cancer Institute

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

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

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

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

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

Steven Nurkin, MD, MS ¶
Roswell Park Cancer Institute

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

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

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

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

David Shibata, MD ¶
Moffitt Cancer Center

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

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

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

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

Christopher G. Willett, MD §
Duke Cancer Institute

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

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（腺腫）（REC-1）
- 浸潤癌を伴う無茎性ポリープ（腺腫）（REC-1）
- 切除に適した直腸癌（REC-2）
 - ▶ cT1-2、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）
 - ▶ 併用療法に対する医学的禁忌（REC-5）
 - ▶ すべてのT、すべてのN、M1：切除可能な同時性転移の治療（REC-6）
- 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な病変の治療（REC-7）
- サーベイランス（REC-8）
- 再発および精査（REC-9）
- 術後のCEAの上昇（REC-9）

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）

切除不能進行例または遠隔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](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

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

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照。

NCCNガイドライン®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。© 2014

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

[MS-1](#)

- アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

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

[REC-1](#)

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

[REC-3](#)

- FOLFOX および CapeOx に「望ましい」が追加された（REC-5 にも適用）
- 脚注「I」が削除された：「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。」

[REC-4](#)

- 臨床的進行度「T3、N0 またはすべての T、N1-2」および「T4 かつ/または局所的に切除不能または医学的に手術不能」が 1 つにまとめられた。
 - ▶ 切除前に次の治療選択肢が追加された：化学療法（FOLFOX [望ましい] または CapeOx [望ましい] または 5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン）に続いて、化学放射線療法（カペシタビン/RT [望ましい] または 5-FU 持続静注/RT [望ましい] または 5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT）。参考文献が追加された。
 - ▶ 補助療法が変更され、FOLFOX または CapeOx に「望ましい」が追加された。
- 脚注「o」が追加された：「化学療法および放射線療法を含む周術期化学療法の総期間は 6 ヶ月間を超えてはならない。」（REC-5 にも適用）

[REC-5](#)

- 併用療法に対する医学的禁忌を有する患者に推奨される治療が REC-4 から REC-5 に移動された。

[REC-6](#)

- 併用化学療法、化学放射線療法および手術の後に補助化学療法の選択肢が追加された。
- 治療選択肢として FOLFOX+セツキシマブが次の脚注「t」とともに追加された：「切除可能となりうる肝転移巣を有する患者における FOLFOX+セツキシマブの使用に関しては相反するデータがある。」
- 脚注「r」が変更された：「腫瘍の RAS (KRAS/NRAS) RAS (KRAS エクソン 2 およびエクソン 2 以外と NRAS) および BRAF 遺伝子の判定 (KRAS 変異が陰性の場合は BRAF 検査を考慮)。病理学的レビューの原則 (REC-A 5 of 6) の KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照」(REC-7、REC-9 および REC-11 にも適用)

[REC-7](#)

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

[REC-8](#)

- 次の箇条書きが削除された：「LAR または経肛門的切除後の状態を調べるために、3~5 年間、6 ヶ月毎の直腸鏡検査を考慮する」。関連する脚注も削除された：「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」

[REC-11](#)

- 最初の列：過去の治療の FOLFOX に加えて CapeOx が記載された。

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

[REC-A 4 of 6](#)

- リンパ節の評価：最初の箇条書きの 2 番目の文が追加された：「術前化学療法を受けた患者では、12 個のリンパ節採取が不可能である場合がある。」

[REC-A 5 of 6](#)

- KRAS、NRAS および BRAF 変異の検査について箇条書きがまとめられた。
KRAS 遺伝子変異検査：1 番目の箇条書きが変更された：切除不能大腸癌患者では、全例の腫瘍組織で RAS（KRAS および NRAS）変異に関するジェノタイピングを行うべきである。最低でもエクソン 2 の KRAS 変異状態を検査すべきである。~~可能であればエクソン 2 以外の KRAS 変異および NRAS 変異も測定すべきである。何らかの KRAS 変異（エクソン 2 またはエクソン 2 以外）または NRAS 変異が判明している患者には、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を施行すべきではない。~~

[REC-E 1 of 9](#)

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

[REC-E 3 of 9](#)

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

[REC-E 5 of 9](#)

- 次の脚注が削除された：「FOLFOXIRI に追加する生物学的製剤に関するデータは十分でない。」

[REC-E 6 of 9](#)

- FOLFOX+セツキシマブレジメンが参考文献とともに追加された。

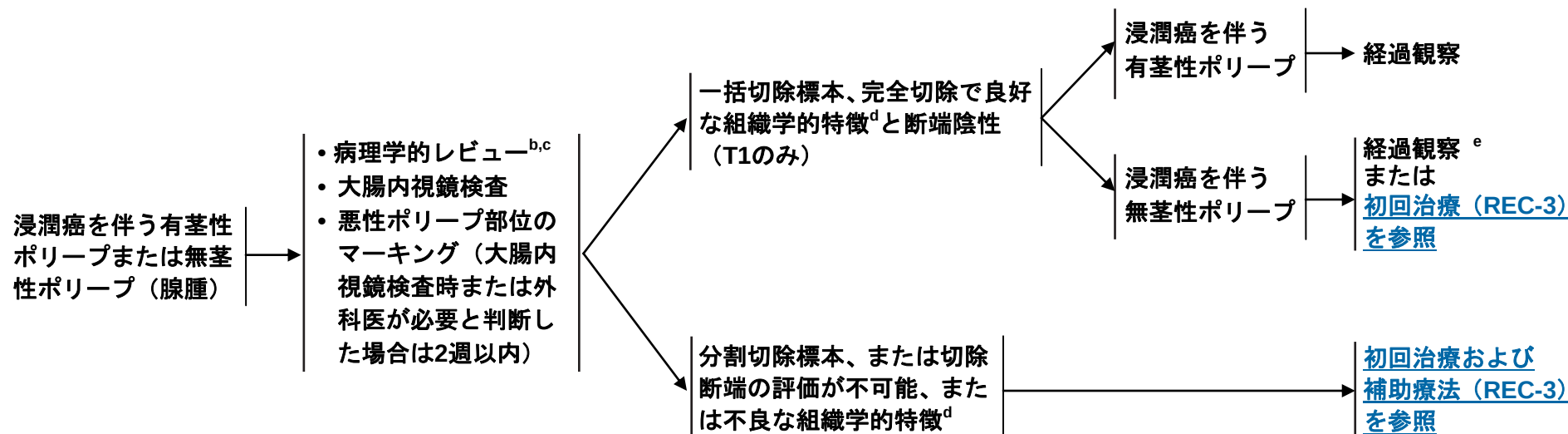
[REC-E 8 of 9](#)

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

臨床像^a

精査

所見



^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が疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)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。

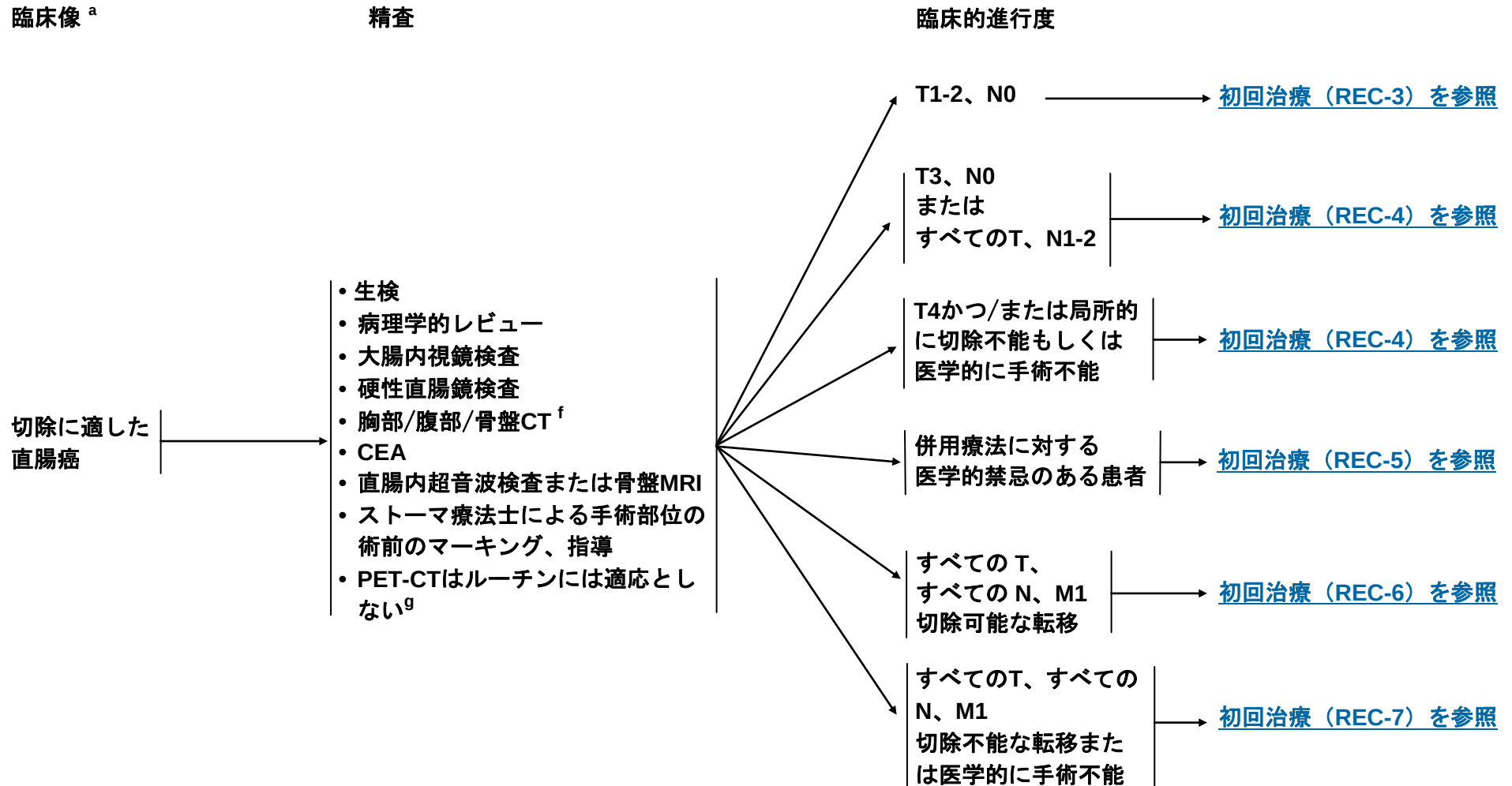
^c 分子マーカーが治療の決定（予測マーカー）および予後に有用であるかどうかは確立されていない。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

^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ー2Aである。

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



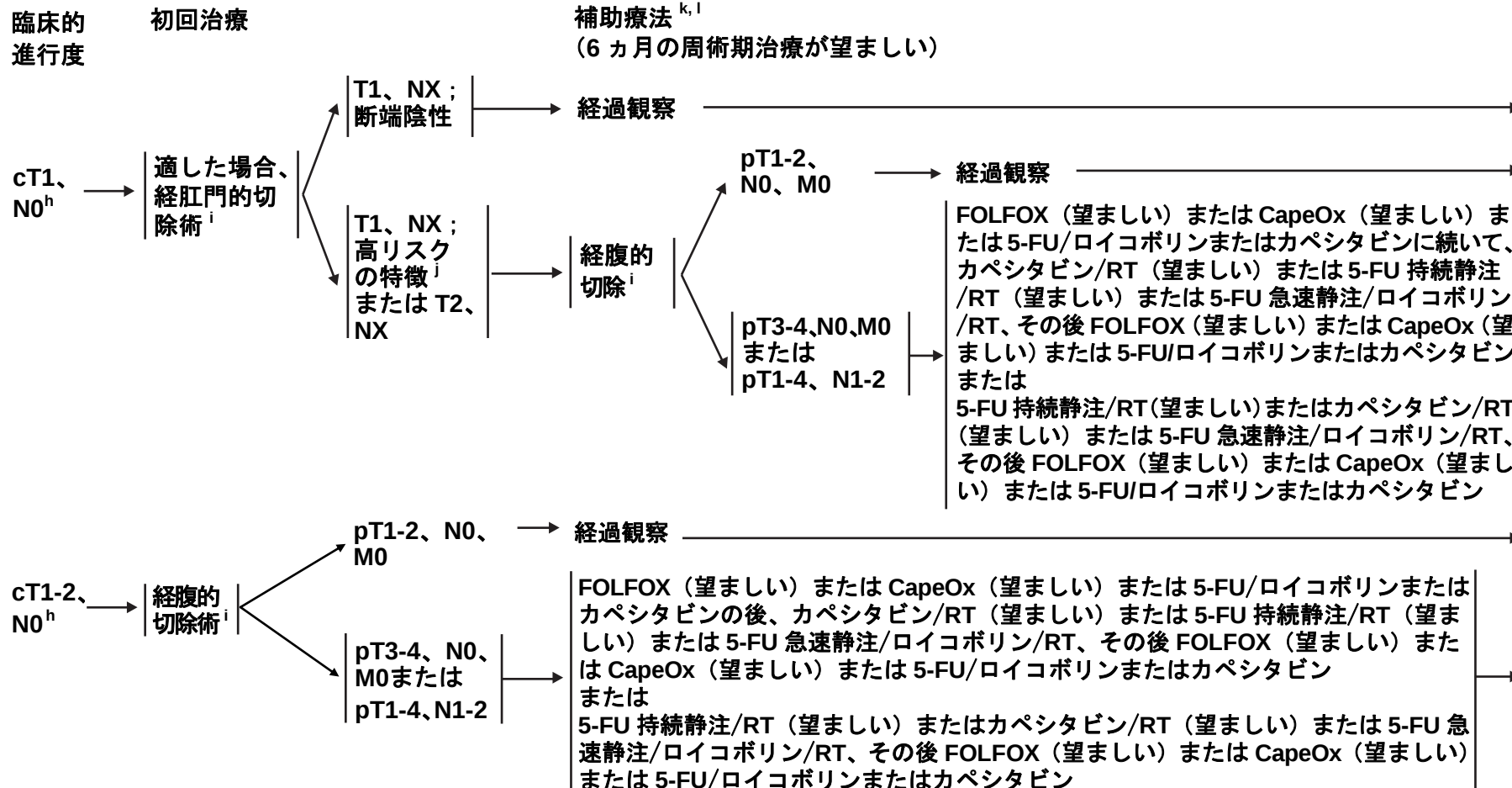
^a すべての直腸癌患者は家族歴のカウンセリングを受けるべきである。遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)、家族性大腸腺腫症 (FAP)、およびattenuated FAPが疑われる患者については、[NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)を参照。

^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/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。

^g PET-CTを施行する場合にも造影CTは必要である。PET-CTの利用は、造影CTの所見があいまいな場合と静注造影剤に対して強い禁忌がある場合の評価のみに限定すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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



サーベイ
ランス
(REC-8
を参照)

^h 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。

ⁱ 手術の原則（REC-B）を参照。

^j 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。

^k 補助療法の原則（REC-C）を参照。

^l 放射線療法の原則（REC-D）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。

臨床的
進行度

初回治療

補助療法^{k,l,n}
(6 ヶ月の周術期治療が望ましい)^o

T3、N0、
または
すべてのT、
N1-2、
または
T4かつ/または
局所的に切除不
能もしくは医学
的に手術不能

化学放射線療法
・カペシタビン/RTまたは5-FU
持続静注/RT (いずれもカテ
ゴリー1かつ望ましい)
・5-FU急速静注/ロイコボリン
/RT

経腹的切除ⁱ

切除の禁忌あり

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

[サーベイランス
\(REC-8 を参照\)](#)

または

化学療法^m
・FOLFOX (望ましい)
またはCapeOx (望ま
しい) または
・5-FU/ロイコボリン
またはカペシタビン

カペシタビン/RT
(望ましい) または
5-FU 持続静注/RT
(望ましい) または
5-FU 急速静注/ロイ
コボリン/RT

切除不能例に対する有効な化学
療法レジメン^p ([REC-E を参照](#))

経腹的切除ⁱ

切除の禁忌あり

[サーベイランス
\(REC-8 を参照\)](#)

切除不能例に対する有効な化学
療法レジメン^p ([REC-E を参照](#))

ⁱ [手術の原則 \(REC-B\) を参照。](#)

^k [補助療法の原則 \(REC-C\) を参照。](#)

^l [放射線療法の原則 \(REC-D\) を参照。](#)

^m Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al: Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging- defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol 2010;28:859-865.
Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:513-519.

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 化学療法および放射線療法を含む周術期化学療法の総期間は 6 ヶ月間を超えてはならない。

^p この状況では、FOLFOXIRI は推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

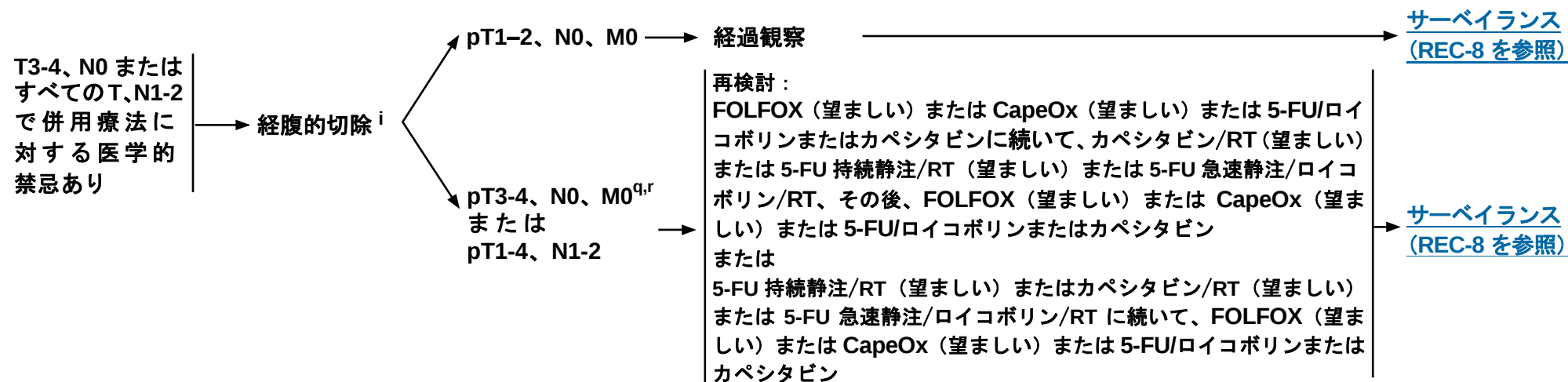
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床的
進行度

初回治療

補助療法 ^{k,l,n}

(6 カ月の周術期治療が望ましい) ^o



ⁱ 手術の原則 (REC-B) を参照。

^k 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

^l 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

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 化学療法および放射線療法を含む周術期化学療法の総期間は 6 カ月間を超えてはならない。

^q 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。

^r 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。

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。

臨床的
進行度

初回治療

補助療法^{k,l}（切除された転移巣）
（6 ヶ月の周術期治療が望ましい）^o

すべての T、
すべての N、
M1
切除可能な
同時性転移^s

併用化学療法（2～3 ヶ月）
（FOLFIRI または FOLFOX また
は CapeOx）±ペバシズマブ^t、
または（FOLFIRI または
FOLFOX）±（パニツムマブ
またはセツキシマブ）^u
[KRAS/NRAS 野生型遺伝子の
み]^{s,v}

または

5-FU 持続静注/骨盤 RT
（望ましい）またはカペシ
タビン/RT（望ましい）ま
たは 5-FU 急速静注+ロイ
コボリン/骨盤 RT

転移巣^l および直腸病変
の二期的または同時切除

または

5-FU 持続静注/骨盤 RT
（望ましい）またはカペシ
タビン/RT（望ましい）
または 5-FU 急速静注+
ロイコボリン/骨盤 RT

5-FU 持続静注/骨盤 RT（望ましい） また
はカペシタビン/RT（望ましい） または
5-FU 急速静注/+ロイコボリン/骨盤 RT
を考慮する

転移巣^l および
直腸病変の二期的
または同時切除

術前補助化学療法
と同じ補助化
学療法（任意）

サバイランス
（REC-8 を参照）

転移巣^l および直腸病変
の二期的または同時切除

切除不能例に対する有効な化学
療法レジメン^p（REC-E を参照）
（カテゴリー2B）

^l 手術の原則（REC-B）を参照。

^k 補助療法の原則（REC-C）を参照。

^l 放射線療法の原則（REC-D）を参照。

^o 化学療法および放射線療法を含む周術期化学療法の総期間は 6 ヶ月間を超えてはならない。

^p この状況では、FOLFOXIRI は推奨されない。

^s 腫瘍の RAS（KRAS エクソン 2 およびエクソン 2 以外と NRAS）および BRAF 遺伝子の判定。病理学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）の KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照。

^t 5-FU ペースのレジメンとの併用において、術前または術後のペバシズマブ投与の安全性は十分には評価されていない。ペバシズマブの最終投与と待機的手術との間隔は、少なくとも 6 週間は空けるべきである。特に 65 歳以上の患者では、脳卒中をはじめとする動脈イベントのリスクが高い。ペバシズマブの使用は創傷治癒を妨げる可能性がある。

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

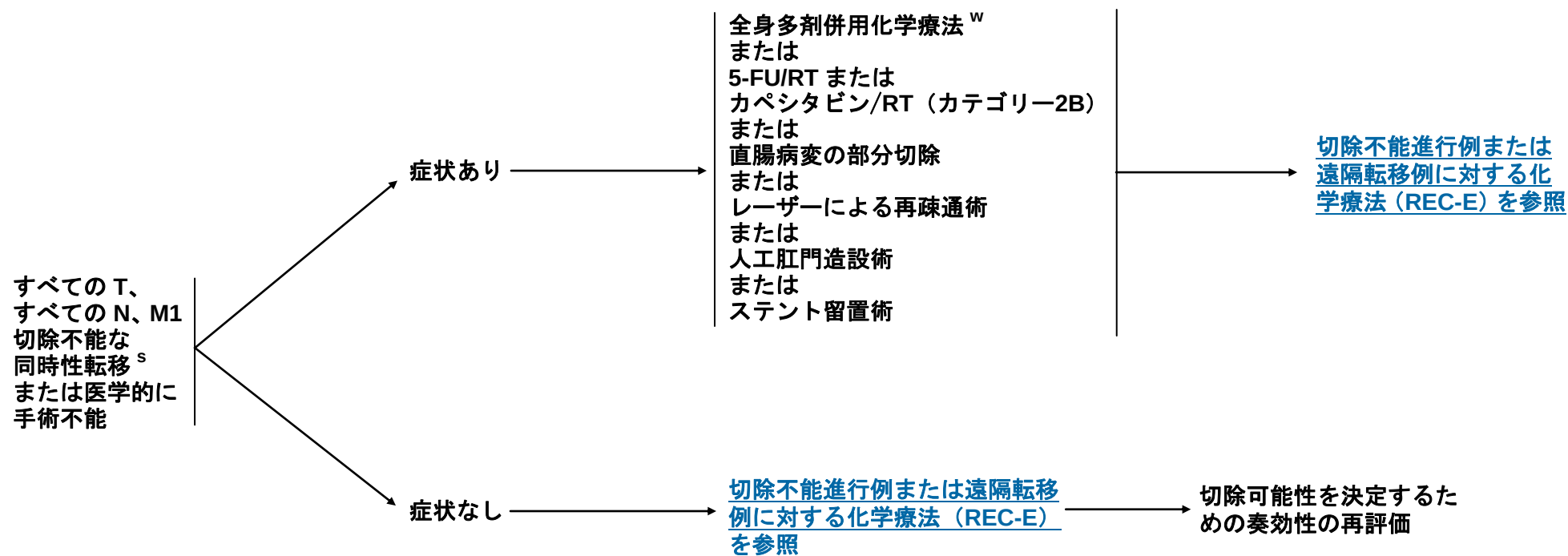
^v 有効な化学療法と併用した一次治療での抗 EGFR 療法の是非を BRAF V600E 変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

臨床的進行度

初回治療



^s 腫瘍のRAS（KRASエクソン2およびエクソン2以外とNRAS）およびBRAF遺伝子の判定。病理学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）のKRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^w 切除不能進行例または遠隔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^x

- 現病歴と診察を3～6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間
- T2以上の病変に対して、CEA^yを3～6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計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^z
- 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ヵ月経過時
 - ▶ 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
 - ▶ 進行性腺腫^{aa}がなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^{bb}
- 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 \(REC-9\)](#) 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/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。

^x 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.

^y 患者が孤立性転移切除の潜在的な対象である場合。

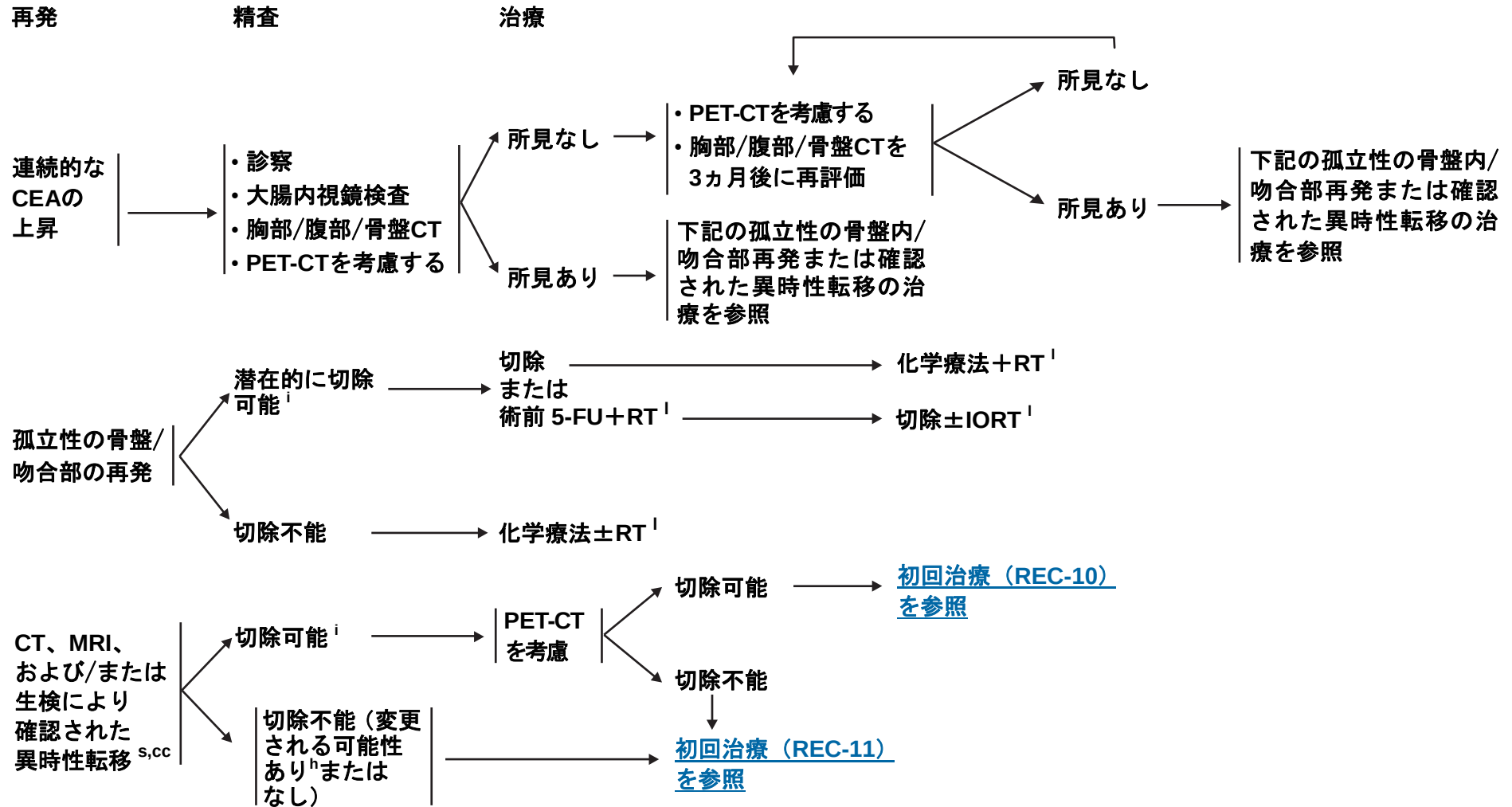
^z CTは再発リスクが高い患者（例えば、腫瘍による脈管侵襲、または低分化な腫瘍）に有用であろう。

^{aa} 絨毛状ポリープ、1cm超のポリープ、または高異型度。

^{bb} 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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



ⁱ 手術の原則 (REC-B) を参照。

^l 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^s 腫瘍のRAS (KRASエクソン2およびエクソン2以外とNRAS) およびBRAF遺伝子の判定。病理学的レビューの原則 (REC-A 5 of 6) – KRAS、NRASおよびBRAF遺伝子変異検査を参照。

^{cc} 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。

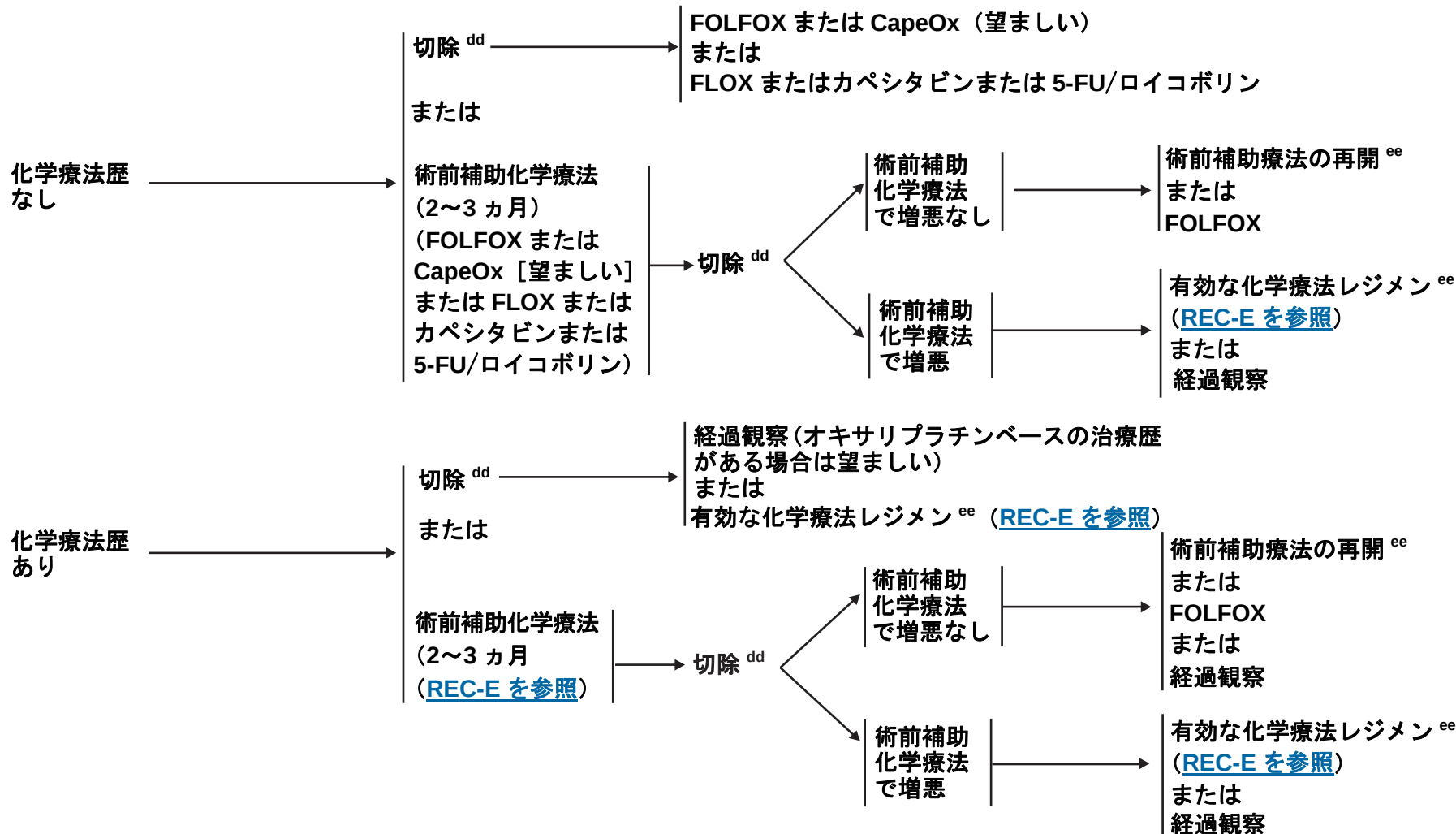
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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



^{dd} 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。

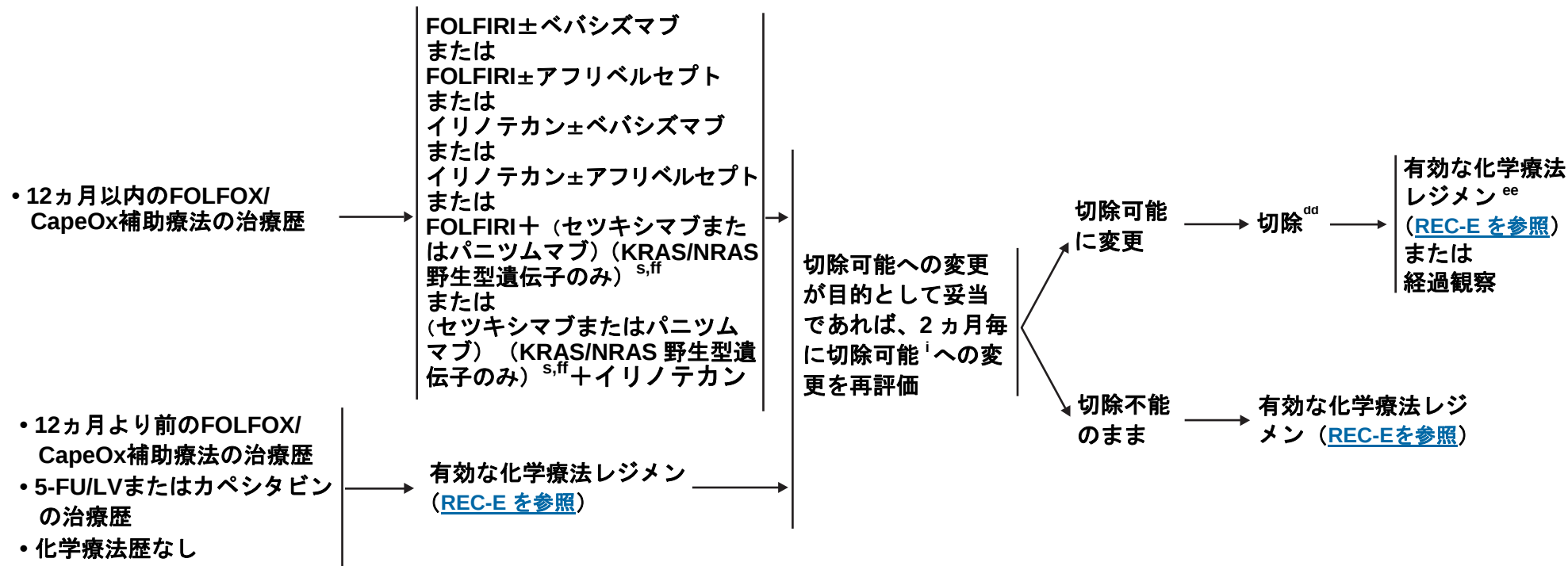
^{ee} 周術期治療の総期間は最長6ヵ月間と考えるべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

切除不能な異時性転移

初回治療



ⁱ 手術の原則（REC-B）を参照。

^s 腫瘍のRAS（KRAS エクソン 2 およびエクソン 2 以外と NRAS）および BRAF 遺伝子の判定。病理学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）– KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査を参照。

^{dd} 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。

^{ee} 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。

^{ff} 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、NRAS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 (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 1mm 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 (extranodal tumor deposit)²⁴⁻²⁵

- CRM : CRM 陽性は、切離端から 1mm 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 陽性の場合には、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 な癌細胞の残存がない
- 1 (中等度奏効) : 小群または孤立細胞の癌細胞のみが残存している
- 2 (軽度奏効) : 癌遺残が認められるが、線維化が優勢である
- 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、NRAS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、NRAS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}。術前化学療法を受けた患者では、12 個のリンパ節採取が不可能である場合がある。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際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、NRAS 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、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査

- 切除不能大腸癌患者では、全例の腫瘍組織で RAS (KRAS および NRAS) 変異に関するジェノタイピングを行うべきである。何らかの KRAS 変異 (エクソン 2 またはエクソン 2 以外) または NRAS 変異が判明している患者には、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を施行すべきではない^{48,49,50}。
- 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, 53}。
- KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異の検査は、1988 年の臨床検査施設改善法 (CLIA-88) に基づき、高度な (分子病理学的) 臨床検査を実施する資格を受けた研究所でのみ実施すべきである。推奨されている特定の方法はない (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、NRAS および BRAF 変異は原発性大腸癌とその転移巣のどちらの標本でもタイプが類似していることが報告されており、検査は原発巣と転移巣のいずれに対しても実施可能である⁵³。

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)⁵⁴⁻⁵⁶。

マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査: [NCCN 大腸癌スクリーニングガイドラインを参照](#)

- 70 歳以下で大腸癌と診断された患者と、70 歳を超えてから大腸癌と診断され、Bethesda 基準を満たす患者に対しては、リンチ症候群の腫瘍スクリーニング (IHC または MSI) を考慮すべきである⁵⁷。

[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.
- ⁹Willetts, 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, Merijnenc 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 PN0. *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, Shirashi 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.
- ⁵⁰Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab--FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
- ⁵¹Di Nicolaantonio 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/22446022>.
- ⁵³Etienne-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.
- ⁵⁴Parfitt 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.
- ⁵⁵Jass 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.
- ⁵⁶Nagtegaal 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.
- ⁵⁷Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー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、5~12 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ず、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 (R1/R2 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-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-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-3)。

切除可能な病変への変更についての評価

- 当初切除不能と判断された患者において、術前化学療法の2ヵ月後、その後は2ヵ月毎に、切除に関する再評価を考慮すべきである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-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, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-218; discussion 218-219.
- ¹⁰ Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-383.
- ¹¹ Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- ¹² Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:906-912.
- ¹³ Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- ¹⁴ Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- ¹⁵ Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:875-879.
- ¹⁶ Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
- ¹⁷ Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
- ¹⁸ Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292.
- ¹⁹ Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72.
- ²⁰ Pawlik TM, 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：

- mFOLFOX6^{1,2,3}
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。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)⁴
ロイコボリン 400mg/m² を 1 日目に静注後、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⁵
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 ヶ月の周術期療法を行う。
- CapeOx^{6,7}
オキサリプラチン 130mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注、カペシタビン 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 ヶ月の周術期療法を行う。
- 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 ヶ月の周術期療法を行う⁸。

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-FU⁹
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¹⁰
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^{11,12}
カペシタビン 825mg/m² を 1 日 2 回、5 日/週＋放射線治療を 5 週間

[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

- ¹Andre 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.
- ²Cheeseman 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>.
- ³Maindrault-Goebel F, deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2000;11:1477-1483.
- ⁴Andre 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.
- ⁵Twelves 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.
- ⁶Schmoll 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.
- ⁷Haller 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>.
- ⁸Petrelli 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.
- ⁹O'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.
- ¹⁰Tepper 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.
- ¹¹O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. J Clin Oncol 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>
- ¹²Hofheinz 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。

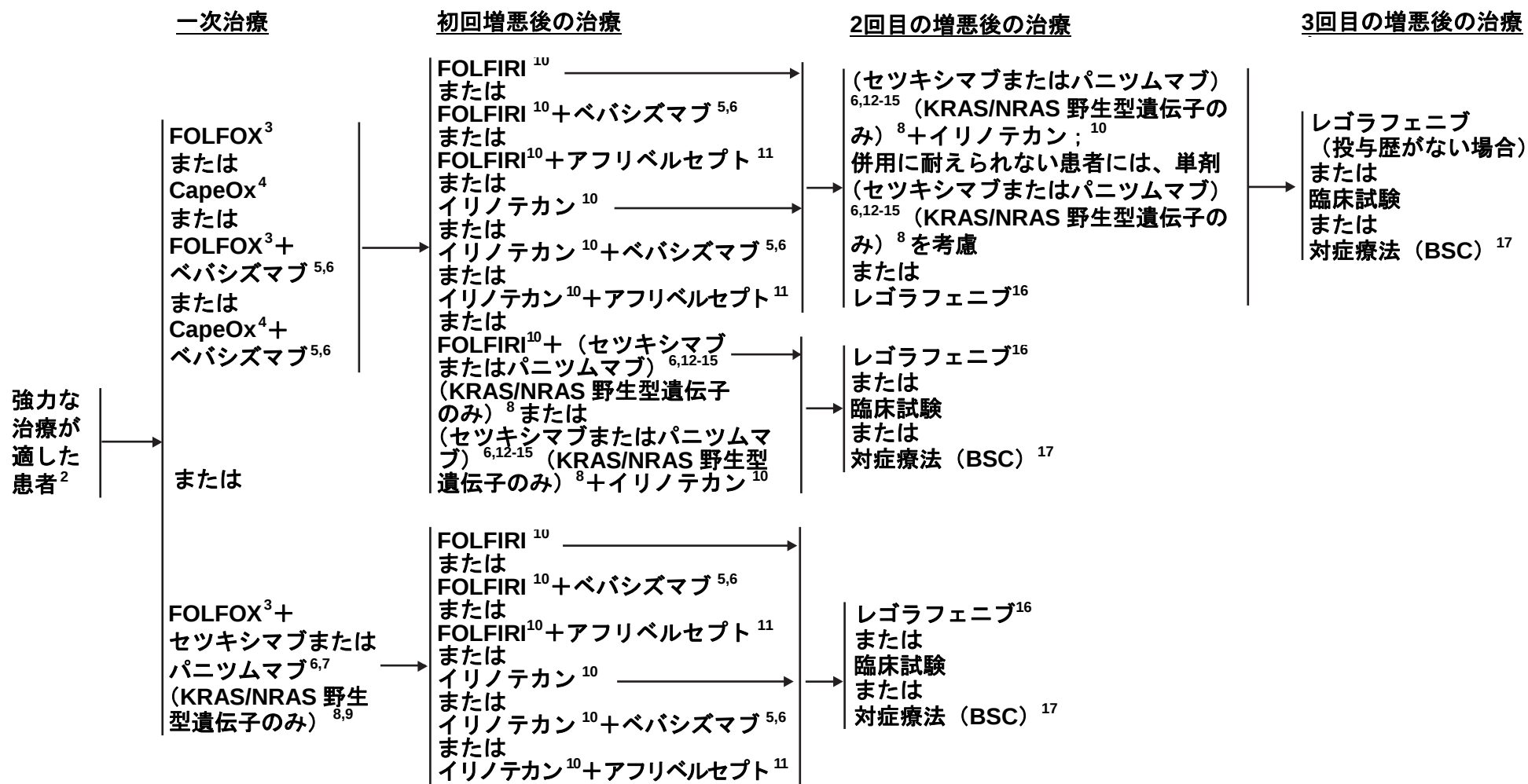
放射線療法の原則

- 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：
 - 女性患者では腔拡張器の使用を検討し、腔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 – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：¹ (1 of 9)



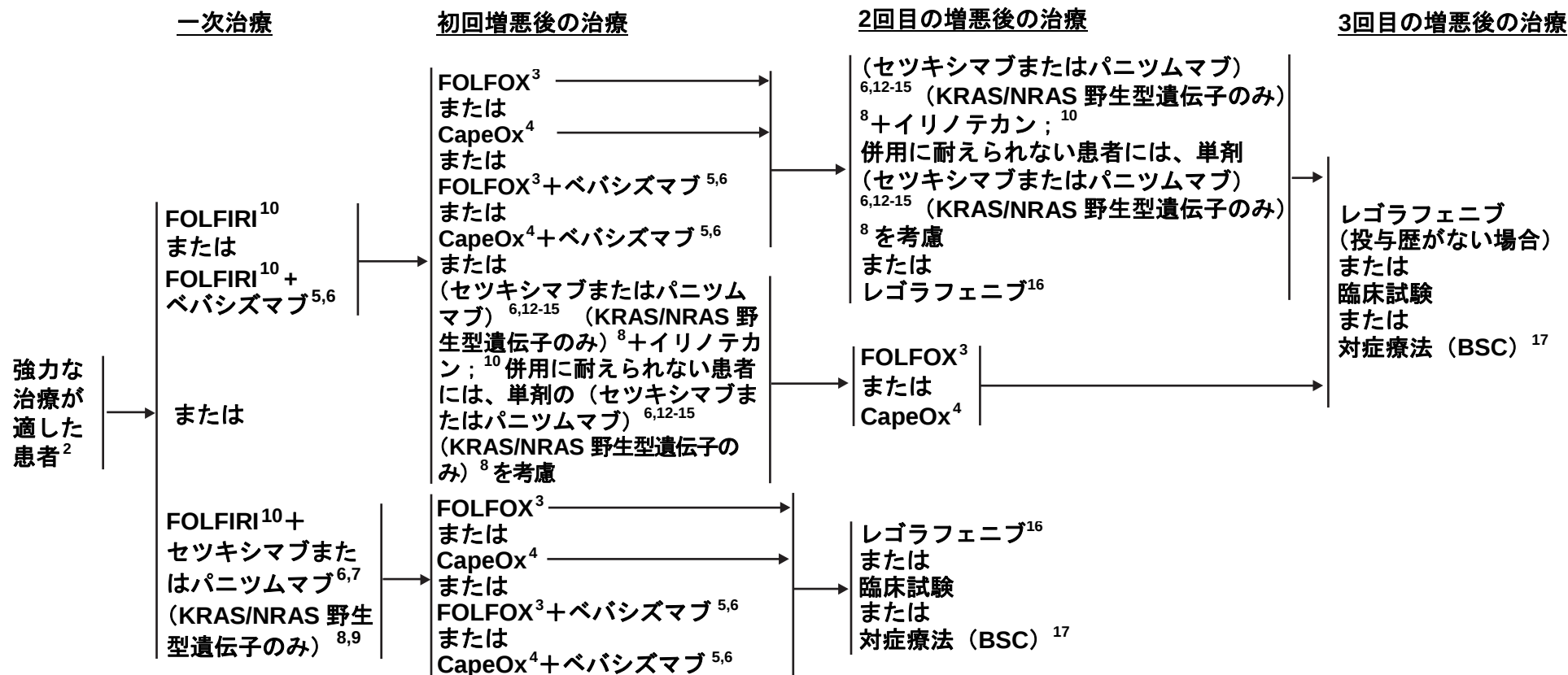
REC-E 2 of 9 から REC-E 3 of 9
にさらなる選択肢
強力な治療が適さない患者については、
REC-E 4 of 9 を参照

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 – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：¹ (2 of 9)



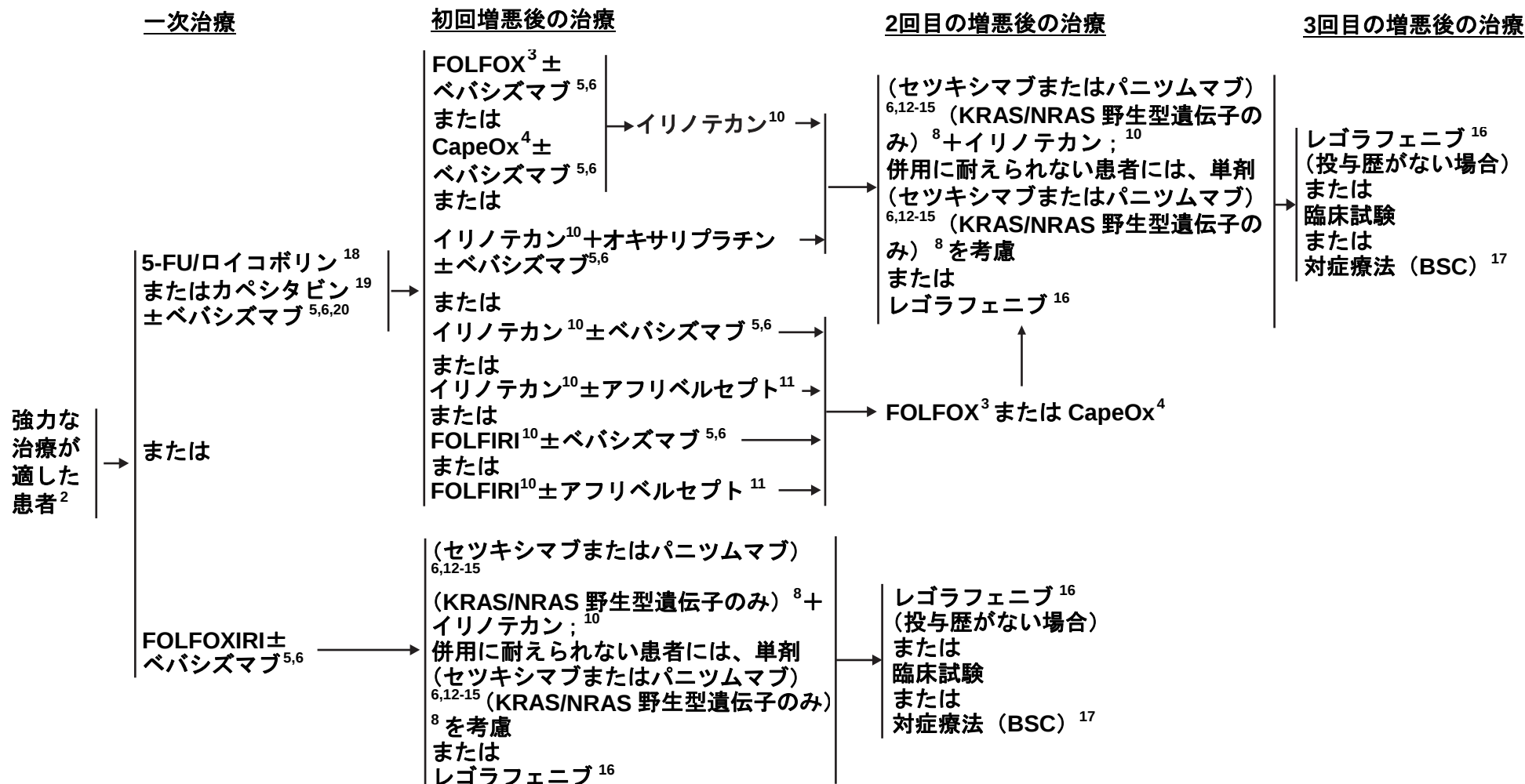
REC-E 1 of 9 から REC-E 3 of 9
にさらなる選択肢
強力な治療が適さない患者については、
REC-E 4 of 9 を参照

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 – 切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法：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

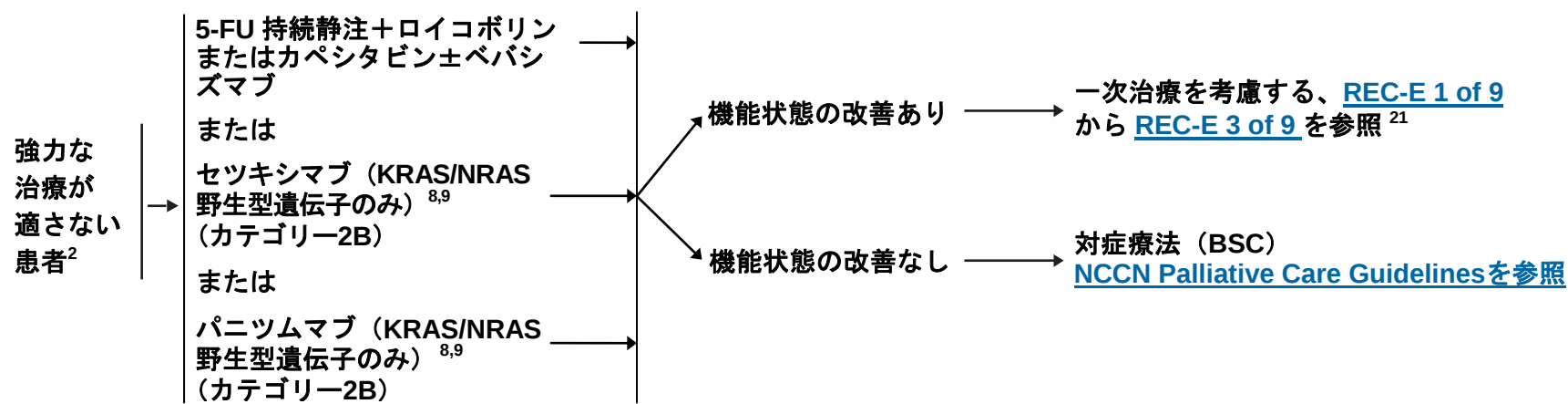
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

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

一次治療

初回増悪後の治療



[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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法（5 of 9）

- 1 化学療法の参考文献については、[化学療法レジメンおよび参考文献（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ないため、使用すべきではない。
- 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 [病学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）](#) - KRAS、NRASおよびBRAF遺伝子検査を参照。
- 9 有効な化学療法と併用した一次治療での抗EGFR療法の是非はBRAF V600E変異の状態に基づいて判断するにはデータが不十分である。
- 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るべきである。UGT1A1に対する市販の検査法が利用可能である。臨床実践における使用のためのガイドラインは確立されていない。
- 11 FOLFIRI-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検査は適中率が実証されておらず、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 レゴラフェニブは、選択可能なすべてのレジメンで増悪した患者（KRAS/NRAS遺伝子変異型または野生型でEGFR阻害薬の投与歴がある患者など）に対する治療選択肢である。
- 17 この設定においてカペシタビン、マイトマイシン、またはゲムシタビンの単剤または併用療法が有効であることは示されていない。
- 18 5-FU持続静注が望ましい。
- 19 クレアチニンクリアランスが低下した患者では、カペシタビンの用量変更が必要になる場合がある。
- 20 オキサリプラチンにもイリノテカンにも耐えられない患者に対する治療法の選択肢。
- 21 フルオロピリミジンを含むレジメンが奏効しない場合に、それに替わるカペシタビン単剤治療には効果がないことが示されており、したがって推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

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

FOLFOX
mFOLFOX 6
 オキサリプラチン 85mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 ロイコボリン*400mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 5-FU 400mg/m² を急速静注で 1 日目に、その後、1,200mg/m²/日を 2 日間
 (合計 2,400mg/m² を 46~48 時間かけて) †持続静注
 2 週間毎に繰り返す^{1,2,3}

mFOLFOX 6+ペバシズマブ^{2,4,†}
 オキサリプラチン 85mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 ロイコボリン*400mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 5-FU 400mg/m² を急速静注で 1 日目に、その後、1,200mg/m²/日を 2 日間
 (合計 2,400mg/m² を 46~48 時間かけて) †持続静注
 ペバシズマブ 5mg/kg を 1 日目に静注
 2 週間毎に繰り返す

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

FOLFOX+セツキシマブ^{2,6}
 オキサリプラチン 85mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 ロイコボリン*400mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 5-FU 400mg/m² を急速静注で 1 日目に、その後、1,200mg/m²/日を 2 日間
 (合計 2,400mg/m² を 46~48 時間かけて) †持続静注
 2 週間毎に繰り返す
 セツキシマブ 400mg/m² を初回 2 時間かけて静注、その後、250mg/m² を
 毎週 60 分かけて静注
 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

CapeOx¹
 オキサリプラチン 130mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 カペシタビン 850~1,000[‡]mg/m² を 1 日 2 回、14 日間経口投与
 3 週間毎に繰り返す

CapeOx¹+ペバシズマブ^{7,†}
 オキサリプラチン 130mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注
 カペシタビン 850~1,000[‡]mg/m² を 1 日 2 回、14 日間経口投与
 ペバシズマブ 7.5mg/kg を 1 日目に静注
 3 週間毎に繰り返す

[参考文献は 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。

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

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

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

FOLFIRI⁸

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

FOLFIRI⁸+ベバシズマブ^{9,†}

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

FOLFIRI⁸+セツキシマブ¹⁰

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

FOLFIRI⁸+パニツムマブ¹³

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

FOLFIRI+アフリベルセプト¹⁴

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

カペシタビン¹⁵

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

カペシタビン¹⁵+ベバシズマブ^{7,†}

カペシタビン 850～1,250mg/m²を1日2回、1～14日目に経口投与
 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

[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。

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

5-FU 急速静注または持続静注/ロイコボリン

Roswell-Park レジメン¹⁶

ロイコボリン 500mg/m² を 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目、29 日目
および 36 日目に 2 時間かけて静注

1 日目、8 日目、15 日目、22 日目、29 日目、36 日目に、ロイコボリン
の投与開始 1 時間後に、5-FU 500mg/m² を急速静注
8 週間毎に繰り返す

簡略化した隔週の 5-FU 持続静注/LV (sLV5FU2)⁸

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

2 週間毎に繰り返す

週 1 回

ロイコボリン 20mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注、ロイコボリン点滴
開始から 1 時間後に 5-FU 500mg/m² を急速静注。毎週繰り返す¹⁷
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¹⁸

IROX¹⁹

オキサリプラチン 85mg/m² を 2 時間かけて静注後、イリノテカン
200mg/m² を 30~90 分かけて投与、3 週間毎に繰り返す

FOLFOXIRI²⁰

イリノテカン静注 165mg/m²、オキサリプラチン 85mg/m²、ロイコボリン
400*mg/m² をそれぞれ 1 日目に投与し、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

±ペバシズマブ²¹ 5mg/kg を 1 日目に静注†

ここに記載した 5-FU の用量は、欧州の試験で採用されていたものである。
米国の患者は 5-FU に対する耐容性が不良であることが示されている。米国
の患者に対しては、5-FU の開始用量を FOLFOX または FOLFIRI の推奨用
量と同じにすることを強く考慮すべきである。

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

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

‡ 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。

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^{22, 23}

またはイリノテカン 180mg/m² を 1 日目に 30~90 分かけて静注

2 週間毎に繰り返す

またはイリノテカン 300~350mg/m² を 1 日目に 30~90 分かけて静注

3 週間毎に繰り返す

セツキシマブ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)

セツキシマブ 400mg/m² を初回投与、その後、250mg/m² を毎週静注²⁴

またはセツキシマブ 500mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注、

2 週間毎に繰り返す¹²

セツキシマブ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ) + イリノテカン

セツキシマブ 400mg/m² を初回投与、その後、250mg/m² を毎週静注²⁴

またはセツキシマブ 500mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注、

2 週間毎に繰り返す¹²

イリノテカン 300~350mg/m² を 1 日目に 30~90 分かけて静注、

3 週間毎に繰り返す

またはイリノテカン 180mg/m² を 1 日目に 30~90 分かけて静注、

2 週間毎に繰り返す

またはイリノテカン 125mg/m² を 1 日目および 8 日目に 30~90 分かけて静

注、3 週間毎に繰り返す

パニツムマブ²⁵ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)

パニツムマブ 6mg/kg を 2 週間毎に 60 分かけて静注

レゴラフェニブ²⁶

レゴラフェニブ 160mg を 1 日 1 回、1~21 日目に経口投与

28 日毎に繰り返す

参考文献は REC-E 9 of 9 を参照

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

- ¹ deGramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
- ² Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
- ³ Maindault-Goebel F, deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2000;11:1477-1483.
- ⁴ Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- ⁵ Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705.
- ⁶ Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA3. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/LBA3.
- ⁷ Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
- ⁸ Andre T, Louvet C, 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.
- ⁹ Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
- ¹⁰ Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- ¹¹ Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
- ¹² 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.
- ¹³ Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.
- ¹⁴ Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Afibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
- ¹⁵ VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
- ¹⁶ Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
- ¹⁷ Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- ¹⁸ Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-47.
- ¹⁹ Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550.
- ²⁰ Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
- ²¹ Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4): Abstract 336.
- ²² Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.
- ²³ Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- ²⁴ Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- ²⁵ Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.
- ²⁶ Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

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-8](#) 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

- 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（オストミーや神経障害）により調節が必要となる場合がある。
 - 植物性食材に重点を置いた健康的な食事を摂る。
 - 飲酒量を制限する。
 - 必要に応じて禁煙カウンセリングを求める
- プライマリケア医の診察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。

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1期のグループに類似している。接頭辞rは、無病期間後に再発した癌に使用される (rTNM)。

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

^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、または腔への浸潤) 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
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-2
リスク評価	MS-3
リンチ症候群	MS-3
大腸癌のその他の危険因子	MS-4
TNM 進行度分類.....	MS-4
病理学	MS-5
切除断端	MS-5
リンパ節	MS-6
治療に対する反応.....	MS-6
神経周囲浸潤 (PNI)	MS-7
壁外非連続性腫瘍進展病巣	MS-7
大腸癌におけるビタミン D の役割	MS-7
遠隔転移巣のない直腸癌の臨床像および治療	MS-7
ポリープ癌の管理.....	MS-7
限局性直腸癌の管理	MS-8
臨床評価/進行度分類.....	MS-9

外科的アプローチ	MS-10
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-13
T1 および T2 病変を有する患者に対する推奨	MS-22
T3-4 病変、リンパ節転移、局所的に切除不能な病変 または医学的に手術不能な病変を有する患者に対する推奨	MS-22
遠隔転移巣を有する直腸癌の管理の原則	MS-23
大腸癌転移の外科的管理	MS-23
肝転移巣を標的とした治療法	MS-24
肝動注療法	MS-25
動脈を標的とした塞栓療法	MS-25
肝転移巣を標的とした放射線療法	MS-25
腫瘍アブレーション	MS-26
腹膜播種	MS-26
切除可能性の判定	MS-27
切除可能な状態への移行	MS-28
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-30
切除可能な転移例に対する術前/術後のベバシズマブ	MS-31
切除可能な転移例に対する術前/術後のセツキシマブ およびパニツマブ : KRAS、NRAS および BRAF の役割	MS-32
切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法	MS-35
切除可能な同時性転移の治療に関する推奨	MS-35
切除不能な同時性転移の治療に関する推奨	MS-36
異時性転移の治療に関する推奨	MS-37
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-38
治療後のサーベイランス	MS-38
局所再発癌の治療	MS-41
サバイバーシップ	MS-41
要約	MS-43
参考資料	MS-44

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。2014 年には、米国で 40,000 人（男性 23,380 人；女性 16,620 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、50,310 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^{1,2}。このような統計数値にもかかわらず、直腸癌および結腸癌の 100,000 人当たりの発生率は、1976 年の 60.5 から 2005 年では 46.4 まで減少している³。実際に、2006 年から 2010 年までの大腸癌の年間発生率は、男性で 3.3%、女性で 3.0%低下した¹。2010 年に CDC が報告した大腸癌の発生率は、100,000 人当たり 40.4 人である⁴。さらに、大腸癌による死亡数は 1990 年から 2007 年まで約 35%減少し⁵、2010 年の死亡率はピーク時から 46%低下していた¹。このような大腸癌の発生率と死亡率の改善は、癌予防とスクリーニングによる早期診断、そして治療法の改善によると考えられる。大腸癌全体での発生率には改善がみられているが、SEER CRC レジストリーのレトロスペクティブコホート研究では、50 歳未満の患者において大腸癌の発生率が増加していることが明らかにされた⁶。この研究では、2030 年までに 20~34 歳の集団における結腸癌および直腸癌の発生率がそれぞれ 90.0%および 124.2%増加すると推定された。この傾向の原因は不明である。

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、カテゴリー 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。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

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

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

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

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

リスク評価

大腸癌では約 20%に家族内集積がみられ^{8,9}、新たに大腸腺腫¹⁰または浸潤性大腸癌¹¹と診断された患者の第一度近親者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）^{12,13} や家族性大腸腺腫症（FAP）¹⁴ 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

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^{12,13,15,16}。この遺伝性症候群は、DNA ミスマッチ修復（MMR）遺伝子（MLH1、MSH2、MSH6 および PMS2）における生殖細胞系列変異に起因する。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¹⁷。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¹⁷。

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

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

り約 35%減少した²⁷。

NCCN 結腸癌/直腸癌委員会は、この選択的なアプローチ（70 歳未満で診断されたすべての大腸癌患者に加え、70 歳以上で診断され、Bethesda ガイドラインの基準を満たす患者を検査する）を支持する。いずれにしても、スクリーニング結果を適切に活用するには、基盤整備が必要である。詳細な考察が NCCN 大腸癌スクリーニングガイドライン（www.NCCN.org で入手可能）で提示されている。

大腸癌のその他の危険因子

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

さらに、喫煙、メタボリックシンドローム、肥満、赤身肉/加工肉の摂取については、予後不良との関連を示唆するデータも存在する^{36,51-53}。対照的に、大腸癌の家族歴があると、リスクは高くなる一方、予後は良好となる⁵⁴。大腸癌診断後の予後に対する乳製品摂取による影響については、データが一貫していない^{55,56}。

糖尿病と大腸癌との関係は複雑である。糖尿病とインスリン投与は、大

腸癌の発生リスクを高める可能性があるが、このリスクは（少なくとも女性では）メトホルミンによる治療で低下するようである⁵⁷⁻⁵⁹。さらに、糖尿病を併発した大腸癌患者では、糖尿病がない患者より予後不良のようであるが⁶⁰、メトホルミンによる治療を受けた大腸癌患者では、生存期間が延長するとみられている⁶¹。

TNM 進行度分類

NCCN 直腸癌ガイドラインは、AJCC 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⁶²。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⁶³。例えば、T4 の病巣は異なった予後を示す新たなデータ⁶⁴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⁶⁵、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⁶⁶⁻⁷⁰。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⁶²。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⁶²。

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⁷¹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^{62,71-76}；8) 術前補助療法の効果^{62,71,77,78}；9) 脈管侵襲 (LVI)^{62,71,79}；10) 神経周囲浸潤 (PNI)⁸⁰⁻⁸²；および 11) 腫瘍病巣数⁶⁶⁻⁷⁰。

切除断端

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⁶²。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・剥離断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⁶²。

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⁸³。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。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⁸³。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⁸⁴。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^{74,76,85}。

CRM が局所再発と全生存 (OS) 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^{75,88}を含めて示されていることから^{83,85-87}、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⁷⁵。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。

リンパ節

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^{62,71,83}。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⁸⁹。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⁹⁰。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^{91,92}。SEER データベースに登録された Stage I または II の直腸癌患者を対象とした最近の解析では、採取される所属リンパ節の数が多くほど OS が良好となることが明らかにされた⁹³。さらに、術前補助療法で治療された直腸癌から採取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、 $P \leq 0.0001$ ）^{94,95}。実際、採取されるリンパ節がより少ないことは、術前補助療法後の腫瘍縮小効果が高いことを示すマーカーとなる可能性がある⁹⁶。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^{97,98}。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^{98,99}。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¹⁰⁰。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¹⁰¹。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¹⁰²。対照的に、最近のメタアナリシスでは、微小転移の存在は再発の可能性を高めるが、ITC の存在はそうではないことが明らかにされた¹⁰³。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。

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

治療に対する反応

AJCC の Cancer Staging Manual 第 7 版および最新版の CAP 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^{62,71}。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、CAPと同様に、委員会の意見でもある^{62,71,77,78}。

神経周囲浸潤 (PNI)

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⁸⁰⁻⁸²。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⁸¹。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 (DFS) 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% ; $P=0.0005$)⁸²。同様の結果が Stage III の患者でも認められている⁸⁰。

壁外非連続性腫瘍進展病巣

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 LVI によるものか、時には PNI によるものと考えられる。節外性腫瘍病巣の数は、DFS および OS の悪化に結び付くことが明らかになっているため、病理報告に記載すべきである⁶⁶⁻⁷⁰。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 ($P<0.0001$)⁷⁰。腫瘍病巣と生存率低下との関連は、術前補助化学放射線療法を受けた直腸癌患者でも確認されている¹⁰⁶。壁外非連続性腫瘍進展病巣は pN1c に分類される⁶²。

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があることが示唆されている¹⁰⁷⁻¹¹⁰。また、数件のプロスペクティブ研究により、ビタミン D の血中濃度の低値と大腸癌患者における死亡率の上昇との間に関連性が指摘されている¹¹¹⁻¹¹³。実際に、計 2,330 例の大腸癌患者を含む 5 件の研究を対象とした系統的レビューとメタアナリシスにおいて、ビタミン D 濃度のカテゴリーが最高および最低の両患者群で転帰を比較したところ、ビタミン D 濃度の高い患者群の方が OS (HR, 0.71 ; 95%CI, 0.55-0.91) および疾患特異的死亡率 (HR, 0.65 ; 95%CI, 0.49-0.86) が良好であった¹¹⁴。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 (30ng/mL 未満) で、50%がビタミン D 欠乏症 (20ng/mL 未満) であることが明らかにされた¹¹⁵。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はないと結論している¹¹⁶。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¹¹⁷、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¹¹⁸。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⁸³。当委員会は、大腸内視鏡検査時に、または外科医が必要と判断する場合はポリープ切除術の2週間以内にポリープの部位をマークするように推奨している。

浸潤癌を伴う有茎性または無茎性ポリープ（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^{117,119}。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¹¹⁷。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^{117,120-122}。

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）¹²³。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¹²⁴。

限局性直腸癌の管理

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¹²⁵。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¹²⁶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¹²⁶。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¹²⁷。

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¹²⁸。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¹²⁹⁻¹³¹。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に使用されるため、直腸癌の臨床的進行度が過小評価または過大評価された場合の影響は重大となりうる。

切除の適応となる直腸癌の患者には、完全な進行度分類の評価が必要であり、その評価には、同時性癌や大腸の他の病変を評価するための全大腸内視鏡検査と、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 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¹³²。

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。当委員会のコンセンサスでは、PET に

適応はない。PET/CT を施行する場合にも造影 CT は必要である。PET-CT の利用は、造影 CT の所見があいまいな場合と静注造影剤に対して強い禁忌がある場合の評価のみに限定すべきである。

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%）¹³³。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^{133,134}。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¹³³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¹³³。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¹³⁵。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¹³³。MRI の利点は、直腸間膜の筋膜を含めた直腸間膜の軟部組織構造を正確に描出することで、根治的手術前の CRM の予測に有用な情報が得られることである¹³⁴⁻¹³⁶。最近公表された MERCURY 試験の 5 年間の追跡結果では、高分解能 MRI により術前に CRM を正確に評価でき、高

リスク例と低リスク例を判別できることが示された¹³⁷。MRI で CRM 陰性と判定された患者では5年 OS 率が62.2%であったのに対して、MRI で CRM 陽性の患者では42.2%であった（HR、1.97；95%CI、1.27-3.04； $P<0.01$ ）。術前の MRI によって DFS（HR、1.65；95%CI、1.01-2.69； $P<0.05$ ）および局所再発（HR、3.50；95%CI、1.53-8.00； $P<0.05$ ）も予測された。ある専門家グループにより、MRI による標準化された直腸癌画像検査のコンセンサスガイドラインが作成されている¹³⁸。

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。

進行度の再評価/治療効果の判定

術前補助療法後の進行度の再評価は、外科的アプローチの計画を立てるために実施されるほか、選択された症例で追加の治療または切除を回避できるかどうかを判断する目的で実施されることが増えている。これらの疑問に答えるには、今後の試験や実施中の試験で得られる知見が有用となる（後述の「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」および「化学放射線療法を行わない術前化学療法」を参照のこと）。術前補助療法後の進行度の再評価には、MRI、CT および EUS が多く用いられるが、これらの検査法には、T 分類とリンパ節転移の診断精度に限界がある¹³⁹⁻¹⁴²。先進的な機能的 MRI（ダイナミック造影 MRI、拡散強調 MRI など）

では、微小循環、血管透過性、組織の細胞量を測定できるため、術前補助療法の効果判定と直腸癌の進行度の再評価に有用となる可能性がある^{141,143}。

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様々な外科的アプローチが用いられる^{144,145}。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]、TME と結腸肛門吻合術を伴う直腸切除術、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^{144,145}。

経肛門的切除

経肛門的切除は、進行度の低い cT1、N0 の選択された癌にのみ適応とされる。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¹⁴⁶。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^{128,147}。病理学的検査により、断端陽性、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^{148,149}、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¹⁴⁷。

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¹⁵⁰。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^{147,151}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¹⁵¹。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¹⁴⁷。1998～2010 年に遠隔転移のない浸潤性直腸癌と診断されて切除を受けた National Cancer Data Base の 164,000 例以上を対象とした最近の解析によると、T1 および T2 の両集団において局所切除後の方が経腹的切除と比較して切除断端陽性率が高かったことが明らかになった (T1 と T2 を併せて 95% vs 76%; $P<0.001$)¹⁵²。T1N0 の集団では、局所切除群における OS 率にも小幅ながら有意な低下が認められた。

したがって、T1N0 の直腸癌の局所切除では患者の選択を慎重に行うことが重要であり、前述のように T2 または高リスク因子を有す

ることが確認された患者では、その後の経腹的切除による切除標本を入念に検査することも重要である。

経腹的切除

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 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」として一括 (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^{128,145,153}。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¹⁵⁴。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¹⁵⁵。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、TME によって腫瘍の肛門側端から 4～5cm 肛門側までの 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、TME による 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括（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¹⁵⁶。

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^{157,158}。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（前述の「病理学」を参照のこと）^{74,76,85}。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⁷⁴。

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 OS が不良であった^{159,160}。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、欧州の 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¹⁵⁹。重要な点として、永久的な人工肛門を造設した患者とそれ以外の患者との間で生活の質の差はほとんどないようである^{161,162}。

腹腔鏡下切除

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^{163,164}。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¹⁶⁵。第 III 相試験である COLOR II 試験は、非劣性の検出に十分な数の限局性直腸癌患者が腹腔鏡手術と開腹手術にランダムに割り付けられた。最近報告された短期の副次エンドポイントの解析結果によると、腹腔鏡手術群では出血量が少なく、入院期間が短かったほか、腸管機能の回復も早かったが、手術に要した時間が長かった¹⁶⁶。切除の完全性、CRM 陽性患者の割合、合併症発生率、死亡率については、群間差はみられなかった。

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、CLASICC 試験および COREAN 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¹⁶³。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 OS 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 OS 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 OS には依然として有意差は認められなかった¹⁶⁷。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群と腹腔鏡下切除群にランダムに割り付けられ、短期の治療成績で腹腔鏡アプローチの有益性が認められた¹⁶⁸。主要エンドポイントの3年DFS率は、開腹切除群で72.5% (95%CI、65.0–78.6)、腹腔鏡下切除群で79.2% (95%CI、72.3–84.6)と差は認められなかった¹⁶⁹。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¹⁷⁰、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^{169,171-181}。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一貫して結論されている。さらに、直腸癌に対してLARを受けたNational Cancer Data Baseの18,000例以上から得られた結果の解析によると、開腹と腹腔鏡のアプローチ間で短期の腫瘍学的成績は同程度であることが明らかになった¹⁸²。全体としては、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] およびNCT00726622試験 [ACOSOG-Z6051]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 (RT) 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) も伴う^{84,183,184}。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^{84,185,186}。しかしながら、多施設レトロスペクティブ研究¹⁸⁷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、フルオロピリミジン系薬剤をベースとする化学療法と骨盤に対する放射線照射の同時併用 (化学放射線療法)、ならびに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周術期の骨盤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、可能性のある治療順序として、1) 術前の化学放射線療法に続いて術後の化学療法と、2) 化学療法後に化学放射線療法を施行してから切除という2つが推奨されている。化学放射線療法と化学療法を含む周術期治療の総期間は6ヵ月を超えてはならない。

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^{188,189}。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¹⁸⁸。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、OS は 2 群間で同等であった。その後に同試験の長期追跡の結果が発表された¹⁹⁰。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 ($P=0.048$)。DFS 率や遠隔転移の発生率と同様に、10 年 OS 率も両群で同程度であった (それぞれ 59.6% と 59.9%; $P=0.85$)。興味深いことに、T3N0 の直腸癌患者 4,724 例を対象とした SEER データベースの最近の解析では、切除後に放射線療法が施行された患者では、手術のみで放射線療法なしの場合と比較して、癌による死亡リスクが有意に低かったが (HR、0.69; 95%CI、0.58–0.82; $P<0.001$)、切除前に放射線療法を施行した場合との有意差は認められなかった (HR、0.86; 95%CI、0.72–1.04; $P=0.13$)¹⁹¹。

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^{188,189,192}。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^{188,189}、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^{193,194}。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^{188,195}。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¹⁸⁷。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^{186,196,197}。

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¹⁹⁸。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 OS 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% ; $P < 0.05$ ）¹⁹⁸。

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¹⁹⁹。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 PNI 率の有意な低下がみられた¹⁹⁹。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²⁰⁰。

これらの試験の結論は、4 件のランダム化比較試験を対象に含めた 2009 年の系統的レビューで裏づけられている²⁰¹。さらに、最近の 6 件のランダム化比較試験を対象とした Cochrane レビューでは、Stage III の局所進行直腸癌患者における術前放射線療法への化学療法の追加は、局所再発のリスクを低下させたものの、OS、30 日死亡率、括約筋温存、晩期毒性に対する効果はもたらさなかったことが明らかにされた²⁰²。同様に別の Cochrane レビューでは、Stage II および III の切除可能例にお

ける術前放射線療法への化学療法の追加は、病理学的奏効率を向上させ、局所制御率も改善したが、DFS または OS に対する効果はもたらさなかったことが明らかになった²⁰³。術前補助化学放射線療法と術前補助放射線療法を比較した 5 つのランダム化比較試験を対象とする最近の別のメタアナリシスでも、同様の結論が得られている¹⁸⁴。

RT と同時に施行される化学療法の種類に関して¹⁸⁶、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、OS 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）により裏づけられているが、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¹⁹⁷。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 OS と関連することが示された¹⁹⁶。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^{204,205}。ランダム化試験 NSABP R-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²⁰⁵。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 OS 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²⁰⁴。この試験ではさらに、カペシタビン群に 3 年 DFS 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²⁰⁴。これらの試験結果に基づき、本ガイドラインでは RT 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。

オキサリプラチンの追加：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%)²⁰⁶。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²⁰⁵。長期的に局所再発率や無増悪生存 (PFS) 率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 OS 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²⁰⁷。オキサリプラチンを使用した

治療群と対照群における ypCR 率はそれぞれ 19.2% と 13.9% ($P=0.09$) で同程度であった。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%、 $P=0.008$)、このことは 3 年時点での局所再発率、DFS 率、OS 率の改善につながらなかった。

ドイツの CAO/ARO/AIO-04 試験の最初の結果が公表されている²⁰⁸。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%、 $P=0.038$)²⁰⁸、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²⁰⁹。この試験の主要エンドポイントとされた DFS 率が最近公表され、小幅ではあるが有意な差が認められた²¹⁰。3 年 DFS 率は、オキサリプラチン群で 75.9% (95%CI、72.4%–79.5%)、対照群で 71.2% (95%CI、67.6%–74.9%) であった ($P=0.03$)。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。

これまでに得られている研究結果に基づき、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。

分子標的薬の追加：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²¹¹。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 エクソン 2/3 が野生型の患者に有意な OS 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。

第Ⅱ相多施設共同ランダム化試験である SAKK 41/07 試験では、KRAS が野生型の局所進行直腸癌患者を対象として、カペシタビンベースの術前化学放射線療法へのパニツムマブの追加が評価された²¹²。主要エンドポイントは病理学的評価でほぼ完全または完全奏効と判定された患者の割合とされ、パニツムマブ群で 53% (95%CI, 36%–69%)、対照群で 32% (95%CI, 16%–52%) という結果であった。パニツムマブの投与を受けた患者では、Grade 3 以上の毒性の発生率が高かった。

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^{213–215}。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ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イリノテカン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^{216–220}。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²¹⁸。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、忍容性が良好のようであった。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²¹⁹。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²²⁰。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。

最初に化学療法を施行することが有益となりうる点としては、微小転移の早期予防ないし根絶、病理学的完全奏効率の向上、回腸瘻造設を必要とする期間の最大限の短縮、切除の容易化、化学療法の忍容性および完遂率の改善などがある。このアプローチは、本ガイドラインの 2015 年版において許容可能な選択肢として追加された。

化学放射線療法を行わない術前化学療法

ある小規模な第Ⅱ相単一施設パイロット試験において、Stage II または III の直腸癌患者を対象として、FOLFOX/ベバシズマブによる導入化学療法を施行して、そこで安定または進行と判定された患者にのみ化学放射線療法を行った後、全例に対して切除手術を施行する治療法が検討された²²¹。32 例の被験者すべてで R0 が達成され、4 年 DFS 率は 84% (95% CI, 67%–94%) であった。Alliance for Clinical Trials in Oncology が現在実施している N1048/C81001/Z6092 PROSPECT 試験でも、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)²²²。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 5~12 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²²³⁻²²⁷ 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²²⁸。

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²²⁹。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²³⁰。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、OS 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^{126,231,232}。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²³³。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 OS 率の差は見られていない^{233,234}。

短期コース RT に関する試験 (Dutch TME 試験²³¹) の長期 (12 年) 追跡結果が最近報告された²³⁵。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%, $P=0.032$)²³⁵。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。

312 例を対象としたポーランドのランダム化試験では、短期コースの術前放射線療法と従来の長期コースの術前化学放射線療法が直接比較され、局所再発率と生存率に差のないことが示された²³⁶。同様に、オーストラリア/ニュージーランドの試験 (Trans-Tasman Radiation Oncology Group [TROG] 01.04 試験) では、326 人の患者が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され、局所再発率および OS 率に差がないことが明らかにされた²³⁷。TROG 01.04 試験の長期追跡結果が最近公表された²³⁸。3 年局所再発率と 5 年 OS 率に有意差が認められなかったうえ、晩期毒性発現率、遠隔再発率、無再発生存率にも有意な群間差は認められなかった。最後に、最近の試験において、待機手術前の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が比較された²³⁹。長期コース群では、腫瘍の縮小と進

行度の低下が短期コース群よりも大きかったが、R0 切除率と術後合併症の発現率に差は認められなかった。

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 OS 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²⁴⁰⁻²⁴⁶。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²⁴⁷。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 DFS 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 ($P=0.001$)、DFS 率は 31%対 64%であった ($P=0.007$)。同様に、CAO/ARO/AIO-94 試験では、病理学的に完全な退縮が得られた患者における遠隔転移の 10 年累積発生率と DFS 率はそれぞれ 10.5%と 89.5%であったのに対し、腫瘍の退縮が不十分であった患者ではそれぞれ 39.6%と 63%であった²⁴⁸。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²⁴⁴。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²⁴⁰。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²⁴⁹。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²⁵⁰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 OS 率と DFS 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²⁵¹。

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²⁵²。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、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DFS率と2年OS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。

別の研究では、5-FUをベースとした化学放射線療法後に49%の患者で臨床的な完全奏効が得られたことが報告され、これらの患者に対して可能な場合は再発巣の切除を施行した上で厳格なサーベイランスを実施したところ、5年無再発生存率が69%という結果が得られ、切除の施行後には94%まで上昇した²⁵³。

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²⁵⁴。さらに、最近の諸研究により、FDG-PET、MRI、CTのいずれでも病理性的完全奏効は正確に判定できないことが明らかにされており、手術によらないアプローチが適した患者の選択は複雑化している^{140,255,256}。その上、病理性的完全奏効例の一部には、依然としてリンパ節転移が認められる²⁵⁷。以上より当委員会は、限局性直腸癌のルーチンな管理について、このアプローチを支持していない。

補助化学療法

術前補助化学放射線療法/手術後のStage II/IIIの直腸癌患者では、手術時の病理性的評価の結果に関係なく、術前補助化学療法を受けていない全例に対して補助化学療法が推奨されるが、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²⁵⁸。EORTCの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²⁰⁰。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DFSに改善 (HR=0.87; 95%CI, 0.72-1.04; P=0.13)が認められている²⁰⁰。22921試験の長期追跡結果では、5-FUによる補助化学療法ではOSは改善されなかったことが確認され、DFSの差も過去の解析結果ほど明確ではなかった (HR, 0.91; 95%CI, 0.77-1.08; P=0.29)²⁵⁹。この試験の限界としては、補助化学療法を全コース受けた被験者が全体のわずか43%であったことがある。1975年から2011年3月までに遠隔転移のない直腸癌患者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OS率とDFS率が改善したと結論されている²⁶⁰。

他の試験では、補助療法におけるより新しい薬剤の使用が検討されている。第III相のECOG E3201試験では、Stage II/IIIの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²⁶¹。第II相非盲検試験であるADORE試験では、術前補助療法後に切除手術を受けた直腸癌患者321例が5-FU/LVまたはFOLFOXによる補助療法にランダムに割り付けられた²⁶²。3年DFS率はFOLFOX群の方が高く、各群で71.6%と62.9% (HR, 0.66; 95%CI, 0.43-0.99; P=0.047)であった。CAO/ARO/AIO-04試験では、術前および術後補助療法で5-FU

にオキサリプラチンを追加したところ、3年DFS率が改善したことが明らかにされた（75.9% vs 71.2% ; $P=0.03$ ）²¹⁰。

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²⁶³。その解析では、化学療法の4週間の遅れが14%のOS率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²⁶⁴。

直腸癌における補助療法の至適治療期間は依然として不明である^{265,266}。MOSAIC試験では、Stage II/IIIの結腸癌患者に6ヵ月にわたるFOLFOXによる補助療法が施行された²⁶⁷。直腸癌に対して術前化学放射線療法を施行する場合には、補助療法ではより短期コース（4ヵ月）のFOLFOXが正当化される。

NCCN大腸癌データベースの最近の解析結果によると、術前補助化学放射線療法を受けたStage II/IIIの直腸癌患者2,073例のうち、203例（9.8%）が本ガイドラインで推奨されている補助化学療法を受けていなかった²⁶⁸。多変量解析によると、患者が補助化学療法を受けないことに関連する因子として、病理学的完全奏効、感染、回腸瘻造設/結腸瘻造設の閉鎖不能、年齢、全身状態（PS）不良、ならびにMedicaid受給または貧困が同定された。SEERデータベースから得られた結果によると、一般集団ではこの状況で補助療法を受ける患者の割合がさらに少ない（61.5%）ことが示された²⁶⁹。補助療法を受ける見込みの低下に関連する因子は、組織学的進行度、年齢および術後の再入院であった。

Stage II/IIIの直腸癌患者における補助療法に関しては決定的なデータが欠けているものの、当委員会はFOLFOXまたはCapeOxを望ましい選択肢として推奨する。この状況では、FLOX、5-FU/ロイコボリンまたは

カペシタビンも使用可能である。5-FU またはカペシタビンによる術前補助療法で反応が得られた患者では、5-FU およびカペシタビンが特に適切である可能性が考えられる。

ロイコボリンの不足

米国では最近までロイコボリンが不足していた。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²⁷⁰。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²⁷¹。また、Mayo Clinic およびNCCTGでも、進行大腸癌の治療で5-FUの急速静注と併用して高用量（200mg/m²）または低用量（20mg/m²）の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²⁷²。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^{148,149}。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^{128,273,274}。

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²⁷⁵、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 ヶ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。

T3-4 病変、リンパ節転移、局所的に切除不能な病変または医学的に手術不能な病変を有する患者に対する推奨

臨床的に切除可能な T3-4 かつ N0、T に関係なく N1-2、局所的に切除不能または医学的に手術不能のいずれかに該当する患者では、治療の流れとして次の 2 つの選択肢がある。すなわち、1) 化学放射線療法に続いて可能であれば切除手術を行った後に化学療法を施行するか、2) 化学療法に続いて化学放射線療法を行った後、可能であれば切除手術を施行するというものである。どちらの場合であれ、化学放射線療法では持続静注 5-FU/RT とカペシタビン/RT が望ましい選択肢である（どちらもカテゴリー 1）。別の化学放射線療法レジメンは 5-FU 急速静注/LV/RT である。望ましい化学療法レジメンは、術前と術後のいずれかにかかわらず、FOLFOX または CapeOx であり、別の選択肢は 5-FU/ロイコボリンおよびカペシタビンである。さらに、術後であれば、FLOX も検討可能である。

明らかな禁忌がない限り、術前療法に続いて手術を考慮すべきである。当委員会は、臨床効果が乏しいことは必ずしも切除不能を意味するものではなく、通常は外科切除による評価が適切であると助言している。経腹的切除は術前補助療法の完了から 5~12 週間後に施行すべきである。当委員会はまた、化学療法および化学放射線療法を含む周術期化学療法の期間は約 6 ヶ月間とすることを推奨している。一次治療後に切除の禁忌がある患者では、切除不能例に対する全身レジメンによる治療を行うべきである（www.NCCN.org で入手可能な NCCN 結腸癌ガイドラインの考察の「切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法」を参照のこと）。この状況では FOLFOXIRI は推奨されない。

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 カ月の術後化学療法「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。

切除不能例では 54Gy を超える線量が必要になることがあり、小腸に対する線量は 45Gy までに制限すべきである。術中放射線療法(IORT)²⁷⁶⁻²⁸⁰ 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、限局した領域への 10~20Gy 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。

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²⁸¹⁻²⁸³、そのうちの 80~90%では切除不能な肝転移巣が認められる^{282,284-287}。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²⁸⁸。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^{287,289}。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($P=0.016$)²⁹⁰。

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²⁹¹。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²⁸⁶。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^{282,292}。肝外転移の存在や 4 カ所以上での腫瘍の存在、12 カ月未満の無病期間など、特定の臨床病理学的因子について、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^{289,293-297}。

大腸癌転移の外科的管理

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^{282,298}。複数の報告により、肝転移切除術を受けた患者の 5 年 DFS 率が約 20%であったことが示されており^{294,297}、最近のメタアナリシスでは、5 年生存率の中央値が 38%と報告された²⁹⁹。さらに、複数のレトロスペクティブ解析とメタアナリシスにより、肝転移が孤発性の患者では、切除後の 5 年 OS 率が 71%と高いことも示されている³⁰⁰⁻³⁰²。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³⁰³（「**切除可能性の判定**」でさらに考察している）。

大腸癌の転移巣はときに肺に発生することがある²⁸¹。大腸癌の肝転移について考察した治療推奨事項の大部分は、大腸癌の肺転移の治療にも適用される^{304,305}。高度に厳選された症例では、切除可能な肺および肝転移の合併切除が施行されている³⁰⁶⁻³⁰⁹。

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^{310,311}。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³⁰⁹。同様に最近の系統的レビューでも、慎重に選択された患者では、このアプローチが有益となる可能性がある³¹²と結論された。

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³¹³⁻³¹⁶。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PFS率は22%であった³¹³。合計で7,200例を超える27件の試験を対象とした最近のメタアナリシスによると、無病状態の持続期間が長かった患者、再発巣が単発性、小径または単葉性である患者、および肝外病変が認められない患者では、再度の肝切除による有益性が大きくなることが明らかになった³¹⁷。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^{318,319}。

直腸癌の原発巣が切除可能で同時性転移巣も切除可能な患者では、後述の「**切除可能な同時性転移の治療に関する推奨**」で考察しているように、二期的または同時切除により治療可能である。切除不能な転移巣と急性閉塞を引き起こしていない無処置の原発巣を有する患者に対して、原発巣の緩和的切除が適応となることはまれであり、好ましい初回治療は全身化学療法である（下記の「**切除不能な同時性転移の治療に関する推奨**」で詳細に考察している）³²⁰。

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^{321,322}。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^{286,323}。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^{286,324}。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²⁸⁶。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²⁹⁸。HAI 療法に対する制限として、胆管毒性の可能性²⁸⁶ 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。

動脈を標的とした塞栓療法

経動脈的化学塞栓術（TACE）では、肝動脈にカテーテルを挿入して、局所的に注入した化学療法薬によって血管を閉塞させる³²²。HAI によってイリノテカン含有薬剤溶出性ビーズ（DEBIRI）を送達した最近のランダム化試験において、OSの改善が報告されている（22ヵ月 vs 15ヵ月； $P=0.031$ ）³²⁵。最近のメタアナリシスでは、5件の観察研究と1件のランダム化試験が特定され、切除不能な肝転移巣を有す

る大腸癌患者に対してDEBIRIは安全かつ有効のようであるが、更なる試験が必要であると結論された³²⁶。

ドキシソルビン溶出性ビーズも研究されており、その有効性を裏づける最も強力なデータは、肝細胞癌を対象とした数件の第II相試験から得られている³²⁷⁻³³²。最近の系統的レビューでは、臨床試験の枠内で実施する場合を除いて、大腸癌の肝転移に対してTACEを推奨するに足る十分なデータは得られていないと結論されている³³³。当委員会は、大腸癌肝転移の治療法としての動脈を標的とする塞栓療法はカテゴリー3の推奨としている。

肝転移巣を標的とした放射線療法

肝転移巣を標的とした放射線療法としては、マイクロスフィアを用いた肝動脈放射線塞栓療法³³⁴⁻³⁴²と原体（定位）照射法による外照射療法（EBRT）³⁴³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ヵ月 vs 4.5ヵ月； $P=0.03$ ）³⁴⁴。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ヵ月 vs 5.5ヵ月； $P=0.003$ ）。多施設共同第II相試験で実施されたイットリウム90ガラス放射線塞栓療法による肝転移巣の治療では、標準療法に抵抗性を示した原発巣を有する大腸癌患者において、PSF中央値で2.9ヵ月という成績が得られた³⁴⁵。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^{346,347}。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³⁴⁸、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EBRT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)^{285,349-351}のほか、コンピュータ処理画像を用いて放射線を腫瘍部位に集中させ、正常組織への毒性を抑えることが可能なIMRTなどがある³⁵²⁻³⁵⁵。

腫瘍アブレーション

切除可能な転移巣に対する局所治療としては、切除が標準的なアプローチであるが、併存疾患または転移巣の位置、あるいは切除後の予定残肝容積が不十分のために切除を受けられない一部の患者は、腫瘍アブレーション療法の候補となりうる³⁵⁶。アブレーションの手法としては、ラジオ波焼灼術(RFA)、マイクロ波焼灼術、凍結療法、経皮的エタノール注入法、電気凝固法などがある。これらの手法に関するデータは極めて限られている³⁵⁷⁻³⁶³。

多くのレトロスペクティブ研究で、肝または肺転移の治療におけるRFAと切除が比較されている^{301,363-366}。これらの研究のほとんどで、RFAは局所再発率と5年OS率において切除より劣ることが示されている^{356,367}。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³⁶⁵。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³⁶³。ASCOの委員会は、この領域には更なる研究を進めるべき切迫したニーズがあると結論している。2012年に実施されたCochrane Databaseの系統的レビューでも、また別のメタアナリシスでも同様の結論が示されている^{359,362}。

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³⁶⁸。OSの差は認められなかったものの、RFA追加群において3年PFS率の改善が認められた(27.6% vs 10.6%; HR=0.63; 95%CI 0.42-0.95; P=0.025)。

当委員会は、アブレーション療法を完全切除が可能な患者における切除の代用とみなしていない。加えて、切除またはアブレーション療法(単独または切除との併用)は、局所療法を完全に受け入れられる患者にのみ行うべきである。目標が既知のすべての病巣の完全な切除/アブレーションとならない手術、アブレーション療法あるいは両者の併用は推奨されない。

腹膜播種

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³⁶⁹。腹膜転移を来した患者では、腹膜転移のない患者と比べてPFSとOSが短くなるのが一般的である³⁶⁹。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遠隔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³⁷⁰。当委員会は、結腸または直腸にステントが留置された患者にベバシズマブを使用すると、腸管穿孔のリスクが高まる可能性があるかと警告している^{371,372}。

いくつかの手術症例の集積研究とレトロスペクティブ解析において、腹腔内以外には転移巣のない腹膜播種の治療における腫瘍減量手術（すなわち腹膜剥離手術）と術中腹腔内温熱化学療法（HIPEC）の役割が検討されている³⁷³⁻³⁸⁰。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³⁸¹は 105 人の患者を標準治療群（5-FU/LV 単独または 5-FU/LV+緩和的手術）と積極的な腫瘍減量手術およびマイトマイシン C による HIPEC を受ける群にランダム化し、術後には 47 人中 33 人に 5-FU/LV が投与された。OS は標準治療群の 12.6 カ月に対して、HIPEC 群では 22.3 カ月であった（ $P=0.032$ ）。しかしながら、治療に関連した合併症の発現率が高く、HIPEC 群での死亡率は 8%であり、その大半は腸管穿孔に関連するものであった。さらに、追跡結果が示しているように、この治療法では長期生存率の改善は得られなかったようである³⁸²。ここで重要な点として、この試験はオキサリプラチン、イリノテカン、分子標的薬のいずれも使用せずに実施された。これらの薬剤が使用されていたなら、OS の差ははるかに小さかった可能性がある（すなわち、対照群の転帰が大幅に改善されていたであろうと）主張する専門家も存在する³⁸³。

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³⁸³。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^{373,384,385}。あるレトロスペクティブな多施設コホート研究では、HIPEC または腫瘍減量手術と術後早期の腹腔内化学療法による治療を施行した場合の OS の中央値について、大腸起源の腹膜播種患者で 30 カ月、虫垂起源の腹膜播種患者で 77 カ月であったと報告されている³⁸⁵。虫垂粘液癌を起源とする腹膜偽粘液腫の患者における OS の中央値は、発表時点で未達であった。最近実施されたレトロスペクティブな国際症例登録研究では、腫瘍減量手術と HIPEC による治療を受けた虫垂粘液癌起源の腹膜偽粘液

腫の患者について、10 年および 15 年生存率がそれぞれ 63%と 59%と報告されている³⁸⁶。この研究では、HIPEC による OS の改善は認められなかったが、腫瘍減量が完全であった患者では改善が認められた。そのため、腹膜偽粘液腫の患者に対する至適な治療法は、依然として不明である³⁸⁷。

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³⁸⁸。またレトロスペクティブコホート研究の結果からも、熱がこの治療法の成績に影響を及ぼしていない可能性が示唆されている³⁷⁴。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³⁸⁰。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^{377,383}）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³⁸⁹⁻³⁹²。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³⁹³。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³⁹⁴。これまでに不完全切除や腫瘍減量手術（R1/R2切除）が有益であることは示されていないため、既知のすべての腫瘍の完全摘出（R0切除）が現実的に可能でない限り、切除を実施すべきではない^{283,389}。

遠隔転移巣を有する大腸癌患者の切除可能性判定における PET/CT の役割については、後述の「異時性転移の治療に関する推奨」で考察する。

切除可能な状態への移行

遠隔転移巣を有する大腸癌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³⁵⁶。

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用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³⁹⁵⁻³⁹⁹。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³⁹¹。無増悪期間中央値は 14.3 ヶ月であり、これらの患者の全員が追跡期間中央値 19 ヶ月の時点で生存していた。NCCTG により実施された第 II 相研究²⁸⁴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 ヶ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²⁹³。この 138 人の患者の 5 年 DFS 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⁴⁰⁰。この集団におけるOS中央値は、42.4ヵ月であった。

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^{401,402}。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⁴⁰¹では6% vs 15%($P=0.033$)、Gastrointestinal Committee of the Hellenic Oncology Research Group(HORG)試験⁴⁰²では4% vs 10%($P=0.08$)であった。GONO試験の追跡研究では、5年生存率はFOLFOXIRI群で高く(15% vs 8%)、OSの中央値は23.4 vs 16.7ヵ月($P=0.026$)であった⁴⁰³。

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^{404,405}。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⁴⁰⁴。レトロスペクティブ解析の結果、両治療群を合わせてKRAS遺伝子のエクソン2が野生型の患者では、セツキシマブの追加により化学療法後の切除可能性が32%から60%に増加したことが明らかにされた($P<0.0001$)。最近実施された別のランダム化比較試験では、切除不能な肝転移巣を有する大腸癌患者を対象として化学療法(mFOLFOX6またはFOLFIRI)+セツキシマブの併用と化学療法単独が比較された⁴⁰⁶。主要エンドポイントは、集学的チームによる評価に基づく切除可能な状態への移行率とされた。評価の結果、セツキシマブ併用群では70例中20例(29%)、対照群では68例中9例(13%)が根治的な肝切除に適格と判定された。R0切除率は、セツキシマブ併用群で25.7%、対照群で7.4%

であった($P<0.01$)。さらに、両群とも手術により切除不能例と比較して生存期間が延長し、またセツキシマブ併用群の方が生存期間が長かった(セツキシマブ併用群で46.4 vs 25.7ヵ月; $P=0.007$ 、対照群で36.0 vs 19.6ヵ月; $P=0.016$)。4件のランダム化比較試験を対象とした最近のメタアナリシスでは、腫瘍のKRASエクソン2が野生型である患者においては、化学療法にセツキシマブまたはパニツムマブを追加することで奏効率、R0切除率(11%から18%;RR 1.59; $P=0.04$)、PFSを有意に改善できるが、OSの改善は得られないと結論された⁴⁰⁷。

腫瘍の縮小により切除可能な状態に移行可能と考えられる切除不能転移巣を有する大腸癌患者におけるベバシズマブの役割についても検討がなされている。そのデータは、ベバシズマブによりイリノテカンベースとしたレジメンの奏効率がわずかに改善することを示唆していると考えられる⁴⁰⁸。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⁴⁰⁹。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^{399,410-412}。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³⁹⁵。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⁴¹³。それらの統合解析では、化学療法の有益性が PFS（統合 HR=0.75；CI 0.62-0.91； $P=0.003$ ）と DFS（統合 HR=0.71；CI 0.58-0.88； $P=0.001$ ）で示されたが、OS（統合 HR=0.74；CI 0.53-1.05； $P=0.088$ ）では示さなかった。

術前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が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 EORTC 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 PFS 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⁴¹⁴。術前 FOLFOX 後の部分奏効（PR）率は 40%で、手術死亡率は両治療群で 1%未満であった。しかしながら、おそらくは二次治療が手術単独群の 77%、化学療法群の 59%で施行されたことから、両群間で OS 率の差は認められなかった⁴¹⁵。

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^{416,417}。

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^{286,418,419}。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

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^{419,420}。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³⁹⁵。

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³⁹⁵⁻³⁹⁹。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 ヶ月までに限定し、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遠隔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ている間に大手術を受けた群の方が、化学療法単独を受けている間に大手術を受けた群よりも高かったことが示された（それぞれ、13% vs 3.4% ; $P=0.28$ ）⁴²¹。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⁴²²）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⁴²³。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⁴²⁴。

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⁴²⁵。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⁴²⁶。

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、NRAS および BRAF の役割

EGFR は、大腸腫瘍の 49%～82% で過剰発現していることが報告されている⁴²⁷⁻⁴³⁰。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関連しないことが示された⁴³¹。パニツムマブについても同様の結論が得られている⁴³²。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^{431,433}。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^{431,433,434}。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。

多くの文献で、これらの KRAS エクソン 2 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いる⁴³⁵⁻⁴⁴⁴。より最近のエビデンスによると、KRAS のエクソン 2 以外の突然変異と NRAS の突然変異についても、セツキシマブおよびパニツムマブの無効を予測する因子であることが示されている（以下の「NRAS および他の KRAS 変異」を参照）^{445,446}。そのため、当委員会は、すべての切除不能大腸癌における腫瘍組織（原発巣または転移巣のいずれか）の KRAS/NRAS 遺伝子型の検査を強く推奨している。KRAS または NRAS 変異を有することが分かっている患者は、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を単独でも他の抗がん剤との併用でも受けるべきではないが、これは実質的に利益が得られる可能性がなく、毒性への曝露と費用が正当化できないからである。ガイドライン全体を通して、セツキシマブまたはパニツムマブに関する NCCN の推奨は、KRAS/NRAS 遺伝子が野生型の患者に対してのみ適用されることに留意すべきである。腫瘍の KRAS/NRAS 遺伝子が野生型である患者には BRAF のジェノタイ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 薬の使用に関する意思決定に必ずしも必要というわけではない（後述の「BRAF V600E 変異」を参照）。

当委員会は、切除不能大腸癌のすべての患者を対象として、Stage IV の診断時に腫瘍組織（原発巣と転移巣のいずれか）で RAS（KRAS エクソン 2

およびエクソン 2 以外；*NRAS*）および *BRAF* のジェノタイピングを行うことを強く推奨している。現時点で *KRAS/NRAS* 検査の推奨は、一次治療の設定におけるレジメン選択のために意図されているのではない。むしろ *KRAS/NRAS* の状態を早期に確認することは連続性のある治療を計画することにおいて適切と考えられており、これにより時間の影響を受けずに情報が入手でき、*KRAS/NRAS* 変異が認められる場合、他の治療法の選択肢がまだ存在するときに、患者と医療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、こうした比較的早いステージの大腸癌では *KRAS/NRAS* 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^{447,448}。このため、*KRAS/NRAS* 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/NRAS* 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。

当委員会は、*KRAS*、*NRAS* および *BRAF* の遺伝子検査は、1988 年の臨床検査施設改善法（CLIA-88）に基づき、高度に複雑な分子病理学的検査を実施する資格を受けた検査所でのみ実施すべきとしている⁴⁴⁹。具体的に推奨される検査方法は存在しない⁴⁵⁰。

KRAS* エクソン 2 の突然変異：KRAS* 遺伝子のコード領域エクソン 2 のコドン 12 および 13 に突然変異が認められる大腸癌は、全体の約 40% を占める^{435,451}。De Roock らが最近実施したレトロスペクティブ研究⁴⁵²により、コドン 13 の変異（G13D）があっても必ずしも EGFR 阻害に対する無効が予測されるわけではない可能性が浮上してきた。最近の別のレトロスペクティブ研究でも同様の結果が得られた⁴⁵³。しかしな

がら、De Roock らの論文⁴⁵²にも記載されているように、これらの知見は単に仮説から得られたもので、*KRAS* 変異 G13D を有する患者において実際に抗 EGFR 療法が有益となるかどうかを確認するには、プロスペクティブ研究を実施する必要がある。現時点では、G13D 陽性の患者に対する抗 EGFR 薬の使用は研究的な治療であり、ルーチンの使用は勧められない。

***NRAS* および他の *KRAS* 変異：**PRIME 試験から *KRAS* エクソン 2 の変異を認めない患者 641 例の 17%が *KRAS* のエクソン 3 および 4 または *NRAS* のエクソン 2、3、4 に変異を有することが最近報告された。事前に規定されたレトロスペクティブなサブセット解析によると、*KRAS* または *NRAS* 変異を有する患者がパニツムマブ＋FOLFOX による治療を受けた場合には、FOLFOX 単独で治療を受けた患者と比較して、PFS（HR、1.31；95%CI、1.07-1.60； $P=0.008$ ）および OS（HR、1.21；95%CI、1.01-1.45； $P=0.04$ ）が低くなることが明らかになった⁴⁴⁵。これらの結果は、*KRAS* または *NRAS* 変異を有する患者ではパニツムマブは有益ではなく、むしろ有害な影響を及ぼす可能性もあることを示している。

FIRE-3 試験の更新解析が最近公表された⁴⁵⁴。すべての *RAS*（*KRAS/NRAS*）変異を考慮に入れた場合、腫瘍に *RAS* 変異が認められる患者では、FOLFIRI＋セツキシマブの方が FOLFIRI＋ベバシズマブより PFS が有意に不良であった（6.1 vs 12.2 ヲ月； $P=0.004$ ）。一方で、*KRAS/NRAS* が野生型の患者では、両レジメン間に PFS の差は認められなかった（10.4 vs 10.2 ヲ月； $P=0.54$ ）。この結果は、*KRAS* または *NRAS* に変異がある患者にはセツキシマブが有害な影響を及ぼす可能性が高いことを示している。

パニツムマブについて FDA が承認する適応が最近変更され、*KRAS* または *NRAS* 変異陽性の患者に対するオキサリプラチンをベースとする化学療法との併用はパニツムマブの適応から除外された⁴⁵⁵。NCCN 結腸癌/

直腸癌委員会は、Stage IV の診断時にエクソン 2 以外の *KRAS* 変異および *NRAS* 変異の状態を確定するべきと考えている。*KRAS* 変異（エクソン 2 またはエクソン 2 以外）または *NRAS* 変異が確認された患者には、セツキシマブまたはパニツムマブによる治療を施行すべきではない。

BRAF V600E 変異: 特定の *KRAS/NRAS* 変異の存在は EGFR 阻害剤が無効となることを意味するが、*KRAS/NRAS* が野生型であっても EGFR 阻害剤が無効となる症例も多い。そのため、セツキシマブまたはパニツムマブの効果を予測する別のバイオマーカーとして *KRAS/NRAS* の下流因子を検討する研究が実施されている。約 5~9% の大腸癌に *BRAF* 遺伝子の特定の変異 (V600E) が認められる^{456,457}。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^{456,458}。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⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹、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^{462,463}。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されている⁴⁵⁸。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レトロスペクティブなエビデンスから示唆されている⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁶。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 ($P=0.0012$)⁴⁶⁷。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⁴⁶⁸。

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^{451,458,463,469-471}。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 MSI 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 OS の予後因子となることが示された (HR=2.2 ; 95%CI 1.4-3.4 ; $P=0.0003$)⁴⁵¹。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⁴⁶³。また AGITG 試験では、*BRAF* 変異の状態が OS の予測因子となった (HR=0.49 ; CI 0.33-0.73 ; $P=0.001$)⁴⁶⁹。COIN 試験での *BRAF* 変異陽性患者の OS が 8.8 カ月であったのに対し、*KRAS* エクソン 2 に変異を有する患者では 14.4 カ月、*KRAS* エクソン 2 が野生型の患者では 20.1 カ月であった⁴⁵⁸。21 件の試験を併合した計 9,885 例を対象とする最近の系統的レビューとメタアナリシスの結果から、*BRAF* 変異が特定の高リスクの臨床病理学的特徴を伴う可能性が示唆されている⁴⁷²。特に、*BRAF* 変異と右側の腫瘍部位 (OR、5.22 ; 95%CI、3.80-7.17 ; $P<0.001$)、T4 腫

瘍 (OR、1.76 ; 95%CI、1.16-2.66 ; $P=0.007$) および低分化 (OR、3.82 ; 95%CI、2.71-5.36 ; $P<0.001$) との間に関連性が認められた。

当委員会は、Stage IV 症例には診断時点での腫瘍組織 (原発巣と転移巣のいずれか⁴⁷³) の *BRAF* ジェノタイピングを推奨している。*BRAF* V600E 変異の検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織で実施可能で、通常は PCR 増幅と直接 DNA 配列解析が用いられる。この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。

周術期のセツキシマブおよびパニツムマブに関する推奨：セツキシマブおよびパニツムマブは、同時性転移を有する切除可能な大腸癌で *RAS* が野生型の患者に対する術前補助療法として、FOLFIRI または FOLFOX との併用で使用される。しかし、New EPOC 試験はプロトコルで規定された無益性の判定基準に該当したため、早期に中止となったが、転移巣を有する患者の周術期では、セツキシマブと化学療法の併用は有益でないことが明らかになった (85%を超える患者が FOLFOX または CapeOx による治療を受け、オキサリプラチンの前治療歴がある患者は FOLFIRI による治療を受けた)⁴⁷⁴。実際、観察されたイベントは予測の半数未満となり、PFS はセツキシマブ群で有意に短かった (14.8 vs 24.2 カ月 ; HR、1.50 ; 95%CI、1.00-2.25 ; $P<0.048$)。そのため当委員会は、これらのデータはセツキシマブの使用を禁止するには十分でないものの、周術期の使用は患者に害を及ぼす可能性があることを警告している。このように、腫瘍が切除可能な患者と切除不能であるが切除可能な状態に移行できると考えられる患者には、FOLFOX+セツキシマブは慎重に用いるよう当委員会は指摘している。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する化学療法

全身転移を来した大腸癌患者の現在の管理では、以下の様々な有効な薬剤が併用または単剤で使用されている：5-FU/LV、カペシタビン；イリノテカン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パ

ニツムマブ、アフリベルセプトおよびレゴラフェニブ。治療法は、治療の目的、前治療の種類と時期、および個々の薬剤の異なる毒性プロファイルを考慮して選択する。ガイドラインに掲載される特定の化学療法レジメンは、それらが一次治療あるいは初回、2 回目または 3 回目の増悪後の治療のいずれに該当するかに応じて示されるが、これらの推奨は連続した治療を表していること、および治療の各ラインははっきりと区別されているわけではなくむしろ不明瞭であることを、明確にしておくことが重要である。

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。全身治療に対する様々な選択肢の詳細な考察については、NCCN 結腸癌ガイドライン (www.NCCN.org で入手可能) の「切除不能進行例または遠隔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/NRAS* 遺伝子変異検査を推奨している。*KRAS/NRAS* 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「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*、*NRAS* 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、術前補助療法の終了後に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 (後で考察する選択肢)⁴⁷⁵⁻⁴⁸²。かつての二期的アプローチでは、原発腫瘍が通常先に切除されていた。しかし現在では、原発腫瘍の切除前に肝切除を施行するアプローチが十分に受け入れられている。さらに、まず化学療法を施行して肝転移巣を切除してから原発腫瘍を切除す

る方法も、一部の患者で有効なアプローチとなる可能性があるが、これには更なる研究が必要である⁴⁸³⁻⁴⁸⁵。

切除可能な同時性転移という状況では、許容可能な治療順序がいくつかある。その選択肢は、以下で詳細に記載しているように、1) 多剤併用化学療法、切除および任意の化学放射線療法、2) 多剤併用化学療法、化学放射線療法、切除および任意の補助併用化学療法、ならびに、3) 化学放射線療法、切除、その後の進行例に対しては有効な化学療法（カテゴリー2B）である。他の状況と同じように、周術期全体での化学療法および化学放射線療法の期間は6ヵ月を超えてはならない。

手術の前に2〜3ヵ月の併用化学療法（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またはセツキシマブ〔KRAS/NRAS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）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。切除前に化学放射線療法を受けた患者では、術前のものと同じ補助化学療法を検討することができる。

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5〜12週間後に施行すべきである。

当委員会は、本ガイドラインの2014年版において、最初の治療の選択肢から手術を削除したが、これは大多数の患者が術前療法を受けるべきであると考えたためである。一方で当委員会は、一部の患者には化学療法または放射線療法が適切でない場合があることを認識しており、そのような症例では臨床的に判断すべきである。

切除不能な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⁴⁸⁶、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OSとPFSの両方をいくらか改善できる可能性があることが示唆されている⁴⁸⁷。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^{488,489}。しかし、多施設共同第II相試験であるNSABP C-10試験では、mFOLFOX6とベバシズマブの投与を受けた無症候性の原発性結腸癌と切除不能な転移巣を有する患者は原発巣に対する手術を受けずに許容可能な病状で経

過していたことが明らかにされた⁴⁹⁰。OS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³²⁰、原発巣切除は全身化学療法の開始を遅らせる。実際に、最近の系統的レビューでは、原発巣を切除しても合併症の減少やOSの改善にはつながらないと結論づけられた⁴⁹¹。しかしながら、他の系統的レビューでは、強固なデータではないものの、原発腫瘍の切除によって生存期間を延長できる可能性がある⁴⁹²と結論されている。別の系統的レビューとメタアナリシスでは、この状況で開腹下と腹腔鏡下の緩和的結腸切除術を比較した5件の試験が同定された⁴⁹³。腹腔鏡下アプローチについて、入院期間の短縮($P < 0.001$)、術後合併症の減少($P = 0.01$)および推定出血量の減少($P < 0.01$)が認められた。

全体的に見て、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³²⁰。

無処置の原発病変があることはベバシズマブ使用の禁忌ではない。ベバシズマブを用いることによる消化管穿孔のリスクは原発巣の切除によって減少しない。なぜなら、一般的には大腸穿孔、特に原発病変の穿孔はまれである(www.NCCN.orgで入手可能なNCCN結腸癌ガイドラインの考察の「切除不能進行例または遠隔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^{494,495}。切除可能な異時性転移巣を有する患者を対象とした最近のランダム化臨床試験では、治癒可能と考えられる症例の精査におけるPET/CTの役割が評価された⁴⁹⁶。生存期間に対するPET/CTの影響は認められなかったが、PET/CTの施行後に8%の患者で外科的な管理方針が変更された。例えば、2.7%の患者では、新たな転移巣(骨、腹膜/大網、腹部リンパ節)が発見されたために切除が回避された。また、1.5%の患者ではより広範な肝切除が施行され、3.4%の患者では新たな追加の臓器手術が施行された。一方でPET/CT群の別の8.4%の患者では、偽陽性の結果が得られ、その多くが生検または追加の画像検査を受けた。

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/NRAS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/NRAS遺伝子が野生型の患者にはBRAFのジェノタイピングを考慮してもよいが、この検査は現時点では任意の選択肢であり、抗EGFR薬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「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、NRASおよびBRAFの役割」を参照)。肝胆道転移および肺転移の切除経験を積んだ外科医による先行評価を含めて、集学的治療チームのメンバー間での緊密なコミュニケーションが推奨される。

異時性転移巣の管理は、患者の化学療法歴の評価を含めること、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）であり、治療歴に基づいてレジメンを選択する。化学療法歴のない患者では、FOLFOX または CapeOx が望ましく、FLOX、カペシタビンおよび 5-FU/LV が他の選択肢となる。異時性転移において周術期化学療法が推奨されない症例も存在する。特に、過去に化学療法と先行手術の治療歴がある患者には、経過観察も選択可能であり、切除不能進行例に対して有効なレジメンの化学療法を選択してもよい。以前にオキサリプラチンベースの化学療法を受けた患者では、経過観察が望ましい。さらに、術前補助療法の施行中に病勢進行を来した患者では、経過観察が適切な選択肢となる。

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べきである（www.NCCN.org で入手可能な 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ヵ月毎に 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⁴⁹⁷。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⁴⁹⁸。OS も臨床的に明らかに重要であるが、多数の患者と長期の追跡が必要となるため、あまり採用されていない⁴⁹⁸。代理エンドポイントとして PFS がよく用いられるが、OS との相関性は良くみても一貫せず、二次以降の治療では特にその傾向が強い^{498,499}。GROUP Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD) は最近、PFS をエンドポイントに採用している試験に臨床試験デザインの特定の側面を組み込むことを提案した⁵⁰⁰。

3 件のランダム化比較試験の個々の患者データを統合した最近の研究において、二次以降の治療法を考慮に入れたエンドポイントの検討が行われた。具体的には、有効であった各治療での PFS 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⁴⁹⁹。この研究では、PFS と OS の間よりもこれらのエンドポイントと OS との間により高い相関性が認められた。別の代替エンドポイントである腫瘍増殖までの期間も OS の予測因子として提唱されている⁵⁰¹。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。

治療後のサバイランス

治療切除後の大腸癌患者の治療後サバイランスは、起こりうる治療の合併症を評価する、治療目的の切除の可能性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。本ガイドラインの 2015 年版では、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を削除したが、これは、孤立性の局所再発はまれにしか認められず、そうした再発例が治癒に至ることもまれなためである。

Stage II および/または Stage III で治療を受けた患者に対するより密度の高いフォローアップの有効性が、やや古い数件の研究⁵⁰²⁻⁵⁰⁴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⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷。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⁵⁰⁸。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¹⁸⁶。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⁵⁰⁹。切除を受けた Stage I~III の患者 1,202 例を対象とした最近のランダム化比較試験の結果によると、高頻度のサーベイランス画像検査または CEA によるスクリーニングでは、症状が現れた場合にのみ検査を行う最低限フォローアップ群と比較して、治癒目的の外科的治療の施行率が上昇したが、CEA と CT を併用する利点は認められなかった（最低限フォローアップ群で 2.3%、CEA 群で 6.7%、CT 群で 8%、CEA+CT 併用群で

6.6%）⁵¹⁰。この研究では、最低限のフォローアップと比較して、CEA、CT またはその両方による定期的なモニタリングに死亡率に対する効果は認められなかった（死亡率は 18.2% vs 15.9%で差は 2.3%；95%CI、-2.6-7.1%）。著者らは、いかなるサーベイランス戦略でも、症状に基づくアプローチを大きく上回る生存期間延長が得られる可能性は低いと結論された⁵¹⁰。明らかに、治癒が期待できる大腸癌手術後の患者をフォローアップするための最適な戦略の選択については、依然として見解が分かれており、当委員会の推奨は主にコンセンサスに基づくものである。当委員会は、転移巣の外科的切除により治癒が期待できる患者を同定する手段としてサーベイランスを支持している。

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 ヶ月毎の現病歴と診察を 2 年間、その後は 6 ヶ月毎に計 5 年間；CEA 検査をベースライン時および 3~6 ヶ月毎に 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 ヶ月毎に計 5 年間^{505,511,512}。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 ヶ月経過時）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⁵¹³。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⁵¹³。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⁵¹⁴、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⁵¹³。

胸部、腹部および骨盤 CT は、Stage II および Stage III の直腸癌患者（すなわち、再発リスクが高いと考えられる患者であり、例えば、脈管侵襲のある患者や低分化腫瘍の患者）では最長 5 年間にわたり年に 1 回実施することが推奨される^{505,515}。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 は治癒が期待できる肝または肺転移切除の候補でない患者にはルーチンに推奨されない。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^{515,516}。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。大腸癌の肝転移巣に対して切除またはアブレーションを受けた患者を対象とした最近の解析によると、サーベイランス画像検査の頻度は二次治療までの期間または生存期間の中央値と相関しないことが明らかになった⁵¹⁷。年 1 回の画像検査を受けた患者の生存期間中央値は 54 ヶ月であったのに対して、年 3~4 回の画像検査を受けた患者では 43 ヶ月（ $P=0.08$ ）であったことから、この集団では年 1 回の画像検査で十分である可能性が示唆される。5 年を超えるルーチンの CEA モニタリングおよび CT は推奨されない。

最近、ASCO の Clinical Practice Guidelines Committee は、Cancer Care Ontario (COO) のガイドライン Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer に対する支持を表明した^{518,519}。このガイドラインには、NCCN 直腸癌ガイドラインが推奨するサーベイランスとわずかながら異なる部分がある。ASCO/COO では、年 1 回の腹部および胸部 CT を 3 年間にわたり行うよう推奨しているが、NCCN 委員会では、年 1 回の画像検査を 5 年間行うよう推奨している。当委員会によるこの推奨は、約 10% の患者が 3 年後に再発するという事実に基づいている^{508,520}。

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、ならびに 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 ヶ月毎に CT を繰り返し行うことが推奨される。

最近、Memorial Sloan Kettering Cancer Center でレトロスペクティブに実施されたカルテ調査によると、所属リンパ節転移までの大腸患者における R0 切除後の CEA 値上昇の約半数は偽陽性であり、ほとんどが 5~15ng/mL の範囲での単回または複数回の高値であった⁵²¹。この研究では、15ng/mL を超える偽陽性はまれで、35ng/mL を超えた結果はすべて真陽性であった。

CEA 値が上昇して良質な 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 が外科的に治癒可能な病巣を同定する可能性はきわめて小さいと指摘した）。最近の系統的レビューとメタアナリシスでは、この状況での PET/CT の施行を検討した研究が 11 件（患者 510 例）特定された⁵²²。これらを併合した解析での再発検出の感度および特異度の推定値は、それぞれ 94.1%（95%CI、89.4%-97.1%）と 77.2%（95%CI、66.4-85.9）であった。この状況での PET/CT の使用はこうしたガイドラインの範囲内で許容される。当委員会では、CEA 値の上昇に対する精査が陰性の患者に対して、いわゆる盲目的または CEA に誘導された（CEA-directed）開腹術や腹腔鏡検査を推奨しておらず⁵²³、また放射性同位元素標識抗 CEA シンチグラフィ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うち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⁵²⁴。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^{525,526}。

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。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^{278,527-529}。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⁵²⁶。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^{530,531}。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⁵³⁰。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（www.NCCN.org で入手可能な NCCN Guidelines for Survivorship を参照）。プライマリケア医の診療下で適応がある場合は、追加的な健康モニタリングを施行すべきである。生存者には、生涯にわたってプライマリケア医と治療上の関係を維持することが勧められる。

その他の推奨には、慢性の下痢または失禁（例えば、人工肛門を有する患者）⁵³³⁻⁵³⁶ 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⁵³² 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^{533,537-539}。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。大腸癌生存者で他に多くみられる長期的な問題には、末梢神経障害、疲労、不眠症、認知機能障害、感情的苦痛などがある^{540,541}。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⁵⁴²、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⁵⁴³。

禁煙、健康的な 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大腸癌に対する治療後のアウトカムや生活の質の改善と関連していることを示すエビデンスがある。補助化学療法を評価した CALGB 89803 試験に参加した Stage III の結腸癌患者を対象としたプロスペクティブ観察研究によると、DFS と患

者が行った運動の量に直接的な関係のあることが明らかになった⁵⁴⁴。さらに、Stage I～III の大腸癌に対して治療を受けた男性の大規模コホートによる最近の研究では、身体的活動性の増加大腸癌特異的死亡率および全死亡率の低下との関連性が認められた⁵⁴⁵。より最近のデータでも、運動により転帰が改善されるという結論が支持されている。転移のない大腸癌生存者 2,000 例以上のコホートで、レクリエーション活動に多くの時間を費やした生存者は、余暇を座って過ごす時間が多かった生存者より死亡率が低かった⁵⁴⁶。さらに、最近得られたエビデンスでは、診断前と診断後のいずれの運動でも大腸癌による死亡率を低下させることが示唆されている。Women's Health Initiative 研究に登録され、その後に大腸癌を発症した女性では、高レベルの身体運動を報告した場合の大腸癌特異的死亡率（HR、0.68；95%CI、0.41-1.13）および全死亡率（HR、0.63；95%CI、0.42-0.96）が低かった⁵⁴⁷。プロスペクティブ研究の最近のメタアナリシスでも同様の結果が得られている^{548,549}。

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⁵⁵⁰。最近の解析により、肥満患者では再発または死亡のリスクが高くなることが確認された⁵⁵¹。ACCENT データベースからのデータでも、補助療法を受けた Stage II/III の大腸癌患者における予後に診断前の BMI が影響を及ぼすことが明らかにされた⁵⁵²。ただし、Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort に参加した後に大腸癌を発症した患者を対象とした最近の解析によると、診断前に肥満であったが診断後に肥満でなくなった患者では、全原因死亡率および大腸癌特異的死亡率が高かったことが判明した⁵⁵³。

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⁵⁵⁴。Stage I、II または III の大腸癌患者では、診断後に乳製品およびカルシウムの総摂取量が高いと、死亡リスクが低くなる可能性を示したエビデンスもある⁵⁶。また最近の CALGB 89803 試験の解析では、血糖負荷の高い食事によって Stage III の患者で再発および死亡リスクが高くなったことが明らかにされた⁵⁵⁵。CALGB 89803 試験で得られたデータの別の解析では、Stage III の結腸癌患者において、糖分を多く含む飲料の摂取量と再発および死亡リスクの増大との関係が明らかにされた⁵⁵⁶。転移のない大腸癌生存者における赤身肉や加工肉の摂取量と死亡率との関係は、最近の Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort からのデータによってさらに裏づけられており、これによると、摂取量が一貫して多い生存者は、摂取量が少ない生存者よりも大腸癌特異的な死亡リスクが高かった（RR、1.79；95%CI、1.11-2.89）⁵¹。

また、American Cancer Society が推奨しているように⁵⁵⁷、大腸癌再発リスクの低下と関連する生活様式の特徴を話し合うことは、全般的な健康を促進するための「教育の時間」と健康的な生活様式に適合するための選択と変化を患者に奨励する機会を提供する。さらに最近の試験では、電話で健康促進行動を指導した場合、大腸癌生存者の身体活動、食事および BMI について好ましい効果がみられることが示され、生存者が健康促進行動の変化に影響を受けやすいことを示唆している⁵⁵⁸。

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⁵⁵⁹。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。T3-4 および/または所属リンパ節転移陽性であることが疑われるか確認されている患者の多くに対しては、周術期に化学放射線療法と化学療法を施行することが望ましい。

直腸癌の治療を受けた患者に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、ならびに大腸内視鏡および直腸鏡検査による定期的な評価が含まれる。局所再発を来した患者には、切除と化学療法および放射線療法の併用を考慮すべきである。切除が不可能な場合は、化学療法を単独または放射線療法との併用で施行する。

肝または肺に転移巣を有する患者には、手術適応があって、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。同時性転移

の場合は周術期化学療法および化学放射線療法を選択し、異時性転移の場合は周術期化学療法を選択する。

切除不能な播種性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り左右される。強化一次治療の選択肢としては、FOLFOX、FOLFIRI、CapeOx および FOLFOXIRI 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の選択肢の 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。

参考資料

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:104-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639052>.
3. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
4. Henley SJ, Singh S, King J, et al. Invasive cancer incidence - United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:253-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670926>.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
6. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2014;1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372703>.
7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
8. Hemminki K, 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>.
9. 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>.
10. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
11. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
12. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
13. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
14. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
15. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
16. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.

17. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
18. Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex Immunohistochemistry and Microsatellite Instability Testing of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Among US Cancer Programs and Follow-Up of Abnormal Results. *J Clin Oncol* 2012;30:1058-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355048>.
19. Burt RW. Who should have genetic testing for the lynch syndrome? *Ann Intern Med* 2011;155:127-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768586>.
20. Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.
21. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol* 2013;31:2554-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733757>.
22. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.
23. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.
24. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.
25. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1159-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070057>.
26. Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31:1336-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454>.
27. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073952>.
28. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>.
29. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2197 e2191-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416305>.
30. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175 e168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909>.
31. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563998>.

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

47. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol 2011;106:1911-1921; quiz 1922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>.
48. Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. Int J Cancer 2014;135:1940-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623471>.
49. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). PLoS One 2013;8:e72715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023767>.
50. Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54:1167-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499149>.
51. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. J Clin Oncol 2013;31:2773-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816965>.
52. Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations Between Cigarette Smoking Status and Colon Cancer Prognosis Among Participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. J Clin Oncol 2013;31:2016-2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547084>.
53. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014;25:1517-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.
54. Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. Br J Cancer 2013;108:1502-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511565>.
55. Dik VK, Murphy N, Siersema PD, et al. Prediagnostic Intake of Dairy Products and Dietary Calcium and Colorectal Cancer Survival-Results from the EPIC Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:1813-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917183>.
56. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. J Clin Oncol 2014;32:2335-2343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958826>.
57. Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Br J Clin Pharmacol 2014;78:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099257>.
58. Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. Cancer Med 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.
59. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf 2013;8:333-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311>.
60. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. Dis Colon Rectum 2013;56:1304-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007>.
61. Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e91818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.

62. 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.
63. 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>.
64. 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/.
65. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol 2010;28:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
66. 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>.
67. 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>.
68. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
69. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.
73. 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>.
74. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg 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>.
75. 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>.
76. 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>.
77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. 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>.

88. Hwang MR, Park JW, Park S, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2014;21:1345-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468928>.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg* 2012;204:843-847; discussion 847-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981183>.

94. 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>.

95. 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>.

96. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less Than 12 Nodes in the Surgical Specimen After Total Mesorectal Excision Following Neoadjuvant Chemoradiation: It means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013;20:3398-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812804>.

97. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.

98. 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>.

99. 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>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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>.

103. Sloothak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050>.

104. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.

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

106. Gopal P, Lu P, Ayers GD, et al. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Mod Pathol* 2014;27:1281-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434897>.
107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2430-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>.
114. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>.
115. 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>.
116. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Accessed January 27, 2014.
117. 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>.
118. 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.
119. Yoshii S, Nojima M, Nosho K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302 e293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962552>.
120. 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>.

121. 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>.
122. 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>.
123. 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>.
124. 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>.
125. 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>.
126. 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>.
127. 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>.
128. 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>.
129. 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>.
130. 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>.
131. 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>.
132. 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>.
133. 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>.
134. 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>.
135. 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>.
136. 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>.
137. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin

predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. J Clin Oncol 2014;32:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276776>.

138. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol 2013;23:2522-2531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743687>.

139. Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. Radiat Oncol 2013;8:278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286200>.

140. Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. Ann Surg 2014;259:723-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744576>.

141. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. Radiology 2013;269:101-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801777>.

142. Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum 2014;57:388-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509465>.

143. Hotker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. Dis Colon Rectum 2014;57:790-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807605>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.

148. 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>.

149. 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>.

150. 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>.

151. 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>.

152. Stitzenberg KB, Sanoff HK, Penn DC, et al. Practice patterns and long-term survival for early-stage rectal cancer. J Clin Oncol 2013;31:4276-4282. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166526>.

153. 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>.

154. 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>.

155. Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. Oncologist 1996;1:288-292. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. 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>.

161. Digennaro R, Tondo M, Cuccia F, et al. Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life? Int J Colorectal Dis 2013;28:949-957. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274737>.

162. Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD004323. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235607>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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 2013;27:295-302. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736289>.

166. van der Pas MH, Haglund E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a

randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:210-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395398>.

167. 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>.

168. 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>.

169. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:767-774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837215>.

170. 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>.

171. Ahmad NZ, Racheva G, Elmusharaf H. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies comparing laparoscopic and open abdominoperineal resection for rectal cancer. Colorectal Dis 2013;15:269-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958456>.

172. 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>.

173. Arezzo A, Passera R, Scozzari G, et al. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2013;27:1485-1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183871>.

174. 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>.

175. 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>.

176. 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>.

177. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Can J Surg 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.

178. Ng SS, Lee JF, Yiu RY, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. Ann Surg 2014;259:139-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598381>.

179. 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>.

180. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD005200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737031>.

181. 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;22:674-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881123>.
182. Nussbaum DP, Speicher PJ, Ganapathi AM, et al. Laparoscopic Versus Open Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Results from the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091847>.
183. 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>.
184. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4169-4182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002536>.
185. 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>.
186. 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>.
187. 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>.
188. 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>.
189. 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>.
190. 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>.
191. Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014;38:73-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491755>.
192. 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>.
193. 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>.
194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

198. 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>.

199. 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>.

200. 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>.

201. 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>.

202. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer.

Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD008368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235660>.

203. De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450565>.

204. 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>.

205. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. J Clin Oncol 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.

206. 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>.

207. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:4558-4565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109696>.

208. 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;13:679-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627104>.

209. Glynne-Jones R. Rectal cancer--the times they are a-changing. Lancet Oncol 2012;13:651-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627103>.

210. Rodel C, Liersch T, Fietkau R, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2014;32:3500. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/3500.

211. 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>.

212. Helbling D, Bodoky G, Goutschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. Ann Oncol 2013;24:718-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139259>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717570>.

217. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. J Clin Oncol 2006;24:668-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446339>.

218. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol 2010;28:859-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065174>.

219. 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>.

220. 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>.

221. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with

locally advanced rectal cancer: a pilot trial. J Clin Oncol 2014;32:513-518. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419115>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. 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>.

226. Sloothaak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. Br J Surg 2013;100:933-939. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536485>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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 (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28; 15s (suppl):3509. Available at:
<http://meetinglibrary.asco.org/content/42290-74>.

238. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-3833. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008301>.

239. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:294-298. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899712>.

240. 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>.

241. 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>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. 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>.

247. 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>.

248. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. J Clin Oncol 2014;32:1554-1562. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752056>.

249. 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>.

250. 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>.

251. 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>.

252. 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>.

253. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:822-828. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495589>.

254. 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>.

255. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. Ann Surg 2013;258:289-295. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187748>.

256. Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, et al. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? Int J Colorectal Dis 2012;27:613-621. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080392>.

257. Tranchart H, Lefevre JH, Svrcek M, et al. What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? Ann Surg Oncol 2013;20:1551-1559. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188545>.

258. 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>.

259. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. Lancet Oncol 2014;15:184-190. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440473>.

260. 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>.

261. 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.

262. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:1245-1253. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201358>.

263. 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>.

264. 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>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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>.

268. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. J Clin Oncol 2013;31:30-38. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169502>.

269. Haynes AB, You YN, Hu CY, et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998-2007. Cancer 2014;120:1162-1170. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474245>.

270. 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>.

271. 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>.

272. 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>.

273. 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>.

274. 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>.
275. 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>.
276. Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, et al. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1032-1040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661656>.
277. 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>.
278. Hyngstrom JR, Tzeng CW, Beddar S, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced primary and recurrent colorectal cancer: ten-year institutional experience. *J Surg Oncol* 2014;109:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510523>.
279. 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>.
280. 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>.
281. 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>.
282. 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>.
283. 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>.
284. 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>.
285. 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>.
286. 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>.
287. 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>.
288. 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>.
289. 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>.

290. 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>.

291. 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>.

292. 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>.

293. 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>.

294. 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>.

295. 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>.

296. 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>.

297. 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>.

298. 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>.

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

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

301. 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>.

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

303. 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>.

304. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104709>.

305. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.

306. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. J Am Coll Surg 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.

307. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:975-979; discussion 979-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.

308. Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2013;56:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222279>.

309. 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>.

310. 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>.

311. 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>.

312. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. Eur J Cancer 2012;48:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153217>.

313. 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>.

314. 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>.

315. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. Int J Colorectal Dis 2013;28:1009-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371333>.

316. Neeff HP, Drogitz O, Holzner P, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2013;28:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468250>.

317. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.

318. 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>.

319. Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. Ann Surg Oncol 2013;20:1955-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334254>.

320. 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>.

321. 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>.

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

323. 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>.

324. 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>.

325. 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>.

326. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1209-1217. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916>.

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

328. Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a

multi-institutional registry. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.

329. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.

330. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. Cancer J 2009;15:526-532. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.

331. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie 2011;34:368-376. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734423>.

332. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. AJR Am J Roentgenol 2011;197:W562-570. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940527>.

333. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373>.

334. 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).

335. 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>.

336. 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>.

337. 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>.

338. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1861-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906565>.

339. 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>.

340. 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>.

341. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant

colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.

342. van Hazel GA, Pavlakakis 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>.

343. 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>.

344. 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>.

345. Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013;49:3122-3130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777743>.

346. Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071510>.

347. Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318568>.

348. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.

349. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. Cancer 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.

350. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313>.

351. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1572-1578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>.

352. ACR–ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2011. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>. Accessed January 27, 2014.

353. 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>.

354. 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>.

355. Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. J Support Oncol 2008;6:9-13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.

356. 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>.

357. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Microwave coagulation for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122576>.

358. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740609>.

359. 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>.

360. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD008717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728679>.

361. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Electro-coagulation for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD009497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728692>.

362. Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e45493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029051>.

363. 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>.

364. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070108>.

365. 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>.

366. 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>.

367. 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>.

368. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol 2012;23:2619-2626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.

369. 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>.

370. Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Am J Clin Oncol 2013;36:157-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314003>.

371. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1174-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631290>.

372. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. Gastrointest Endosc 2010;71:560-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.

373. 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>.

374. 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>.

375. 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>.

376. Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? Ann Surg 2013;257:1065-1071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520>.

377. Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Cancer Med 2013;2:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210>.

378. 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>.

379. Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. J Gastrointest Surg 2014;18:1024-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577736>.

380. 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>.

381. 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>.

382. 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>.

383. 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>.

384. 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>.

385. 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>.

386. 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>.

387. Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. Curr Treat Options Oncol 2013;14:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509>.

388. 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>.

389. 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>.

390. 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>.

391. 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>.

392. 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>.

393. 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>.

394. 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>.

395. 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>.

396. 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>.

397. 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>.

398. 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>.

399. 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>.

400. 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>.

401. 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>.

402. 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>.

403. 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>.

404. 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>.

405. Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2009:497. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/10593-63>.

406. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931-1938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.

407. 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>.

408. 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>.

409. 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>.

410. 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>.

411. 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>.

412. 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>.

413. 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>.

414. 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>.

415. 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.

416. Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4312-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897009>.

417. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.

418. 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>.

419. 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>.

420. 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>.

421. 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>.

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

423. 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>.

424. 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>.

425. 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>.

426. 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>.

427. Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer. Histopathology 2008;53:698-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102009>.

428. McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. Eur J Cancer 2002;38:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441262>.

429. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. Ann Oncol 2005;16:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598946>.

430. Yen LC, Uen YH, Wu DC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. Ann Surg 2010;251:254-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010090>.

431. 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>.

432. 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>.

433. 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>.

434. 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>.

435. 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>.

436. 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>.

437. 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>.

438. 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>.

439. 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>.

440. 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>.

441. 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>.

442. 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>.

443. 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.

444. 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>.

445. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-1034. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024839>.

446. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2014. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.

447. 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>.

448. 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>.

449. 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>.

450. 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>.

451. 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>.

452. 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>.

453. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.

454. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.

455. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2013. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=e0fa4bca-f245-4d92-ae29-b0c630a315c2>. Accessed February 26, 2013.

456. 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>.

457. 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.

458. 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>.

459. 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>.

460. 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>.

461. 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>.

462. 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>.

463. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.

464. 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>.

465. 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>.

466. Loupakis 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>.

467. 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>.

468. 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.

469. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675-2682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.

470. 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>.

471. 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>.

472. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:e711-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112392>.

473. 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>.

474. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*

2014;15:601-611. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>.

475. 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>.

476. 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>.

477. 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>.

478. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. Br J Surg 2014;101:605-612. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652674>.

479. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. J Am Coll Surg 2013;216:707-716; discussion 716-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970>.

480. Slessor AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. Surg Oncol 2013;22:36-47. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399>.

481. Worni M, Mantyh CR, Akushevich I, et al. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. J Gastrointest Surg 2012;16:2074-2085. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972010>.

482. 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>.

483. De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:263-270. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325126>.

484. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. JAMA Surg 2013;148:385-391. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907>.

485. Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2014;16:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509899>.

486. 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>.

487. 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.

488. 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>.

489. 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>.
490. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.
491. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.
492. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:920-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>.
493. Yang TX, Billah B, Morris DL, Chua TC. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy. *Colorectal Dis* 2013;15:e407-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895669>.
494. 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>.
495. 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>.
496. Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825641>.
497. 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>.
498. 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>.
499. 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>.
500. 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>.
501. Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650411>.
502. 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>.

503. 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>.

504. 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>.

505. 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>.

506. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD002200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.

507. 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>.

508. 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>.

509. 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>.

510. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The facts randomized clinical trial. JAMA 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.

511. 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>.

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

513. 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>.

514. 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>.

515. 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>.

516. Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. J Nucl Med 2013;54:1518-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776200>.

517. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases.

Surgery 2013;154:256-265. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889953>.

518. Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. Cancer Care Ontario; 2012. Available at:
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124839>. Accessed January 9, 2014.

519. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol 2013;31:4465-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220554>.

520. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol 2013;108:9-13. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582>.

521. Litvka A, Cercek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:907-913. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925201>.

522. Lu YY, Chen JH, Chien CR, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2013;28:1039-1047. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407908>.

523. 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>.

524. 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>.

525. 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>.

526. 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>.

527. 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>.

528. 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>.

529. 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>.

530. 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>.

531. 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>.

532. 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>.

533. 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>.

534. 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>.

535. 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>.

536. 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>.

537. 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>.

538. 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>.

539. 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>.

540. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2011;29:3263-3269. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.

541. Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. J Clin Oncol 2013;31:2699-2707. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775951>.

542. 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>.

543. 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>.

544. 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>.

545. 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>.

546. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. J Clin Oncol 2013;31:876-885. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341510>.

547. Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouwer ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:1939-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793>.

548. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013;133:1905-1913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314>.

549. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293-1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644304>.

550. 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>.

551. Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2012;30:406-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203756>.

552. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013;119:1528-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23310947>.

553. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:42-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093>.

554. 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>.

555. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1702-1711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358>.

556. Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9:e99816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937507>.

557. 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>.

558. Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2313-2321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690410>.

559. 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>.