

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

2017年 第3版 — 2017年3月13日

NCCN.org

監訳：大腸癌研究会

作成：医療イノベーション推進センター

* 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

Lynette Cederquist, MD †
UC San Diego Moores Cancer Center

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

Dustin Deming, MD †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

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

Alessandro Fichera, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Jean L. Grem, MD †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Axel Grothey, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

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

Sarah Hoffe, MD §
Moffitt Cancer Center

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

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

Natalie Kirilcuk, MD ¶
Stanford Cancer Institute

Smitha Krishnamurthi, MD † †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman
Cancer Center and Cleveland
Clinic Taussig Cancer Institute

* 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

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

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

David Shibata, MD ¶
The University of Tennessee
Health Science 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

Christina S. Wu, MD
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

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

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：経肛門的切除後の治療（REC-3）
 - ▶ cT1-2, N0：経腹的切除後の治療（REC-4）
 - ▶ T3, N0またはすべてのT, N1-2もしくはT4かつ/または局所的に切除不能あるいは医学的に手術不能：初回治療および補助療法（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）異時性転移（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：
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 GUIDELINES®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。©2017

NCCN 直腸癌ガイドライン 2017 年第 2 版から 2017 年第 3 版への更新は以下の通りである：

REC-8

以下の脚注が削除された：

- ▶ Meyerhardt JA, Mangu PB, et al. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2013 Dec 10;31(35):4465-4470.
- ▶ CT は再発リスクが高い患者（例えば、腫瘍による脈管侵襲、低分化な腫瘍）に有用であろう。

REC-10

以下の脚注が削除された：この状況で特定の治療レジメンを支持するデータは限られている。（REC-11 にも適用）

REC-11

脚注「cc」が変更された：BRAF V600E 変異は、パニツムマブまたはセツキシマブ（単剤投与または細胞傷害性薬剤による化学療法との併用）に対するで反応が得られる可能性を大きく低下させることを示唆したエビデンスが増えてきている。（REC-E 6 of 10 にも適用）

REC-C 1 of 2

以下の脚注が削除された：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）に制限するよう推奨している。（REC-E 7 of 10、REC-E 8 of 10、REC-E 9 of 10 にも適用）

REC-E 1 of 10

一次治療：5-FU/ロイコポリンが「点滴が望ましい」の追加により明確化された。

REC-E 6 of 10

以下の脚注が削除された：

- ▶ 治療 3～4 ヶ月後には（Grade 2 以上の重大な神経毒性が発症する場合はより早期に）FOLFOX または CapeOx からのオキサリプラチン休止を強く考慮すべきであり、他の薬剤（フッ化ピリミジン系薬剤+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毒性の予防に 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。
 - ▶ 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（他のフッ化ピリミジン系薬剤も同様）による強い毒性を経験する可能性があり、カペシタビンはより低用量としなければならない可能性がある。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。
 - ▶ 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。
 - ▶ 抗がん剤、EGFR 阻害薬および VEGF 阻害薬を含む多剤併用療は推奨されない。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.
 - ▶ 右側結腸に原発巣がある患者に対する一次治療ではセツキシマブおよびパニツムマブが無効であることを示唆するデータが非常に多くなっている。
 - ▶ 5-FU 持続静注が望ましい。
 - ▶ クレアチニンクリアランスが低下した患者ではカペシタビンの投与量の変更を考慮する。
 - ▶ 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。
 - ▶ 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。
 - ▶ この状況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。
- 脚注「5」が変更された：イリノテカンは慎重に使用するべきであり、ジルベール症候群や血清ビリルビンが上昇している患者では低用量で慎重に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。

直腸癌ガイドライン 2017 年第 1 版から 2017 年第 2 版への更新は以下の通りである：

REC-7

- 「短期コースの RT」に修飾語句「(T4 例には推奨されない)」が追加された。

REC-9

- 孤立性の骨盤/吻合部の再発：治療選択肢としてカペシタビン+RT が追加された。

NCCN 直腸癌ガイドライン 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

全体

- 解剖および造影について画像検査の推奨が明確化された。
- 切除不能進行例または遠隔転移例：全体を通して「化学療法」が「全身療法」に変更された。
- T3-4, N0 またはすべての T, N1-2、併用療法に対する医学的禁忌 (REC-6) のページが削除された。

MS-1

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

REC-2

- 精査：骨盤の造影 MRI が「望ましい」と指定された。
- 精査：「直腸鏡検査」が削除された。

REC-3

- このページは、新たに局所切除後の補助療法を取り扱うように改訂された。
- 「化学放射線療法後の経腹的切除」の選択肢が削除され、「完全奏効または経腹的切除であれば経過観察を考慮、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を考慮」の選択肢に置き換えられた。
- 以下の脚注が追加された：(REC-4 にも適用)
 - ▶ 脚注「o」：「一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査 (胸部/腹部/骨盤の造影 CT) を補助療法前に実施する。」(REC-5、REC-6、REC-10、REC-11 にも適用)
 - ▶ 脚注「p」：「70 歳以上の患者における 5-FU/ロイコボリンへのオキサリプラチンの追加に有益性は証明されていない。」

REC-4

- このページは、新たに経腹的切除後の補助療法を取り扱うように改訂された (以前は REC-3 ページにあった)。
- pT3-4, N0, M0：以下の治療選択肢が追加された：「経過観察または化学療法：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」

REC-5

- 化学放射線療法後の補助療法：治療選択肢として FLOX が削除された。
- 脚注が削除された：「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。」

REC-6

- ベバシズマブ、セツキシマブまたはパニツムマブを含む併用レジメンが、それぞれ対応する脚注とともに削除された。
- 術前補助療法
 - ▶ T4 症例を除き、治療選択肢として短期コースの RT が追加された。その後の治療には、「転移巣の二期的または同時切除 (望ましい) および/または局所療法ならびに直腸病変の切除」とその下の「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」が含まれる。

NCCN 直腸癌ガイドライン 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

REC-6

- 初回治療：T4 症例を除き、治療選択肢として短期コースの RT が追加された。
- 化学放射線療法および切除後の補助療法：
 - ▶ 「REC-E のような化学療法」から「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」に推奨が変更された。
- 脚注「u」が以下のように明確化された：切除の方が局所的なアブレーション手技（例えば、画像ガイド下アブレーションまたは SBRT）よりも望ましい。ただし、それらの局所療法は肝または肺への少数転移（oligometastases）に対して考慮することができる。（REC-10 にも適用）

REC-7

- 初回治療：「レーザーによる再疎通術」が削除された。
- 治療選択肢として「短期コースの RT」が追加された。

REC-8

- 病期別のサーベイランスの選択肢
 - ▶ 以下の記述が追加された：大腸内視鏡検査サーベイランスの「完全な外科的進行度分類による Stage I」
- その他の病期：PET/CT は推奨されないため、「ルーチンに」が削除された。
- 脚注「w」：参考文献が更新された「Meyerhardt JA, Mangu PB, et al. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2013 Dec 10;31(35):4465-4470.」

REC-10

- 初回治療
 - ▶ 化学療法歴なし：FLOX またはカペシタビンまたは 5-FU/ロイコボリンによる術前補助化学療法がカテゴリー2A からカテゴリー2B に変更された。
 - ▶ 化学療法歴あり：術前補助化学療法の推奨が「REC-E による化学療法」から「FOLFOX [望ましい] または CapeOx [望ましい] または FLOX またはカペシタビンまたは 5-FU/ロイコボリン」に変更された。
- 補助療法
 - ▶ 術前補助化学療法で増悪みられず：選択肢として「経過観察」が追加された。
 - ▶ 術前補助化学療法で増悪：「全身化学療法 ± 生物学的療法 (REC-E) (生物学的療法はカテゴリー2B)」
 - ▶ 化学療法歴あり：「切除後の補助療法」が「全身化学療法 ± 生物学的療法 (REC-E) (生物学的療法はカテゴリー2B)」に明確化された。
- サーベイランスが追加され、REC-8 にリンクされた。（REC-11 にも適用）
- 脚注「dd」が追加された：「この状況で特定の治療レジメンを支持するデータは限られている。」（REC-11 にも適用）

REC-11

- 補助療法が「全身化学療法 ± 生物学的療法 (REC-E) (生物学的療法はカテゴリー2B)」に明確化された。
- ミスマッチ修復欠損状態 (dMMR) またはマイクロサテライト不安定性高 (MSI-H) の患者について、強力な治療が適した患者に対する二次以降の治療選択肢としてニボルマブまたはペムブロリズマブが追加された。
- サーベイランスが REC-8 に移動された。

NCCN 直腸癌ガイドライン 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

REC-A 1 of 6

- 内視鏡的に切除された悪性ポリープ：3 番目の項目が変更され、以下の 3 番目の文が追加された：「いくつかの研究において、tumor budding が予後不良と関連する組織学的に有害な所見であり、これを認める場合には内視鏡的に切除された悪性ポリープに対してポリープ切除術が十分な治療とならない可能性があることが示されている。」

REC-A 2 of 6

- 組織学的進行度：4 番目の下位項目が変更された：「口側切離端、肛門側切離端、および外科的剥離面断端および腸間膜断端の状態」
- 組織学的進行度：10 番目の下位項目が変更された：「節外性腫瘍病巣 (extranodal-tumor deposit)」(REC-A 3 of 6 にも適用)
- 組織学的進行度：以下の下位項目が削除された：「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。」

REC-A 4 of 6

- リンパ節検査、最初の文が変更された：「AJCC および CAP は、直腸癌の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。」

REC-A 5 of 6

- マイクロサテライト不安定性 (MSI) およびミスマッチ修復 (MMR) 検査
 - ▶ 1 番目の項目が「70 歳以下で大腸癌と診断されたすべての患者と、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 (MMR に対する IHC または MSI に対する PCR) *を行うべきである。NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照のこと」から「結腸癌または直腸癌の既往があるすべての患者を対象として、MMR または MSI の universal testing が推奨される。『[NCCN「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドライン](#)』を参照に変更された。
 - ▶ 3 番目の項目が変更された：「Stage II で MSI-H の患者は、予後良好である場合がある一方、5-FU による補助療法は有益とならないため、Stage II の患者にも全例で MMR または MSI の検査を行うべきである。」
 - ▶ 4 番目の項目が追加された：「MMR または MSI の検査は、CLIA の認定を受けた検査施設でのみ実施すべきである。」
 - ▶ 以下の箇条書きが削除された：「遠隔転移を有する患者でも全例に MMR または MSI 検査を行うべきである。」

REC-B 2 of 3

- 肝：7 番目の項目が「一部の施設では、化学療法に抵抗性/不応性であり、明らかな全身性の広がり認めず、主に肝転移を認める厳選された患者に対して、動脈を標的とした塞栓術 (カテゴリー 3) を使用している」から「動脈を標的とするカテーテル治療と特にイットリウム 90 マイクロスフィアを用いた選択的内照射療法は、化学療法に抵抗性/難治性で肝転移が優勢な厳選された患者において選択肢の一つとなる」に変更された。
- 肺：5 番目の項目が追加された：「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。すべての病変が焼灼または切除可能である必要がある。」

REC-C 1 of 2

- CapeOx の投与方法が変更され、オキサリプラチンで「2 時間かけて」が削除された。
- 脚注「*」が変更され、参考文献が更新された。
- 脚注「#」がカペシタビンに追加された：「このレジメンの安全性および有効性データの大部分は、1,000mg/m² を開始用量とし、14 日間にわたる 1 日 2 回の投与を 21 日毎に繰り返すカペシタビン療法が標準とされてい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カペシタビン (他のフッ化ピリミジン系薬剤も同様) で強い毒性を経験する可能性があり、カペシタビンはより低用量としなければならない可能性がある。」

NCCN 直腸癌ガイドライン 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

REC-D

- 7 番目の項目の最初の文が変更された：「特に、T4 または再発症例で、切除断端までの距離が極めて短い、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）を考慮してもよいべきである。」
- 10 番目の項目が追加された：「動脈を標的とするカテーテル治療と特にイットリウム 90 マイクロスフィアを用いた選択的内照射療法は、化学療法に抵抗性/難治性で肝転移が優勢な厳選された患者において選択肢の一つとなる。」
- 11 番目の項目の最初の文が変更された：「肝または肺への転移巣の数が少ない厳選された厳選された症例もしくは臨床試験の設定では、**転移巣に対する放射線療法を考慮することも可能である。ただし、放射線療法を外科的切除の代わりとして用いてはならない。放射線の照射には原体性の高い手法を用いるべきである。選択できる方法としては、三次元原体照射法、IMRT、体幹部定位放射線治療（SBRT）などが挙げられる（カテゴリー3）。**」

REC-E

- 「治療の流れ—切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身化学療法」のページが、一次治療とその後の治療歴に基づいて二次以降の治療に言及する形に再編集された。
- ミスマッチ修復欠損状態（dMMR）またはマイクロサテライト不安定性高（MSI-H）の患者について、強力な治療が適した患者に対する二次以降の治療選択肢としてニボルマブまたはペムブロリズマブが追加された。

REC-E 2 of 10

- このページは、一次治療としてイリノテカンを含まないオキサリプラチンベースの治療を受けた患者に対する二次以降の治療選択肢を取り扱うように改訂された。

REC-E 3 of 10

- このページは、一次治療としてオキサリプラチンを含まないイリノテカンベースの治療を受けた患者に対する二次以降の治療選択肢を取り扱うように改訂された。

REC-E 4 of 10

- このページは、一次治療として FOLFOXIRI を受けた患者に対する二次以降の治療選択肢を取り扱うように改訂された。

REC-E 5 of 10

- このページは、一次治療としてオキサリプラチンとイリノテカンのいずれも併用しないフツ化ピリミジン系薬剤による治療を受けた患者に対する二次以降の治療選択肢を取り扱うように改訂された。

REC-E 6 of 10

- 脚注「2」が変更された：「~~造影 CT または MRI が推奨される。治療経過をモニタリングにするために胸部/腹部/骨盤の造影 CT、または胸部 CT と腹部/骨盤の造影 MRI。PET/CT を用いてはならない。~~」
- 脚注「9」が追加された：「右側結腸に原発巣がある患者に対する一次治療ではセツキシマブおよびパニツムマブが無効であることを示唆するデータが非常に多くなっている。」
- 脚注「17」が変更された：「セツキシマブまたはパニツムマブは、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は単剤で使用する**ことが推奨される。**」
- 脚注「20」が変更された：「レゴラフェニブまたはトリフルリジン+チピラシルは、選択可能なすべてのレジメンで増悪した患者（KRAS/NRAS 遺伝子が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。」

NCCN 直腸癌ガイドライン 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

REC-E 7 of 10

- 以下のレジメンが追加された：mFOLFOX7(オキサリプラチン 85mg/m²を 1 日目に静注；ロイコボリン 400mg/m²を 1 日目に静注；5-FU 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。
- CapeOx の投与方法が変更され、カペシタビンで「850mg」が削除され、オキサリプラチンで「2 時間かけて」が削除された。
- 脚注「*」が変更され、参考文献が更新された。(REC-E 8 of 10 にも適用)
- 脚注「キ」が変更され、以下の文が削除された：「より低い開始用量のカペシタビンでの CapeOx の相対的効果は、大規模ランダム化試験で確認されていない。」

REC-E 9 of 10

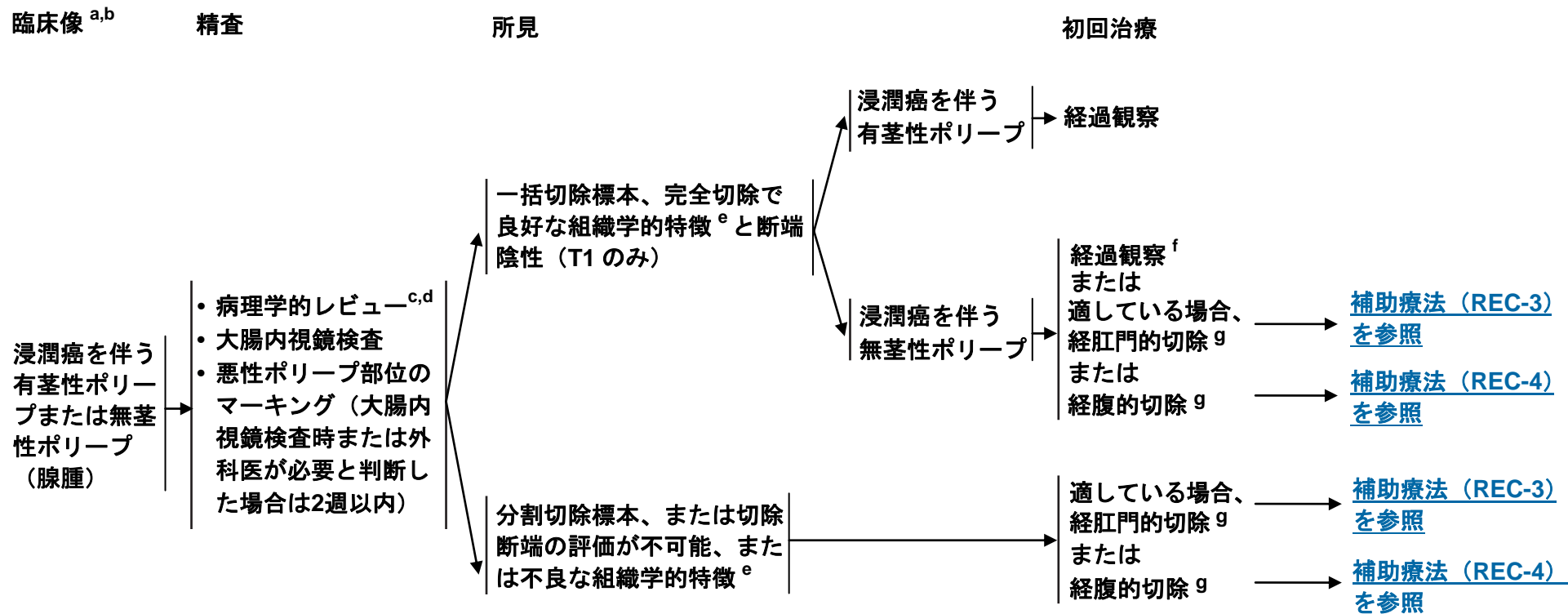
- ペムブロリズマブおよびニボルマブについて投与方法の推奨が追加された。

REC-E 10 of 10

- 参考文献 4、30、31 が追加された。参考文献 18 が更新された。

REC-F 1 OF 2

- 疾患または治療による晩期後遺症の管理
 - ▶ NCCN Guidelines for Survivorship へのリンクが追加された。
 - ▶ 慢性下痢または失禁に対する介入として「骨盤底リハビリテーション」が追加された。
 - ▶ 「オキサリプラチンによる神経障害」が介入とともに追加された：「痛みを伴う神経障害に対してデュロキセチンを考慮する。」
 - ▶ 「疲労」が介入とともに追加された：「身体活動を減らす、エネルギーを節約する対策を勧める。」
 - ▶ 「骨盤への照射後は骨盤骨折/骨密度低下の可能性あり」が介入とともに追加された：「骨密度のモニタリングを考慮する。」
- 「サバイバーシップのケア計画」が追加され、さらに以下のように変更された：
 - ▶ 追加：「腫瘍医とプライマリケア医は、サーベイランス期間中の役割を定めておき、その役割を患者に伝えておくべきである。」
 - ▶ 削除：「サバイバーシップのための取り組みおよびプライマリケア医への引き継ぎ（主治医が癌サーベイランスの責務を担っている場合）」
 - ▶ 追加：「以下を含めたサバイバーシップのケア計画を策定する：」
 - ◇ 1 番目の下位項目が変更された：「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」
 - ◇ 2 番目の下位項目が変更された：「考えられ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、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。」
 - ◇ 3 番目の下位項目が変更された：「サーベイランスの推奨事項を含める。」
 - ◇ 5 番目の下位項目が追加された：「健康促進行動の推奨事項」
- 健康的な生活様式および健康に関するカウンセリング
 - ▶ 3 番目の項目が変更された：「植物性食材に重点を置いた健康的な食事を摂る。食事に関する推奨事項は、腸管機能不全の重症度に応じて調節してもよい。」
 - ▶ 4 番目の項目が追加された：「低用量アスピリンを考慮する。」



^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。リンチ症候群、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「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドライン」を参照。

^b 組織型が黒色腫である場合は、NCCN 悪性黒色腫 (メラノーマ) ガイドラインを参照。

^c 浸潤癌 (pT1) の存在を確認する。pTisは転移能をもたない。

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

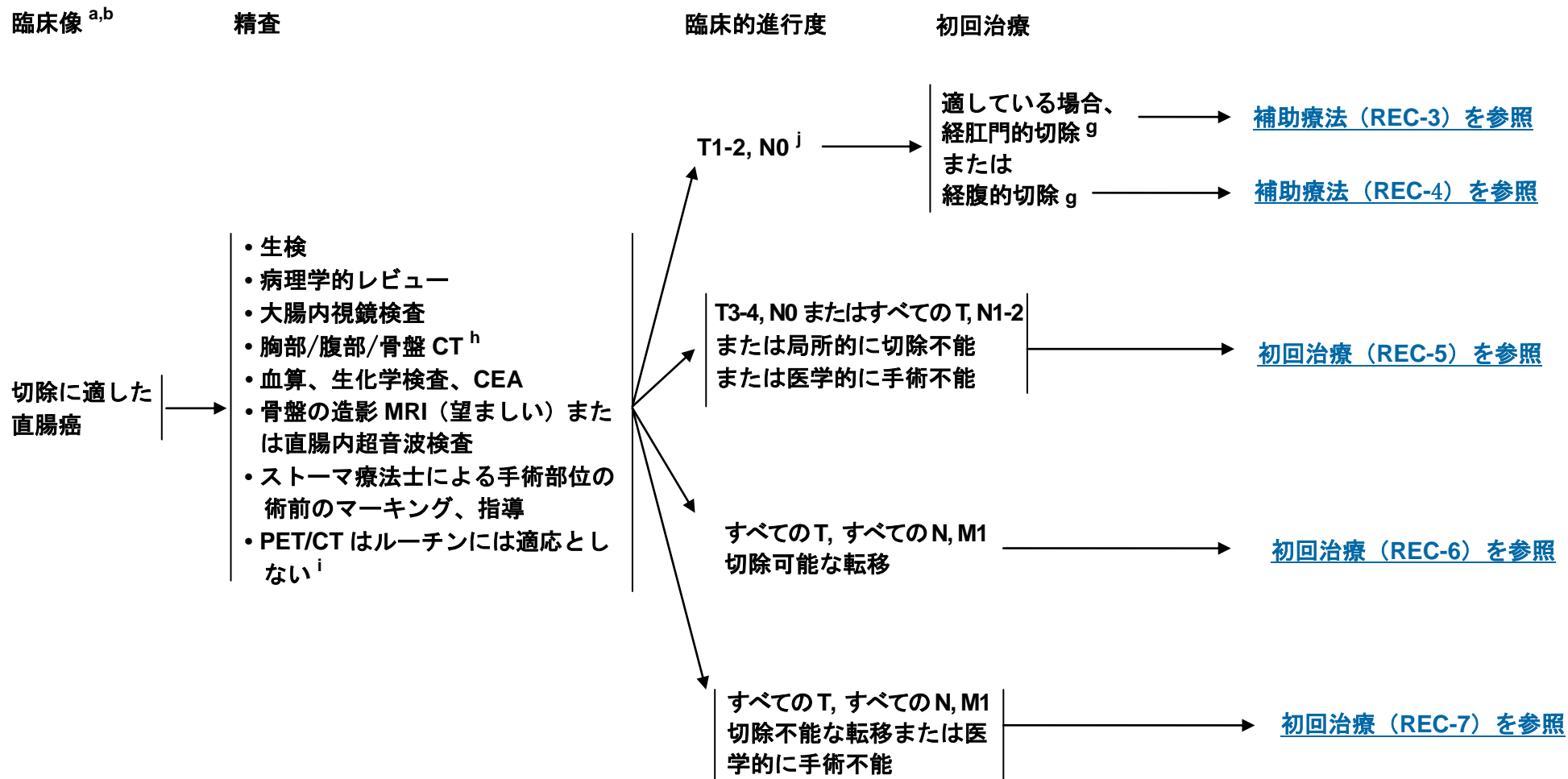
^e 病理学的レビューの原則 (REC-A) の内視鏡的に切除された悪性ポリープを参照。

^f 有茎性の悪性ポリープと比較して有害な転帰 (病変残存、再発、死亡または血行性転移 [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。

^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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



^a 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。リンチ症候群、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「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドライン](#)を参照。

^b 組織型が黒色腫である場合は、[NCCN 悪性黒色腫 \(メラノーマ\) ガイドライン](#)を参照。

^g [手術の原則 \(REC-B\)](#)を参照。

^h CTでは静注または経口の造影剤を使用すべきであり、腹部/骨盤CTでは不十分な場合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。

ⁱ PET/CTを施行する場合にも造影CTは必要である。PET/CTの利用は、造影CT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。

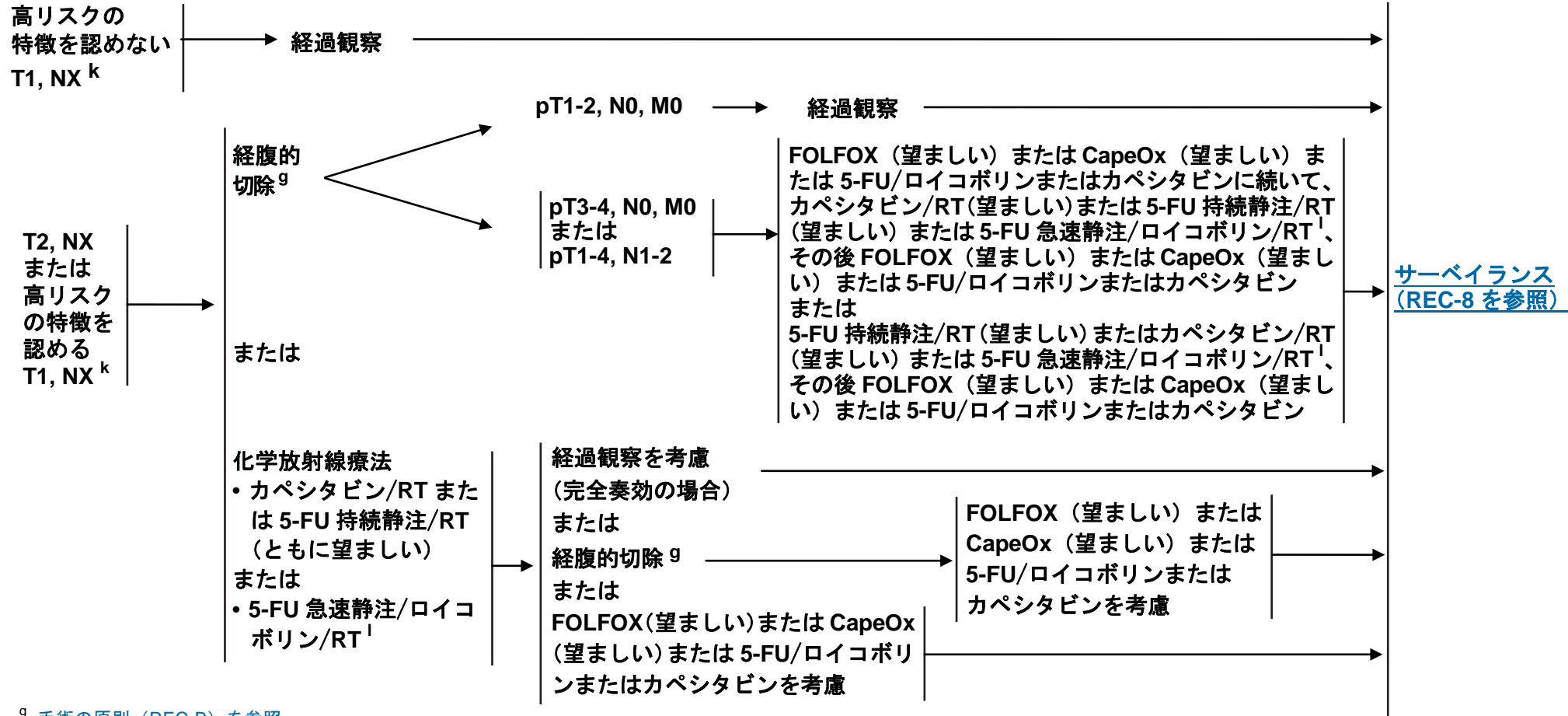
^j T1-2, N0は、直腸内超音波検査またはMRIの評価に基づくべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

経肛門的切除後
の所見

補助療法^{m,n,o}
(6カ月の周術期治療が望ましい)^p



^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

^k 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。

^l 5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT は、カペシタビンまたは 5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

^m 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

ⁿ 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^o 一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査 (胸部/腹部/骨盤の造影 CT) を補助療法前に実施する。

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

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。

cT1-2, N0 に対する
経腹的切除後の所見

補助療法^{m,n,o}
(6カ月の周術期治療が望ましい)^p

pT1-2, N0, M0

経過観察

pT3-4, N0, M0

経過観察

または
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

または

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、続いてカペシタビン/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^l、続いて 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

または

5-FU 持続静注/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/RT^l に続いて 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

pT1-4, N1-2

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、続いてカペシタビン/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^l、続いて 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

または

5-FU 持続静注/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/RT^l に続いて 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

サーベイランス
(REC-8 を参照)

^l 5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT は、カペシタビンまたは 5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

^m 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

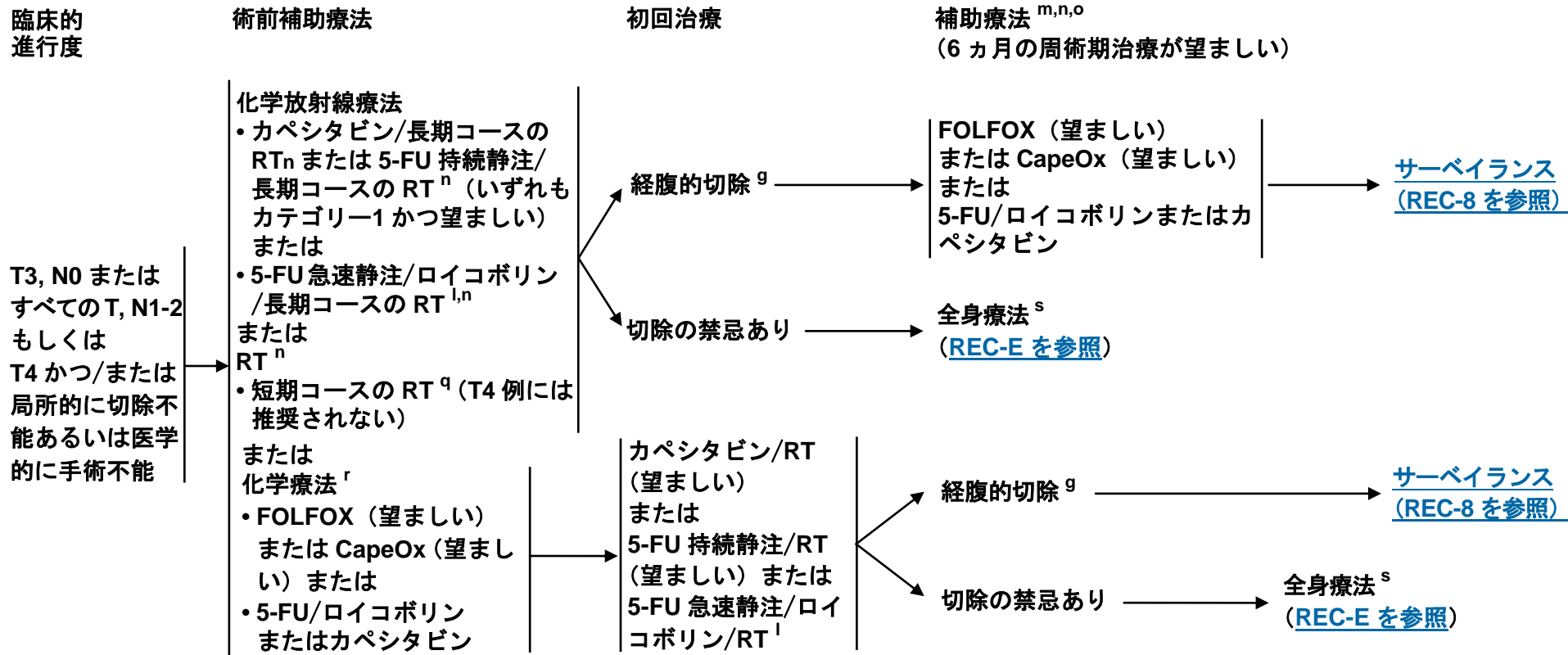
ⁿ 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^o 一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査 (胸部/腹部/骨盤の造影 CT) を補助療法前に実施する。

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

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

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



^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

^l 5-FU 急速静注/ロイコポリン/RT は、カペシタビンまたは 5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

^m 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

ⁿ 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^o 一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査 (胸部/腹部/骨盤の造影 CT) を補助療法前に実施する。

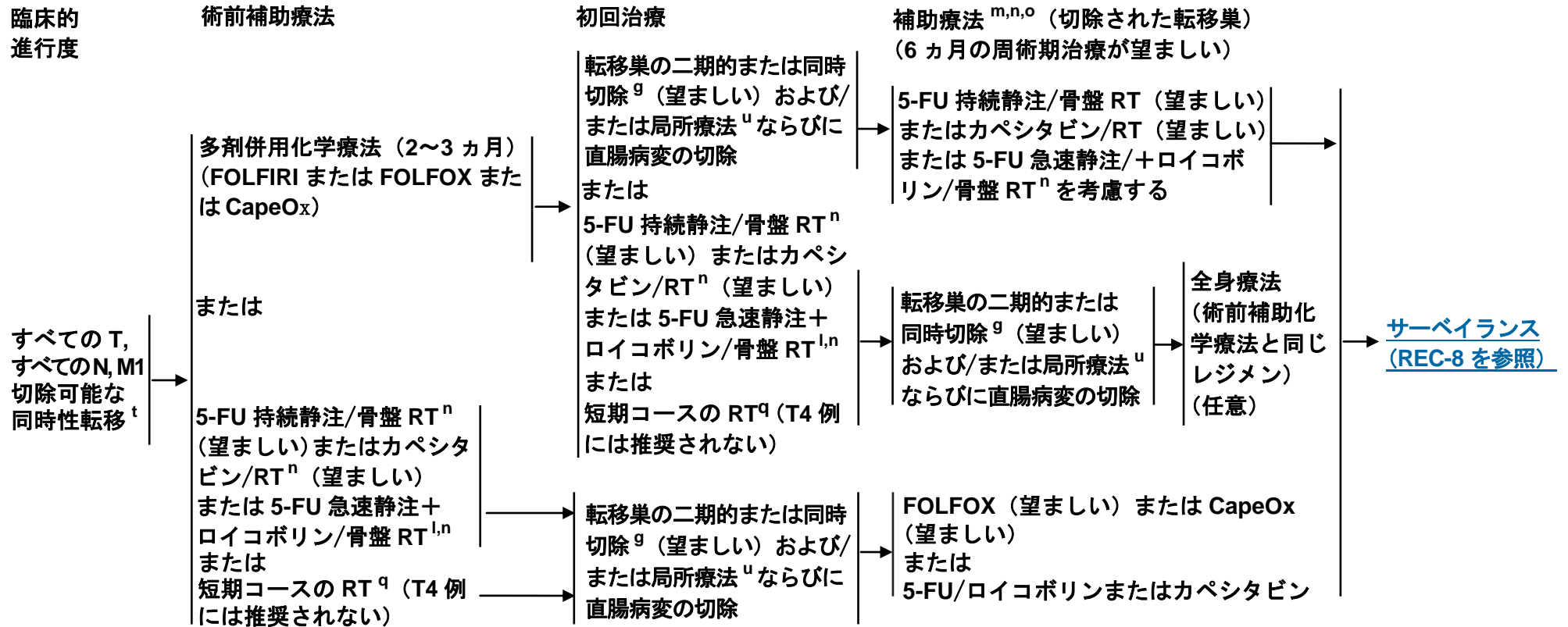
^q 短期コースの RT については、集学的な評価を行い、進行度を下方修正する必要性と長期毒性が生じる可能性について議論すべきである。

^r 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.

^s 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。



^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

^l 5-FU 急速静注/ロイコボリン/RT は、カペシタピンまたは 5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

^m 補助療法の原則 (REC-C) を参照。

ⁿ 放射線療法の原則 (REC-D) を参照。

^o 一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査 (胸部/腹部/骨盤の造影 CT) を補助療法前に実施する。

^q 短期コースの RT については、集学的な評価を行い、進行度を下方修正する必要性と長期毒性が生じる可能性について議論すべきである。

^t 腫瘍の RAS (KRAS および NRAS) および BRAF 遺伝子の判定。腫瘍の MMR または MSI の状態の判定 (以前に行われていない場合)。病学的レビューの原則 (REC-A 5 of 6) の KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査とマイクロサテライト不安定性 (MSI) またはミスマッチ修復 (MMR) 検査を参照。

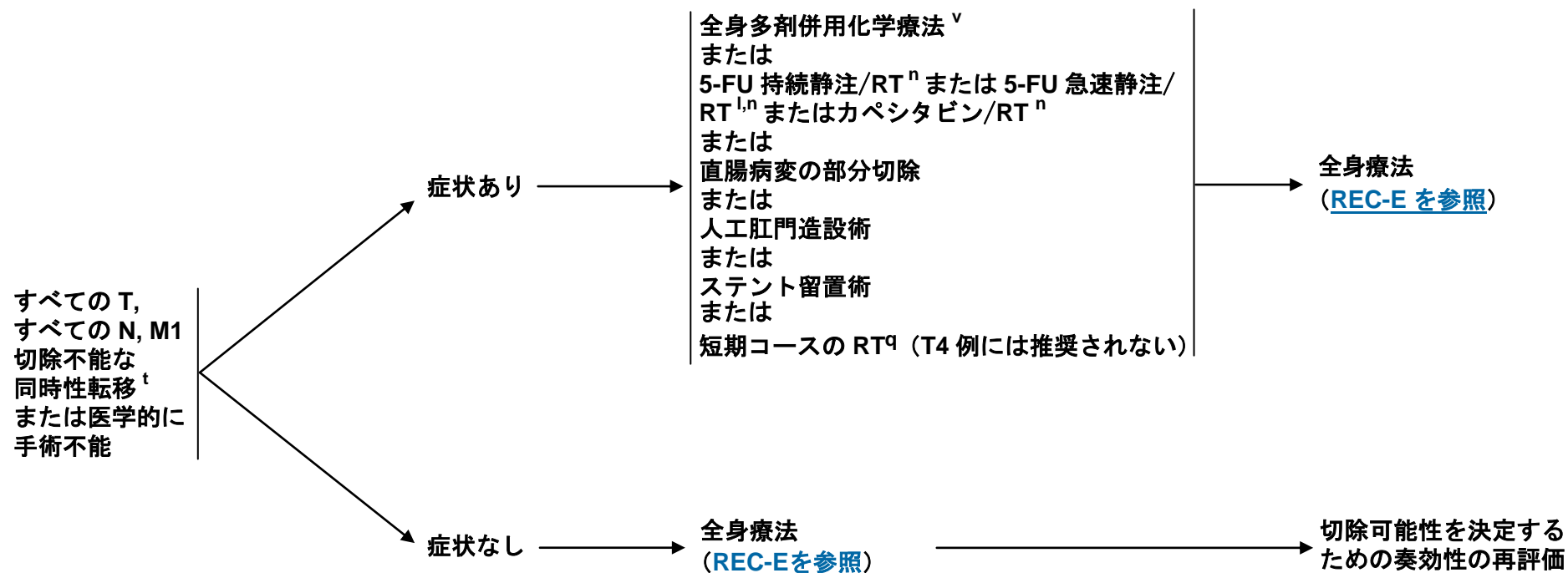
^u 切除の方が局所的なアブレーション手技 (例、画像ガイド下アブレーションまたは SBRT) よりも望ましい。ただし、それらの局所療法は肝または肺への少数転移 (oligometastases) に対して考慮することができる (REC-B および REC-D)。

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



^l 5-FU 急速静注/ロイコポリン/RT は、カペシタビンまたは 5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

ⁿ [放射線療法の原則 \(REC-D\) を参照](#)。

^q 短期コースの RT については、集学的な評価を行い、進行度を下方修正する必要性と長期毒性が生じる可能性について議論すべきである。

^t 腫瘍の RAS (KRAS および NRAS) および BRAF 遺伝子の判定。腫瘍の MMR または MSI の状態の判定 (以前に行われていない場合)。 [病理学的レビューの原則 \(REC-A 5 of 6\)](#) の KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査とマイクロサテライト不安定性 (MSI) またはミスマッチ修復 (MMR) 検査を参照。

^v [切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身療法 \(REC-E\) 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-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

完全な外科的進行度分類による
Stage I

- 1年後に大腸内視鏡検査
- ▶ 進行性腺腫があれば、1年後に繰り返す
 - ▶ 進行性腺腫がなければ^w、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^x

Stage II、III

- 病歴聴取と身体診察を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
- 胸部/腹部/骨盤CT^hを6~12ヵ月毎に計5年間（12ヵ月毎より低頻度はカテゴリ-2B）
- 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^wがなければ、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^x
- 直腸鏡検査（およびEUSまたは造影MRI）を3~6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間（経肛門の切除を受けた患者のみ）
- PET/CTは推奨されない
- [サバイバーシップの原則（REC-F）](#)を参照

Stage IV

- 病歴聴取と身体診察を3~6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間
- CEA^y3~6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間
- 胸部/腹部/骨盤CT^hを3~6ヵ月毎に（6ヵ月毎より低頻度はカテゴリ-2B）2年間、その後は6~12ヵ月毎に計5年間
- 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
 - ▶ 進行性腺腫がなければ^w、3年後に再検、その後は5年毎に繰り返す^x
- 直腸鏡検査（およびEUSまたは造影MRI）を3~6ヵ月毎に2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間（経肛門の切除を受けた患者のみ）
- PET/CT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](#)

^h CTでは静注または経口の造影剤を使用すべきであり、腹部/骨盤CTでは不十分な場合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。

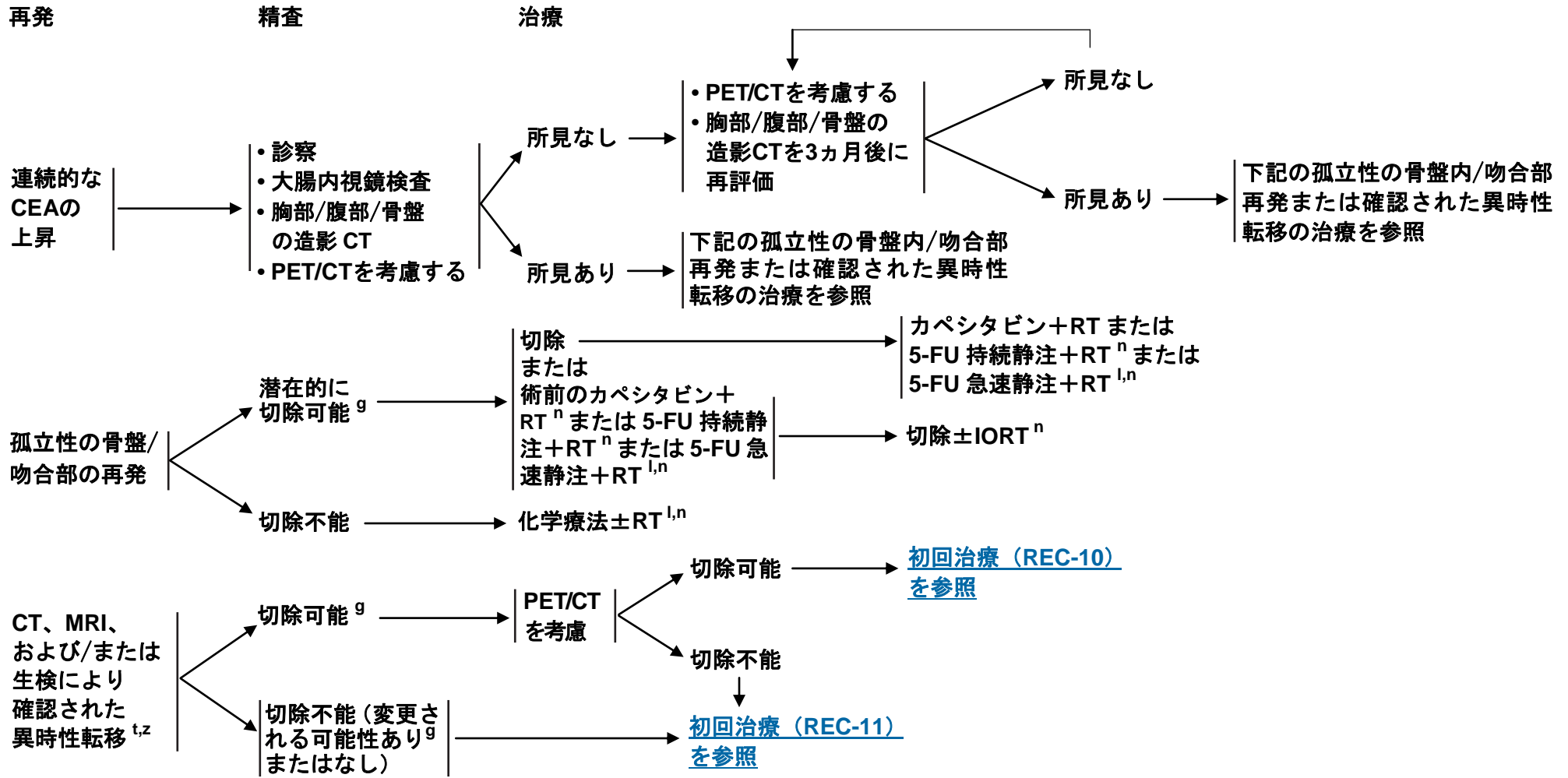
^w 絨毛状ポリープ、1cm超のポリープ、または高異型度。

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

^y 患者が孤立性転移切除の潜在的な対象である場合。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

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



^g [手術の原則 \(REC-B\) を参照](#)。

^l 5-FU 急速静注/ロイコポリン/RT は、カペシタビンまたは 5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

ⁿ [放射線療法の原則 \(REC-D\) を参照](#)。

^t 腫瘍の RAS (KRAS および NRAS) および BRAF 遺伝子の判定。腫瘍の MMR または MSI の状態の判定 (以前に行われていない場合)。[病理学的レビューの原則 \(REC-A 5 of 6\)](#) の KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査とマイクロサテライト不安定性 (MSI) またはミスマッチ修復 (MMR) 検査を参照。

^z 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。

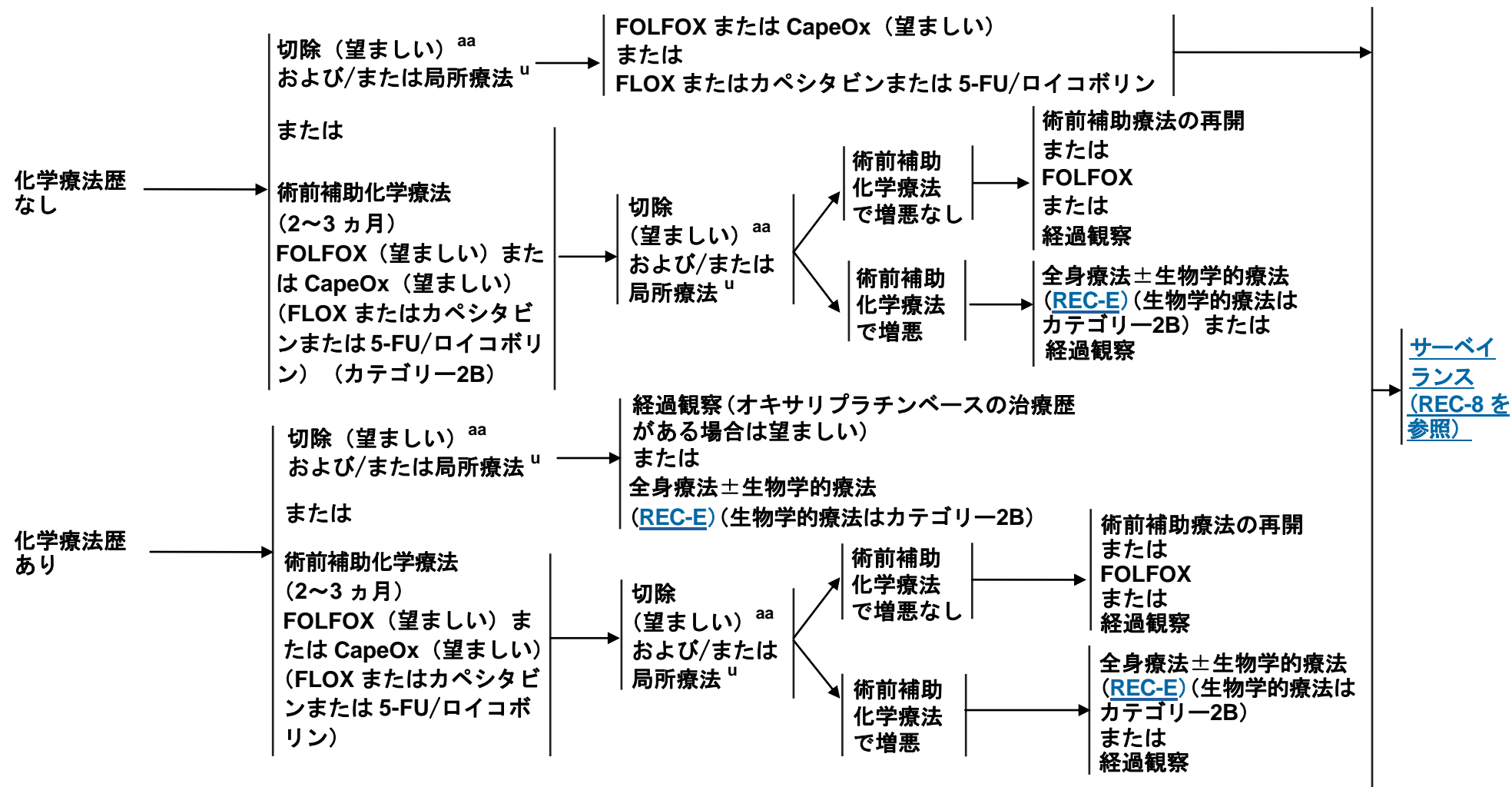
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

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^o（6カ月の周術期治療が望ましい）



^o 一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査（胸部/腹部/骨盤の造影CT）を補助療法前に実施する。

^u 切除の方が局所的なアブレーション手技（例、画像ガイド下アブレーションまたはSBRT）よりも望ましい。ただし、それらの局所療法は肝または肺への少数転移（oligometastases）に対して考慮することができる（**REC-B**および**REC-D**）。

^{aa} 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、選択肢の一つである。

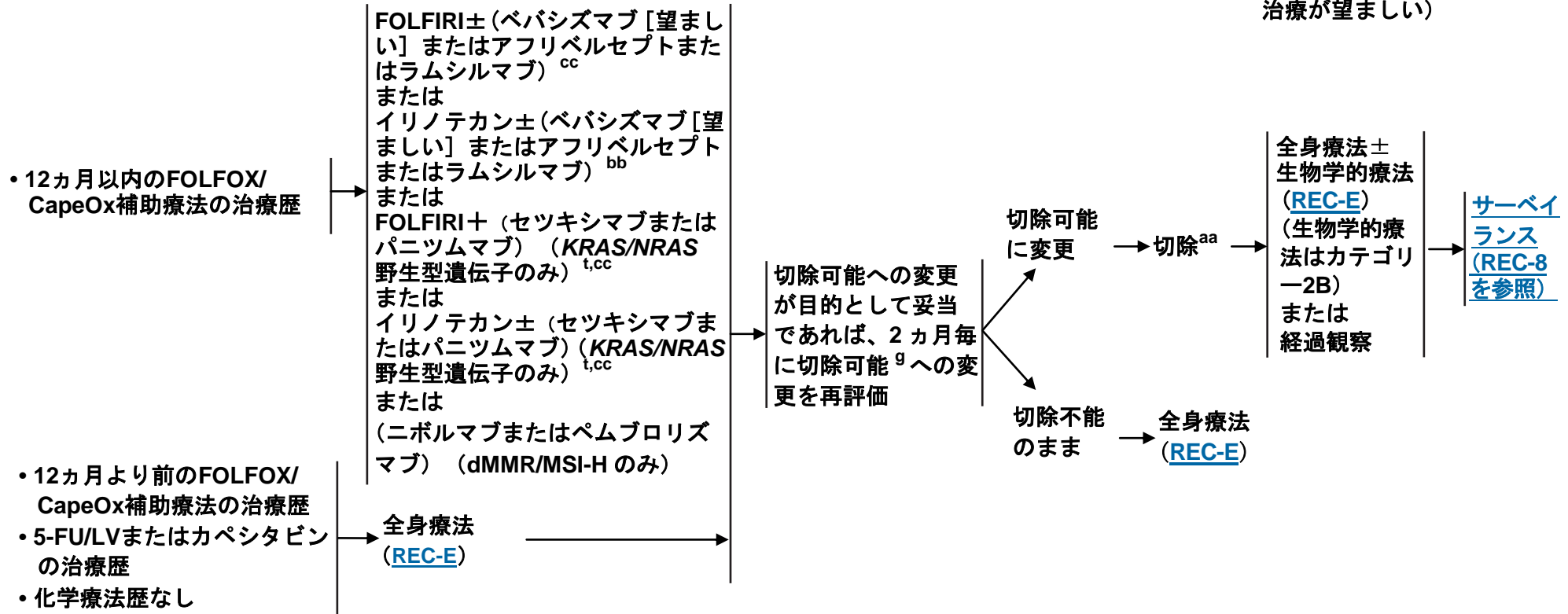
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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

切除不能な異時性転移

初回治療

補助療法^o (6カ月の周術期治療が望ましい)



^g 手術の原則 (REC-B) を参照。

^o 一次治療または切除に対する反応を評価するため、画像検査 (胸部/腹部/骨盤の造影 CT) を補助療法前に実施する。

^t 腫瘍の RAS (KRAS および NRAS) および BRAF 遺伝子の判定。腫瘍の MMR または MSI の状態の判定 (以前に行われていない場合)。病学的レビューの原則 (REC-A 5 of 6) の KRAS、NRAS および BRAF 遺伝子変異検査とマイクロサテライト不安定性 (MSI) またはミスマッチ修復 (MMR) 検査を参照。

^{aa} 肝動注療法±5-FU/ロイコボリンの全身投与 (カテゴリ-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、選択肢の一つである。

^{bb} 毒性および/または費用の面から、望ましい血管新生阻害薬はベバシズマブである。

^{cc} BRAF V600E 変異は、パニツムマブまたはセツキシマブで反応が得られる可能性を大きく低下させる。

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。

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。
- 良好な組織病理学的特徴：Grade 1 または 2、脈管侵襲を認めないことおよび切除断端陰性。切除断端陽性となる条件の定義に関するコンセンサスは得られていない。断端陽性は、1) 腫瘍が切離端から 1mm 未満に存在、2) 腫瘍が切離端から 2mm 未満に存在、3) 焼灼範囲内の腫瘍細胞の存在と定義されている¹⁻⁴。
- 不良な組織学的特徴：Grade 3 または 4、または脈管侵襲陽性もしくは「断端陽性」。断端陽性の定義については、上記を参照。
いくつかの研究において、tumor budding が予後不良と関連する組織学的に有害な所見であり、これを認める場合には内視鏡的に切除された悪性ポリープに対してポリープ切除術が十分な治療とならない可能性があることが示されている。
- 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、外科的剥離面断端および腸間膜断端の状態¹¹⁻¹²。
 - ▶ 外科的剥離面断端 (CRM)¹³⁻¹⁷
 - ▶ 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 (PNI)²¹⁻²³
 - ▶ 腫瘍病巣 (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 (CAP) 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

AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版および CAP ガイドラインの推奨に従った腫瘍の反応に関するグレード分類は、Ryan R らの分類システム (Histopathology 2005;47:141-146.) を改変したものである。

- ▶ 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

CAP によると、治療に対する腫瘍の反応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、腫瘍の反応をグレード分類するよう推奨している。用いられている他の分類システムの参考文献を示す^{15,16,18,19}。

[REC-A 3 of 6の組織学的進行度 \(続き\) 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 (続き)

- 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、全生存および無病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。
- 腫瘍病巣 (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かつ不連続な腫瘍病巣は、腫瘍周囲への集積または衛星結節と考えられ、リンパ節が腫瘍に置き換えられたものとはみなされない。ほとんどの例が脈管侵襲によるもので、極めてまれに PNI によるものがある。これらの腫瘍病巣は無病生存および全生存の悪化に結び付くため、その数を外科病理報告に記載すべきである。

[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 CAP は、直腸癌の進行度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、0.2mm 未満の「腫瘍クラスター」は遊離腫瘍細胞 (pN0) であり、転移癌とはみなしていない。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、発育の証拠 (例えば、腺分化、洞拡張、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

- 遠隔転移を有する大腸癌患者では、全例の腫瘍組織で RAS (KRAS および NRAS) および BRAF 変異に関するジェノタイプ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⁴⁸⁻⁵⁰。BRAF V600E 変異は、パニツムマブまたはセツキシマブで反応が得られる可能性を大きく低下させる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手法はない (例えば、配列決定、ハイブリダイゼーション)。
- この検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織で実施できる。KRAS、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⁵⁴。

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)⁵⁵⁻⁵⁷。

マイクロサテライト不安定性 (MSI) またはミスマッチ修復 (MMR) 検査:

- 結腸癌または直腸癌の既往があるすべての患者を対象として、MMR*または MSI*の universal testing が推奨される。[NCCN「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインを参照のこと。](#)
- MLH1 欠失がある状況で BRAF V600E 変異が存在すると、リンチ症候群の診断が困難になる可能性がある。
- Stage II で MSI-H の患者は、予後良好である場合がある一方、5-FU による補助療法は有益とならない⁵⁸。
- MMR または MSI の検査は、CLIA の認定を受けた検査施設でのみ実施すべきである。

*MMR に対する IHC と MSI に対する PCR は、異なる分析法ではあるが、同じ生物学的効果が測定される。

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

[REC-A 2 of 6 の組織学的進行度を参照](#)

[REC-A 4 of 6 のリンパ節の評価を参照](#)

[参考文献はREC-A 6 of 6を参照](#)

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

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

病理学的レビューの原則 (6 of 6) 参考文献

- 1 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807.
- 2 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
- 3 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- 4 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- 5 Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-444.
- 6 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
- 7 Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- 8 Hager T, Gall FP, and Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151.
- 9 Willett, CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
- 10 Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, and Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:2001-2006.
- 11 Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 204 and beyond. *Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- 12 Compton CC, Fielding LP, Burkhardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- 13 Nagtegaal ID, 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.
- 14 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89:327-334.
- 15 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- 16 Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- 24 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- 25 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.
- 26 Sobin HL and Green EFL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for PN0. *Cancer* 2001;92:452.
- 27 Sari 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.
- 28 Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, et al. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- 29 Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- 30 Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- 31 Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10:213-218.
- 32 Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- 33 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-162.
- 34 Scott KWM and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-1167.
- 35 Wichmann MW, Mollar C, Meyer G, et al. Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
- 36 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:426-431.
- 37 Turner RR, Nora DT, Trochad 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.
- 38 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-330.
- 39 Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763.
- 40 *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- 41 Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- 42 Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- 43 Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241.
- 44 Yasuda K, Adachi Y, Shiraiishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304.
- 45 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002;8:759-767.
- 46 Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998;41:1244-1249.
- 47 Greenon 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.
- 48 Lieve 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.
- 49 Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Bokmeyer 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/22466022>.
- 53 Pietrantonio F, Petrelli F, Coiro A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015.
- 54 Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- 55 Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 60:849-855, 2007.
- 56 Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. On behalf of the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for the reporting of surgically resected specimens in colorectal carcinoma. *Human Pathol* 38:537-545, 2007.
- 57 Nagtegaal ID, Van de Velde CJA, Derwoud 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.
- 58 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

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

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
 - ▶ 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。

- 腹腔鏡手術の短期および長期成績が開腹手術と同程度であったことを示す研究もある一方で^{2,3}、腹腔鏡手術の方が外科的剥離面断端陽性率と TME が不完全に終わる頻度が高いことを示した研究結果もある^{4,5}。したがって、低侵襲手術による切除は以下の原則に基づいて考慮される：
 - ▶ 直腸間膜全切除を伴う低侵襲直腸切除術の経験がある外科医が執刀すべきである。
 - ▶ 進行度分類に基づき外科的剥離面断端陽性の危険があるないしリスクが高いと判断される局所進行癌には適応とならない。このような高リスクの腫瘍には、開腹手術が望ましい。
 - ▶ 癌による急性腸閉塞または穿孔を認めない。
 - ▶ 徹底的な腹腔内の検索が必要である。
- リンパ節郭清^{6,7}
 - ▶ 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](#)

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する第一選択の治療法である⁸。
- 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^{9,10}。
- 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¹¹⁻¹³。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⁸。全病巣が、焼灼または切除可能である必要がある。
- 動脈を標的とするカテーテル治療と特にイットリウム 90 マイクロスフィアを用いた選択的内照射療法は、化学療法に抵抗性/難治性で肝転移が優勢な厳選された患者において選択肢の一つとなる。
- 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)。
- 選択された患者では再切除を考慮できる¹⁴。

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¹⁵⁻¹⁸。
- 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¹⁹⁻²²。
- 選択された患者では再切除を考慮できる²³。
- 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。すべての病変が焼灼または切除可能である必要がある。
- 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 ヶ月後、その後は 2 ヶ月毎に、切除に関する再評価を考慮すべきである²⁴⁻²⁷。
- 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²⁸。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²⁹。

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 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 Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Eng J Med* 2015;372:1324-1332.
- 3 Jeong S-Y, 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.
- 4 Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes. The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355.
- 5 Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer. The ALacaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356-1363.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- 19 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.
- 20 Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- 21 Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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ヵ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日目に静注*、ロイコポリン 400mg/m² を1日目に静注**、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ヵ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
ロイコポリン 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ヵ月の周術期療法を行う。
- カペシタビン⁵
カペシタビン[#]1,000~1,250mg/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ヵ月の周術期治療を行う。
- CapeOx^{6,7}
オキサリプラチン 130mg/m² を1日目に静注*、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ヵ月の周術期治療を行う。
- 5-FU 500mg/m² を急速静注、週1回、6週間+ロイコポリン 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ヵ月の周術期治療を行う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+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
- 放射線治療+5-FU/ロイコポリン^{10†}
5-FU 400mg/m² を急速静注+ロイコポリン 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

参考文献は REC-C 2 of 2 を参照

* オキサリプラチンは2時間かけて投与しても、1mg/m²/分の速度でより短時間で投与してもよい。ロイコポリンの投与はオキサリプラチンの投与時間に合わせるべきである。

Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

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

‡ 5-FU 急速静注/ロイコポリン/RT は、カペシタビンまたは5-FU 持続静注に耐えられない患者に対する選択肢である。

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（他のフッ化ピリミジン系薬剤も同様）による強い毒性を経験する可能性があり、カペシタビンはより低用量としなければならない可能性。

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.
- ³Maindault-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, 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.
- 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.
- 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.
- 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ー2Aである。

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

放射線療法の原則

- 照射野には、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めるべきである。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めるべきである。
- 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、臨床試験内もしくは、治療歴のある再発患者への再度の放射線療法やまれな解剖学的状態にある患者の治療など、特殊な臨床状況でのみ用いるべきである。
- 照射線量：
 - ▶ 骨盤に45~50Gyを25~28分割して照射する。
 - ▶ 切除可能な癌の場合、45Gyの照射後に、周囲2cmを含む腫瘍床に対する5.4Gy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、5.4~9.0Gyを3~5分割照射する。
 - ▶ 小腸の被曝線量は45Gyまでに制限すべきである。
- 超音波検査または骨盤MRIによりT3の直腸癌であることが確認された患者には、短期コースの放射線療法（25Gyを5分割照射）と治療終了から1~2週間以内の手術を考慮することもできる¹。
- 特に、T4または再発症例で、切除断端までの距離が極めて短い、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）を考慮してもよい。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10~20Gy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54Gyよりも高い線量が必要になる可能性がある。
- フッ化ピリミジン系薬剤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。
- 動脈を標的とするカテーテル治療と特にイットリウム90マイクロスフィアを用いた選択的内照射療法は、化学療法に抵抗性/難治性で肝転移が優勢な厳選された患者において選択肢の一つとなる。
- 肝または肺への転移巣の数が少ない厳選された症例もしくは臨床試験の設定では、転移巣に対する放射線療法を考慮することも可能である。ただし、放射線療法を外科的切除の代わりとして用いてはならない。放射線の照射には原体性の高いを用いるべきである。選択できる方法としては、三次元原体照射法、IMRT、体幹部定位放射線治療（SBRT）などが挙げられる。
- 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。

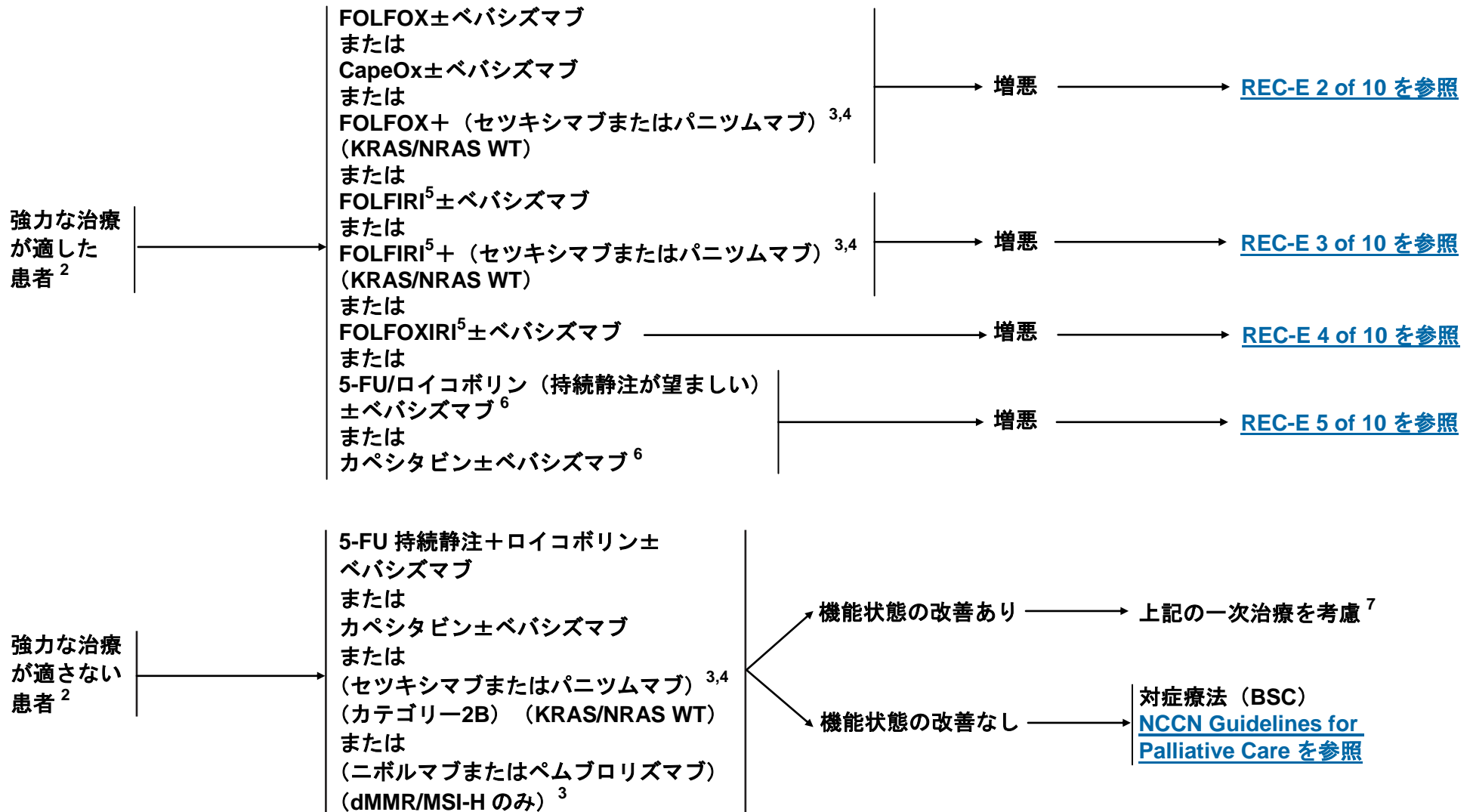
¹ Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol 2012;30:3827-3833.

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全身療法：¹ (1 of 10)

一次治療



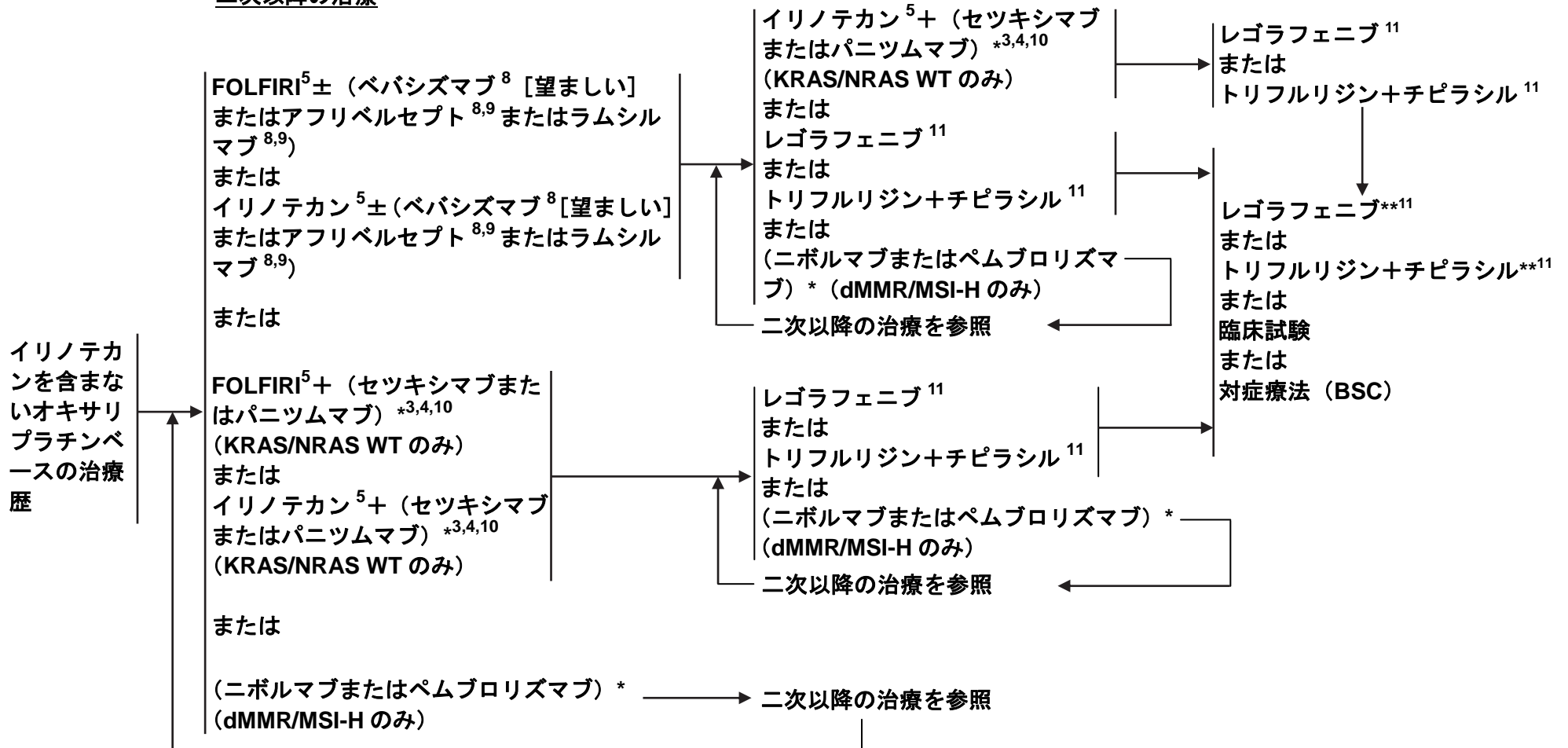
[REC-E 6 of 10 の脚注を参照](#)

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全身療法：¹ (2 of 10)

二次以降の治療



*いずれも投与歴がない場合

**投与歴がない場合

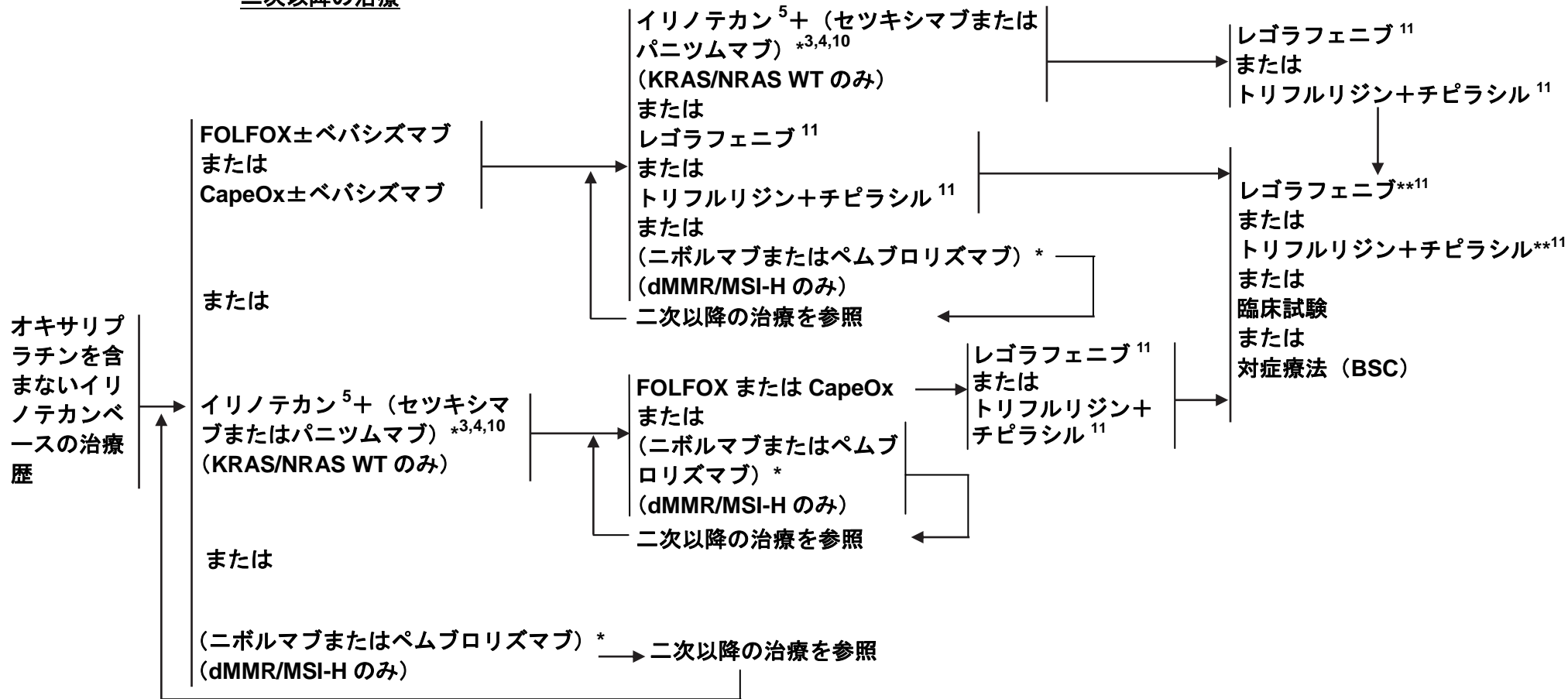
REC-E 6 of 10 の脚注を参照

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全身療法：¹ (3 of 10)

二次以降の治療



*いずれも投与歴がない場合

**投与歴がない場合

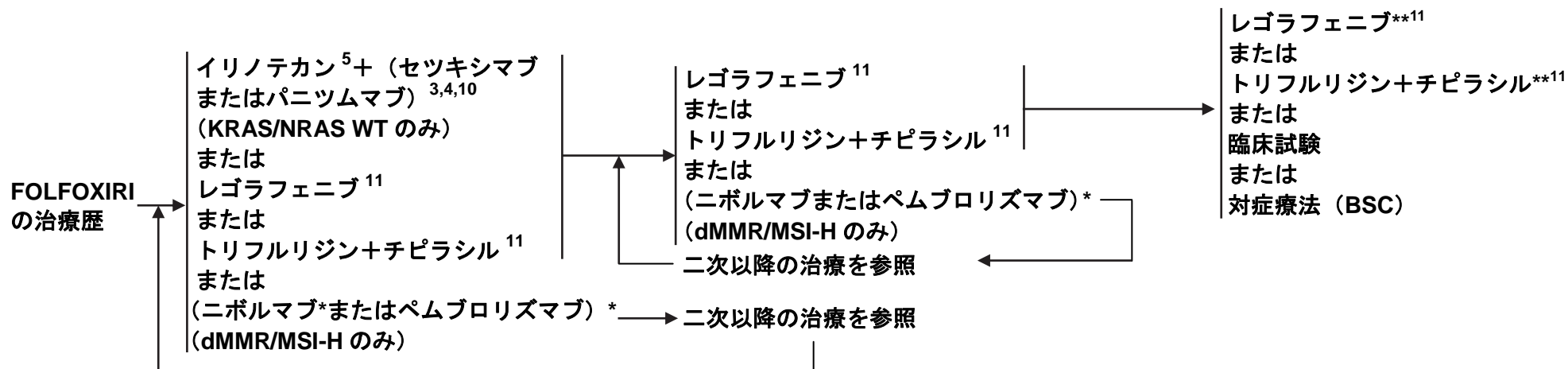
REC-E 6 of 10 の脚注を参照

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全身療法¹：（4 of 10）

二次以降の治療



*いずれも投与歴がない場合

**投与歴がない場合

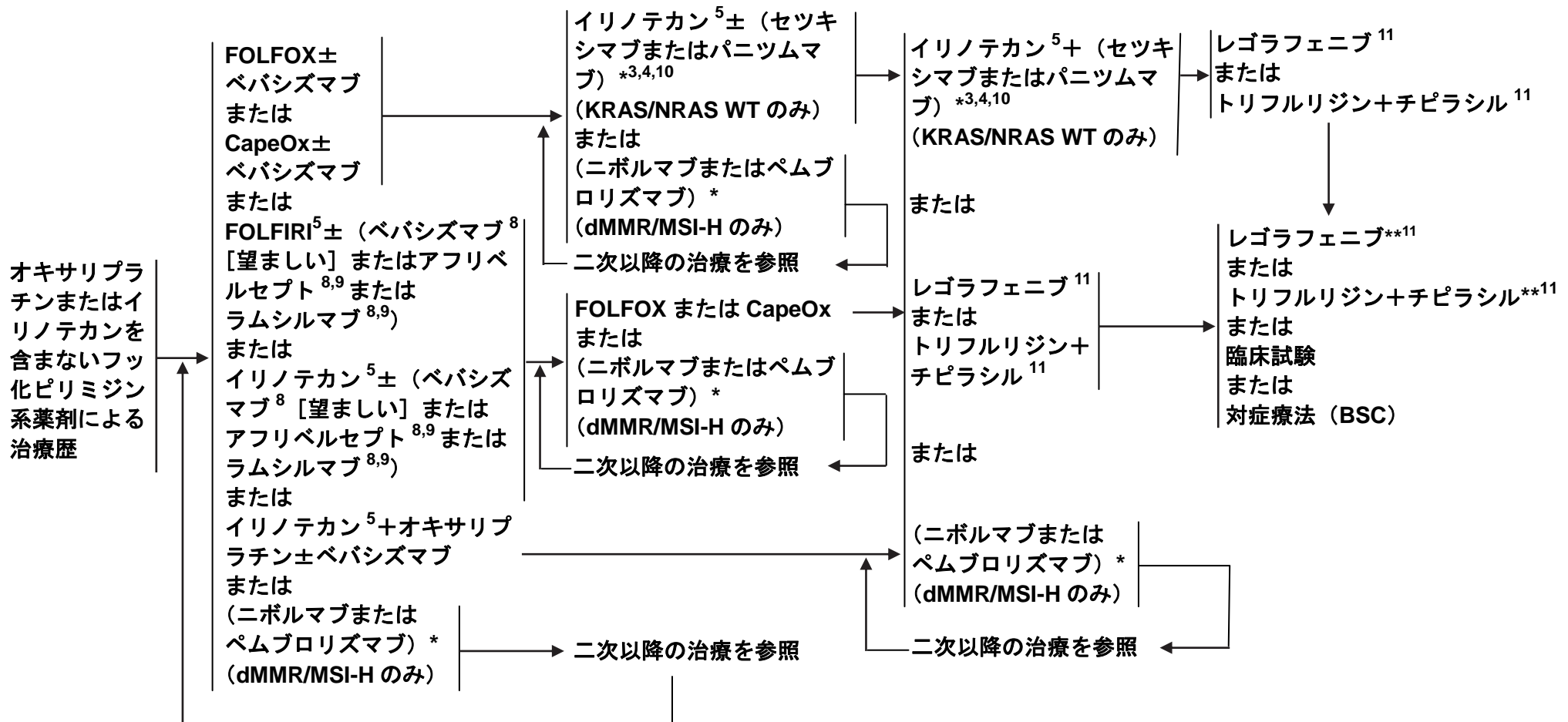
[REC-E 6 of 10 の脚注を参照](#)

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全身療法¹ : (5 of 10)

二次以降の治療



*いずれも投与歴がない場合

**投与歴がない場合

REC-E 6 of 10 の脚注を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

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

切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身療法（6 of 10）

- 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7～10ページ）を参照](#)。
- ² 治療経過のモニタリングのための胸部/腹部/骨盤部の造影CTまたは、胸部の造影CTと腹部/骨盤部の造影MRI。PET/CTを用いてはならない。
- ³ [病理学的レビューの原則（REC-A 5 of 6）を参照](#)。
- ⁴ BRAF V600E 変異は、パニツムマブまたはセツキシマブで反応が得られる可能性を大きく低下させる。
- ⁵ イリノテカン¹はジルベール症候群や血清ビリルビンが上昇している患者では慎重に使用すべきである。UGT1A1に対する市販の検査法が利用可能である。臨床実践における使用のためのガイドラインは確立されていない。
- ⁶ オキサリプラチンまたはイリノテカンに耐えられない患者に対する治療選択肢。
- ⁷ フッ化ピリミジン系薬剤を含むレジメンで進行した後のカペシタビン単剤治療には効果がないことが示されており、推奨されない。
- ⁸ 毒性および/または費用の面から、望ましい血管新生阻害薬はベバシズマブである。
- ⁹ FOLFIRI-ベバシズマブ投与中に増悪した患者におけるFOLFIRI-アフリベルセプトまたはFOLFIRI-ラムシルマブ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。アフリベルセプトおよびラムシルマブは、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。
- ¹⁰ セツキシマブまたはパニツムマブは、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は単剤で使用する事が推奨される。
- ¹¹ レゴラフェニブまたはトリフルリジン+チピラシルは、選択可能なすべてのレジメンで増悪した患者に対する治療選択肢である。

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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身療法—化学療法レジメン (7 of 10)

mFOLFOX 6^{1,2,3,¶}

オキサリプラチン 85mg/m² を 1 日目に静注*
ロイコボリン 400mg/m² を 1 日目に静注**
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

mFOLFOX 7⁴

オキサリプラチン 85mg/m² を 1 日目に静注*
ロイコボリン 400mg/m² を 1 日目に静注**
5-FU 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

FOLFOX+ベバシズマブ⁵

ベバシズマブ 5mg/kg を 1 日目に静注
2 週間毎に繰り返す

FOLFOX+パニツムマブ⁶ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)

パニツムマブ 6mg/kg を 1 日目に 60 分かけて静注
2 週間毎に繰り返す

FOLFOX+セツシキマブ⁷ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)

セツシキマブ 400mg/m² を初回投与として 2 時間かけて静注、
その後、250mg/m² を毎週 1 回 60 分かけて静注
またはセツシキマブ 500mg/m² を 1 日目に 2 時間かけて静注、2 週間毎に
繰り返す

CapeOx⁸

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

CapeOx+ベバシズマブ^{8¶}

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

参考文献はREC-E 10 of 10を参照

* オキサリプラチンは 2 時間かけて投与しても、1mg/m²/分の速度でより短時間で投与してもよい。ロイコボリンの投与はオキサリプラチンの投与時間に合わせるべきである。

Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

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

‡ このレジメンの安全性および有効性データの大部分は、1,000mg/m² を開始用量とし、14 日間にわたる 1 日 2 回の投与を 21 日毎に繰り返すカペシタビン療法が標準とされてい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カペシタビン (他のフツ化ピリミジン系薬剤も同様) で強い毒性を経験する可能性があり、カペシタビンはより低用量としなければならない可能性がある。

¶ 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全身療法—化学療法レジメン (8 of 10)

FOLFIRI^{9,10}

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/m^{2**} 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

FOLFIRI+ベバシズマブ^{11,¶}

ベバシズマブ 5mg/kg を 1 日目に静注
2 週間毎に繰り返す

FOLFIRI+セツキシマブ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)

セツキシマブ 400mg/m² を初回は 2 時間かけて静注、
その後、250mg/m² を毎週 60 分かけて静注¹²
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¹³

FOLFIRI+パニツムマブ¹⁴ (KRAS/NRAS 野生型遺伝子のみ)

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¹⁵

アフリベルセプト 4mg/kg を 1 日目に 60 分かけて静注
2 週間毎に繰り返す

FOLFIRI+ラムシルマブ¹⁶

ラムシルマブ 8mg/kg を 1 日目に 60 分かけて静注
2 週間毎に繰り返す

FOLFOXIRI¹⁷

イリノテカン静注 165mg/m²、オキサリプラチン静注* 85mg/m²、ロイコボリン 400**mg/m² をそれぞれ 1 日目に投与し、フルオロウラシル 1,600mg/m²/日の 2 日間 (合計 3,200mg/m² を 48 時間かけて) にわたる持続静注を 1 日目に開始

2 週間毎に繰り返す

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 の推奨用量と一致させることを強く考慮すべきである。

FOLFOXIRI+ベバシズマブ¹⁸

ベバシズマブ 5mg/kg を 1 日目に静注
2 週間毎に繰り返す

IROX¹⁹

オキサリプラチン 85mg/m² を静注後*、
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

[参考文献はREC-E 10 of 10を参照](#)

* オキサリプラチンは 2 時間かけて投与しても、1mg/m²/分の速度でより短時間で投与してもよい。ロイコボリンの投与はオキサリプラチンの投与時間に合わせるべきである。Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

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

¶ 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全身療法—化学療法レジメン（9 of 10）

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²⁰

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)⁹

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²¹

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²¹

カペシタビン⁸

カペシタビン 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+ベバシズマブ^{22,†}

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

イリノテカン

イリノテカン 125mg/m² を 1 日目、8 日目に 30~90 分かけて静注

3 週間毎に繰り返す^{23,24}

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

イリノテカン+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²⁵

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¹³

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²⁵

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¹³

パニツムマブ²⁶ (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²⁷

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

トリフルリジン+チピラシル²⁸

トリフルリジン+チピラシル 35mg/m² を 1 回当たり最大 80mg まで (トリフルリジンの成分量に基づく)

1~5 日および 8~12 日に 1 日 2 回経口投与

28 日毎に繰り返す

ペムプロリズマブ²⁹

ペムプロリズマブ 2mg/kg を 3 週間毎

ニボルマブ³⁰

ニボルマブ 3mg/kg を 2 週間毎に

またはニボルマブ 240mg を 2 週間毎に静注

参考文献はREC-E 10 of 10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。

† 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。

§ 一般的には、レゴラフェニブは低用量 (80 または 120mg) で開始して、忍容性に依じて増量する。

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。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身療法—参考文献（10 of 10）

- ¹deGramont 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.
- 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.
- 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.
- ⁴Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. *Ann Oncol* 2014;25:1172-1178.
- ⁵Emmanouilides 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.
- ⁶Douillard 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.
- ⁷Venook 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.
- ⁸Saltz 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.
- ⁹Andre 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.
- ¹⁰Fuchs 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.
- ¹¹Heinemann 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.
- ¹²Cunningham 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.
- ¹³Martín-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.
- ¹⁴Peeters 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.
- ¹⁵Van 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.
- ¹⁶Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
- ¹⁷Falcone 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.
- ¹⁸Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315.
- ¹⁹Haller 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.
- ²⁰Wolmark 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.
- ²¹Jäger 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.
- ²²Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085.
- ²³Cunningham 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.
- ²⁴Fuchs 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.
- ²⁵Van 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.
- ²⁶Van 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.
- ²⁷Grothey 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.
- ²⁸Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECURSE). *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
- ²⁹Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ³⁰Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab {+/-} ipilimumab in treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3501.

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：

[NCCN Guidelines for Survivorship](#) を参照

- 慢性的な下痢または失禁
 - ▶ 止瀉薬、膨張性下剤、食事療法、骨盤底リハビリテーションおよび保護用下着の着用を考慮する。
- オキサリプラチンによる神経障害には
 - ▶ 痛みを伴う神経障害に対してデュロキセチンを考慮する。
- 疲労には
 - ▶ 身体活動を減らす、エネルギーを節約する対策を勧める。
- 切除後および/または骨盤照射後の性機能障害^{6,7}
 - ▶ 性機能障害、勃起障害、性交痛および腔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。
- 骨盤への照射後は骨盤骨折/骨密度低下の可能性あり
 - ▶ 骨密度のモニタリングを考慮する。

サバイバーシップのケア計画：

腫瘍医とプライマリケア医は、サーベイランス期間中の役割を定めておき、その役割を患者に伝えておくべきである⁸。

- 以下を含めたサバイバーシップのケア計画を策定する：
 - ▶ 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
 - ▶ 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を記述する

- ▶ サーベイランスの推奨事項。
- ▶ 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。
- ▶ 健康促進行動の推奨事項

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](#)
- 前立腺癌：[NCCN 前立腺早期発見ガイドライン](#)

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：

[NCCN Guidelines for Survivorship](#) を参照

- 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。食事に関する推奨事項は、腸管機能不全の重症度に応じて調節してもよい。
- 低用量アスピリンを考慮する。
- 飲酒量を制限する。
- 必要に応じて禁煙カウンセリングを求める。

プライマリケア医の診療下で適応がある場合は、追加的な健康モニタリングや予防接種を施行すべきである。生存者には、生涯にわたってプライマリケア医と治療上の関係を維持することが勧められる。

[NCCN Guidelines for Survivorship](#) 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。

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
参考文献

- ¹Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. *Cancer* 2007;110: 2075-2082.
- ²Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369.
- ³Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994.
- ⁴DeSnoo 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.
- ⁵McGough 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.
- ⁶Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-88.
- ⁷Lange 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.
- ⁸Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.
- ⁹Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ—2Aである。

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

表1. TNM の定義

原発巣 (T)	
TX	原発巣の評価が不可能
T0	原発巣を認めない
Tis	上皮内 (粘膜) 癌: 上皮内または粘膜固有層に浸潤 ^a
T1	腫瘍が粘膜下層に浸潤している
T2	腫瘍が固有筋層に浸潤している
T3	腫瘍が固有筋層を越えて漿膜下層内に浸潤している
T4a	腫瘍が臓側腹膜の表面に貫通している ^b
T4b	腫瘍が他の臓器または組織に直接浸潤または癒着している ^{b,c}
所属リンパ節 (N)	
NX	所属リンパ節の評価が不可能
N0	所属リンパ節に転移なし
N1	1~3個の所属リンパ節転移あり
N1a	1個の所属リンパ節転移あり
N1b	2~3個の所属リンパ節転移あり
N1c	所属リンパ節への転移を認めず、漿膜下層、腸間膜または腹膜に覆われていない結腸周囲または直腸周囲組織内に腫瘍病巣を認める
N2	4個以上の所属リンパ節の転移あり
N2a	4~6個の所属リンパ節転移あり
N2b	7個以上の所属リンパ節転移あり
遠隔転移 (M)	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	1つの臓器または部位に限局する転移 (例えば、肝、肺、卵巣、所属リンパ節以外のリンパ節)
M1b	2つ以上の臓器/部位または腹膜への転移

表2. 解剖学的病期/予後グループ

Stage	T	N	M	Dukes分類*	MAC 分類*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
IVB	T4b	N1-N2	M0	C	C3
	すべてのT	すべてのN	M1a	-	-
IVB	すべてのT	すべての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)。病理学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 American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC (SBM) 社発行の *AJCC Cancer Staging Manual* 第7版 (2010年) である。(進行度分類表を裏付ける全情報およびデータについては www.springer.com を参照。) 本資料の引用についてはすべて、出典としてAJCCを表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer SBM社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-2
リスク評価	MS-3
TNM 進行度分類	MS-5
病理学	MS-5
大腸癌におけるビタミンDの役割	MS-8
遠隔転移のない直腸癌の臨床像および治療	MS-8
ポリープ癌の管理	MS-8
限局性直腸癌の管理	MS-9
臨床評価/進行度分類	MS-9
外科的アプローチ	MS-11
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	MS-15
T1 および T2 病変を有する患者に対する推奨	MS-25
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-26

遠隔転移を有する直腸癌の管理の原則	MS-26
大腸癌転移の外科的管理	MS-27
転移巣を標的とした局所療法	MS-28
肝動注療法	MS-28
動脈を標的とした塞栓療法	MS-29
肝または肺転移巣を標的とした放射線療法	MS-29
腫瘍アブレーション	MS-30
腹膜播種	MS-31
切除可能性の判定	MS-32
切除可能な状態への移行	MS-32
切除可能な遠隔転移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-34
切除可能な転移例に対する術前/術後のベバシズマブ	MS-36
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	MS-36
切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身療法	MS-37
セツキシマブおよびパニツムマブに対する予測マーカー	MS-37
ベバシズマブおよびベバシズマブに対する予測マーカー： MSI の状態	MS-42
切除可能な同時性転移の治療に関する推奨	MS-43
切除不能な同時性転移の治療に関する推奨	MS-43
異時性転移の治療に関する推奨	MS-44
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-45
治療後のサーベイランス	MS-46
局所病変に対するサーベイランス	MS-46
転移例に対するサーベイランス	MS-48
CEA 値上昇時の管理	MS-48
局所再発癌の治療	MS-49
サバイバーシップ	MS-49
大腸癌生存者のための健康的な生活様式	MS-50
大腸癌生存者に対する二次化学予防	MS-52
要約	MS-52
参考文献	MS-54

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。2016年には、米国で39,220人（男性23,110人；女性16,110人）の新たな直腸癌症例が発生すると推定されている。同年中に、49,190人が直腸癌および結腸癌により死亡すると推定されている¹。このような統計数値にもかかわらず、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²。実際に、2003年から2012年までの大腸癌の年間発生率は、約3%以上低下した¹。2011年にCDCが報告した大腸癌の発生率は、100,000人当たり40.0人である³。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⁴、現在の死亡率はピーク時から約50%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⁵。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、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、2015年6月12日から2016年6月12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⁶。

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375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、大腸腺腫または浸潤性大腸癌⁷⁻¹¹ 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。ランダム化比較試験の結果によると、大腸癌の既往がない個人において、50 歳未満で大腸癌と診断された第一度近親者が 1 人いるか、年齢を問わず大腸癌と診断された第一度近親者が 2 人いる場合、大半の該当者で 6 年毎の大腸内視鏡検査により安全なスクリーニングが可能であることが示唆されている¹⁵。

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^{12,13,16,17}。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¹⁸。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¹⁸。

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¹⁹⁻²²。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²³⁻²⁵。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おり、American Gastroenterological Association も同様の推奨を示している^{26,27}。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²⁸。

NCCN 結腸癌/直腸癌委員会は、リンチ症候群の患者を同定するため、結腸癌または直腸癌の既往があるすべての患者を対象としてMMRまたはMSIのuniversal testingを行うこととしている。この検査はStage IVにおける治療選択にも重要である（後述の「ペムブロリズマブおよびニボルマブに対する予測マーカー：MSIの状態」を参照のこと）。さらに、MMR/MSIは直腸癌の予後マーカーとなる可能性があり、dMMRのStage I/II患者で報告された直腸癌特異的5年生存率は100%である²⁹。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。

結腸癌および直腸癌の分子生物学的分類

大腸癌は不均一な疾患である。国際コンソーシアムは、分子生物学的分類を最近報告して、以下の4つのサブタイプを定義している：CMS1（MSIの免疫型）、高度突然変異性、マイクロサテライト不安定性（前述の「リンチ症候群」を参照）、強い免疫活性化を伴う；CMS2（標準型）、上皮性、染色体不安定、顕著なWNTおよびMYCシグナリング活性化を伴う；CMS3（代謝型）、上皮性、著明な代謝調節異常を伴う；CMS4（間葉型）、トランスフォーミング増殖因子β活性化、間質浸潤および血管新生を顕著に示す³⁰。ただし、この分類は、臨床診療では推奨されない。

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³¹⁻³³。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^{32,34-54}。実際に、約350,000人のEPICコホートでは、生活様式に関する5つの健全な因子（健康体重、運動、非喫煙、飲酒制限、健康的な食事）のすべてに該当していた個人では、該当する因子が1つ以下であった個人と比較して、大腸癌発生のハザード比（HR）が0.63（95%CI、0.54-0.74）であった。その他の大規模研究でも、生活様式に関する健全な因子を維持すれば、大腸癌リスクを低減できる可能性があるという結論が支持されている^{55,56}。

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^{57,58}。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⁵⁹。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。大規模コホート研究とメタアナリシスでは、魚や豆類の摂取など上記以外の食事因子も大腸癌のリスクを低下させることが示唆されている⁶⁰⁻⁶²。さらに、アスピリンまたは非ステロイド系抗炎症薬の使用も大腸癌のリスクを低下させる可能性がある⁶³⁻⁶⁸。

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^{37,69-72}。対照的に、診断後の魚の摂取量が良好な予後と関連している可能性がある⁷³。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⁷⁴。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^{75,76}。

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⁷⁷⁻⁸⁴。小規模なランダム化研究の結果からは、過去に大腸腺腫またはポリープの切除を受けた患者で糖尿病がない場合には、メトホルミンを低用量で1年間投与することで、その後に腺腫やポリープが発生する可能性が低下する可能性が示唆されている⁸⁵。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⁸⁶、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⁸⁷。ただし、大腸癌の発生率および死亡率に対するメトホルミンの効果に関するデータは完全に一致しているとは言えず、全く効果がみられなかった研究もある^{88,89}。

TNM 進行度分類

NCCN 直腸癌ガイドラインは、AJCC の Cancer Staging Manual（本ガイドラインの表 1）に記載されている通り、現行の TNM（tumor, node, metastases）進行度分類に準拠している⁹⁰。この TNM 分類には直腸癌と結腸癌で生存転帰が極めて類似していることが反映されているため、これらの癌には同一の進行度分類が採用されている。

AJCC Staging Manual の第 8 版が 2016 年に公表され、2018 年 1 月 1 日からの導入が予定されている⁹⁰。この版では、T1 は腫瘍が粘膜下層に浸潤している場合、T2 は腫瘍が粘膜下層を越えて固有筋層に浸潤している場合、T3 は腫瘍が固有筋層を越えている場合、T4a は腫瘍が臓側腹膜の表面まで直接浸潤している場合、T4b は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場合と定義されている⁹⁰。

所属リンパ節の分類には、N1a（転移陽性所属リンパ節が 1 個）、N1b（転移陽性所属リンパ節が 2~3 個）、N2a（転移陽性所属リンパ節が 4~6 個）、

N2b（転移陽性所属リンパ節が 7 個以上）がある。さらに、所属リンパ節転移を認めず、漿膜下組織、腸間膜組織または（腹膜に覆われていない）結腸周囲または直腸周囲組織に形成された腫瘍病巣（すなわち衛星結節）は N1c に分類されている。T 分類の各段階の中では、生存期間と N 分類（N0、N1a、N1b、N2a、N2b）の間に逆相関が認められる⁹⁰。

転移例は、転移陽性の部位/固形臓器（原発腫瘍の所属リンパ節領域以外のリンパ節を含む）が 1 つのみの場合、M1a に分類される。M1b は、腹膜播種を除く複数の遠隔部位または固形臓器への転移に適用される。AJCC Cancer Staging Manual の第 8 版では、内臓への血行性転移の有無を問わず腹膜播種が認められる場合として M1c の分類が定義されている⁹⁰。腹膜転移を有する患者は、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）が腹膜転移のない患者より短くなる⁹¹。

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⁹⁰。

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) 口側切離端、肛門側切離端、外科的剥離面断端および腸間膜断端の状態⁹²⁻⁹⁶；8) 術前補助療法の効果^{97,98}；9) 脈管侵襲（LVI）⁹⁹；10) 神経周囲浸潤（PNI）¹⁰⁰⁻¹⁰²；および 11) 腫瘍病巣数¹⁰³⁻¹⁰⁷。

切除断端

AJCC の Cancer Staging Manual 第 8 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キングするよう提言している⁹⁰。

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一つである¹⁰⁸。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¹⁰⁸。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¹⁰⁹。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^{94,96,110}。

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^{95,113}を含めて示されていることから^{108,110-112}、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⁹⁵。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 12 個のリンパ節を評価するように推奨している^{90,108,114}。回収可能なリンパ節の数は、年齢、性別および腫瘍の悪性度または部位により異なる¹¹⁵。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¹¹⁶。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 つの研究では、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されている^{117,118}。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いほど OS が良好となることが明らかにされた¹¹⁹。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, $P \leq 0.0001$)¹²⁰⁻¹²²。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く予後良好であることを示すマーカーとなる可能性がある^{123,124}。

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と免疫組織化学的分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^{125,126}。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^{126,127}。さらに、ある研究の結果から、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¹²⁸。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¹²⁹。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¹³⁰。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¹³¹。

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¹³²。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¹³³。

治療に対する反応

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¹¹⁴。腫瘍の反応は 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) までのスケールで分類すべきである^{97,98,114,134}。

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いくつかの研究で実証されている^{100-102,135-137}。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¹⁰¹。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% ; $P=0.0005$)¹⁰²。同様の結果が Stage III の患者でも認められている¹⁰⁰。58 の研究と 22,900 人の患者を対象としたメタアナリシスでは、PNI が 5 年 OS 率 (相対リスク [RR] = 2.09 ; 95% CI, 1.68–2.61) および 5 年 DFS 率 (RR=2.35 ; 95% CI, 1.66–3.31) の低下と関連することも明らかにされた¹³⁶。このため、PNI は全身再発の危険因子の一つとされている。

腫瘍病巣

腫瘍病巣 (tumor deposit) 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不連続な腫瘍病巣で、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。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^{103-107,137}。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 ($P < 0.0001$)¹⁰⁷。別のレトロスペクティブ研究では、5 年 OS 率 (それぞれ 80.3% vs 34.9% ; $P < 0.001$) に同様の差が認められた¹³⁸。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^{139,140}。腫瘍病巣は pN1c に分類される⁹⁰。

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るか、ビタミン D の補充によって大腸癌のリスクが低下する可能性のあることが示唆されている¹⁴¹⁻¹⁴⁵。また、いくつか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¹⁴⁶⁻¹⁴⁹。実際に、計 2,330 例の大腸癌患者を含む 5 つ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¹⁵⁰。別のメタアナリシスでは、ビタミン D 濃度と死亡率との関係は線形であると判定された¹⁵¹。

しかしながら、最近のランダム化二重盲検プラセボ対照試験の結果によると、2,259 人の参加者において、大腸腺腫の切除から 3~5 年以内の腺腫再発に対してビタミン D および/またはカルシウム補充の効果はみられなかった¹⁵²。また、ビタミン D の補充によって大腸癌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。2010 年の報告において 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¹⁵³。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的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¹⁵⁴、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¹⁵⁵。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¹⁰⁸。当委員会は、大腸内視鏡検査の施行時に、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、悪性ポリープの部位をマーキング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^{154,156}。良好な組織学的特徴としては、grade 1 または 2、脈管侵襲陰性、切除断端陰性などが挙げられる¹⁵⁴。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、アルゴリズムの「*病理学的レビューの原則*」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、予後不良の組織学的所見を認めるポリープや、切除標本が分割されている場合、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^{154,157-159}。さらに、いくつかの研究では、tumor budding が予後不良と関連する組織学的に有害な所見であり、これを認める場合には内視鏡的に切除された悪性ポリープに対してポリープ切除術が十分な治療とならない可能性が示されている¹⁶⁰⁻¹⁶³。

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（EUS）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）¹⁶⁴。経肛門的切除または経腹的切除により悪性ポリープを切除した患者はすべて、ほかに同時性ポリープがないことを確認するために全大腸内視鏡検査を受け、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。

限局性直腸癌の管理

直腸癌は、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¹⁶⁵。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¹⁶⁶ 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と、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のみを受けた患者との間に有意差がみられなかったことが示された¹⁶⁶。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¹⁶⁷。

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回復や泌尿生殖器機能の温存の可能性も含めて、治療の結果として考えられる機能面の変化についても考慮しなければならない。特に、下部直腸癌の患者では、治癒の目標と生活の質への影響を最小限にするという目標を同時に達成することは困難を伴う¹⁶⁸。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¹⁶⁹⁻¹⁷¹。特定の治療法では患者の選択を慎重にすることと、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を行うことが推奨される¹⁷²。

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や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用いられるため、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る可能性がある。

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、骨盤の造影 MRI（望ましい）または直腸内超音波検査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¹⁷³。

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、骨盤 MRI（望ましい）または直腸内超音波検査、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。胸部 CT では肺転移を同定できるが、結腸癌および直腸癌では約 4~9%の患者に肺転移がみられる¹⁷⁴⁻¹⁷⁶。378 人の症例集積研究では、肺転移巣の切除により 3 年無再発生存率が 28%、3 年 OS 率が 78%という結果が得られたことが明らかにされた¹⁷⁷。

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 EUS、MRI および CT の正診度に関する 90 の研究のメタアナリシスの結果から、EUS および MRI は腫瘍の固有筋層への深達度の評価においては、同等に高い感度（94%）を有することが証明されたが、EUS 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%）¹⁷⁸。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^{178,179}。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ひとつである。Bipat らのメタアナリシス¹⁷⁸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%）；EUS（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¹⁷⁸。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¹⁸⁰。EUS 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¹⁷⁸。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¹⁷⁹⁻¹⁸²。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¹⁸³。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¹⁸⁴。

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¹⁸⁵⁻¹⁹³。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^{192,194-196}。FDG-PET/CT についても、術前補助療法に対する効果判定の精度が検討されている^{195,197}。

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^{198,199}。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^{198,199}。

経肛門的切除

経肛門的切除は、進行度の低い cT1, N0 の選択された患者にのみ適応となる。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²⁰⁰。

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切除を容易にする。TEM は、比較的口側の病変にも技術的に適用可能である。データは限られているが、2015 年のメタアナリシスにより、TEM の腫瘍学的成績は経肛門的切除を上回る可能性があることが明らかとなった²⁰¹。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。

局所的に切除された標本は、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。病理学的検査により、断端陽性、LVI、低分化、粘膜下層深部 3

分の1 (sm3 レベル) への浸潤など^{202,203}、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²⁰⁴。非盲検単群試験として実施された第II相多施設共同非ランダム化試験の結果から、遠位のT2N0直腸癌患者ではCapeOxによる化学放射線療法とその後の局所切除が経腹的切除に代わる安全な選択肢になりうることを示唆されている²⁰⁵。メタアナリシスでも、この術前補助化学放射線療法とその後の局所切除によるアプローチは、TおよびN因子を問わない直腸癌で、経腹的切除術を拒否したか経腹的切除術が不適と判断された患者において安全かつ有効な代替策となる可能性が示唆されている²⁰⁶。この領域における更なる研究が必要である。

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^{168,204}。局所切除の欠点は、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がエビデンスにより示されている²⁰⁷。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^{204,208,209}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²⁰⁹。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²⁰⁴。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%; $P<0.001$)²¹⁰。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。興味深いことに、限られたデータからStage I直腸癌患者におけるTEMの腫瘍学的成績が根治的切除を上回る可能性があること示唆されたが^{208,211}、すべての研究で同様の結果が認められているわけではない²¹²。

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(後述の「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」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^{168,199,213}。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²¹⁴。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²¹⁵。当委員会は、切除領域を越えてリンパ節郭清の範囲を広げること（例えば、腸骨リンパ節の分布範囲にまで）は、それらのリンパ節への転移が臨床的に疑わしい場合を除いて推奨していない。肛門機能が損なわれておらず、肛門側の切除が十分に行われている症例においては、TME後に結腸肛門吻合術を施行してもよい。

直腸中部から直腸上部に位置する病変に対する第一選択の治療法は、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²¹⁶。NSABP R-04試験の報告では、APRを受けた患者の術後1年時点で、括約筋温存手技を受けた患者と比べて身体イメージが不良で、排尿症状が強く、性的な喜びが少なかった²¹⁷。Extralevator APRには、CRM浸潤陽性率や局所再発率が低いなど、従来のAPRアプローチを上回る利点があると考えられる²¹⁸。

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^{219,220}。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）^{94,96,110}。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当NCCN委員会に支持されている⁹⁴。

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^{221,222}。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つの大規模試験の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²²¹。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^{223,224}。

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、ここ数年で成熟してきている²²⁵⁻²²⁸。

直腸癌患者4,405人を対象とした大規模な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²²⁹。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。短期の副次エンドポイントの解析によると、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²³⁰。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。主要エンドポイントとされた3年局所再発率は両群とも5.0%と同じであり、DFSおよびOSに統計学的有意差は認められなかった²²⁵。

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²³¹。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%、腹腔鏡手術で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²³²。

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²³³。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²²⁶。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²³⁴、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。

他の2試験（ACOSOG Z6051 および ALaCaRT 試験）では病理学的転帰が報告されている^{227,228}。Z6051試験の主要エンドポイントは、CRM 1mm 超、肛門側断端陰性、完全なTMEの3要素から成る複合エンドポイントとされた²²⁷。これら3つの尺度それぞれでも、切除

成功の複合エンドポイントでも有意な群間差は認められなかった。例えば、完全ないしほぼ完全なTMEの達成率は腹腔鏡下切除群で92.1%（95%CI、88.7–95.5）、開腹切除群で95.1%（95%CI、92.2–97.9）であり、その差は-3.0%（95%CI、-7.4–1.5； $P=0.20$ ）であった。一方で、腹腔鏡アプローチの非劣性の基準は満たされなかった。ALaCaRT試験においても、切除の質の尺度で構成される複合エンドポイントが主要エンドポイントとされた²²⁸。切除成功の達成率は腹腔鏡下切除群で82%、開腹切除群で89%であり、その差は-7.0%（95%CI、-12.4–無限大）であった。CRM陰性率はそれぞれ93%と97%であった（リスク差-3.7%；95%CI、-7.6–0.1； $P=0.06$ ）。Z6051試験と同様に、ALaCaRT試験においても腹腔鏡アプローチの非劣性の基準は満たされなかった。これらの試験の腫瘍学的成績には、より長期間の追跡が必要である。

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^{226,235–248}。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²⁴⁹。

以上のように、腹腔鏡手術の短期および長期成績が開腹手術と同程度であったことを示した研究もある一方で^{225,226}、腹腔鏡手術の方がCRM陽性率とTMEが不完全に終わる頻度が高いことを示した研究結果もある^{227,228}。したがって当委員会は、腹腔鏡下での直腸癌の切除を考慮する上での原則として、本ガイドラインで概要を示したように、この手技を考慮できるのは経験豊富な外科医であること、徹底的な腹腔内の検索を含めること、ならびに低リスクの腫瘍を対象を限定

することを定義している。ある国際的な専門家グループが腹腔鏡下 TME の技術的詳細に関する基準を定義している²⁵⁰。

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、直腸が骨盤内の構造物や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、ならびに切除時に広い切除断端を得るの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^{109,251,252}。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^{109,253,254}。しかしながら、多施設レトロスペクティブ研究²⁵⁵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 の直腸癌と分類され、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、フッ化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 ヶ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

Stage II/III の直腸癌に対する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^{256,257}。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²⁵⁶。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。その後同試験の長期追跡の結果が発表された²⁵⁸。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; $P=0.13$)²⁵⁹。

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、腫瘍の反応と正常組織の温存の両方に関係している^{256,257,260}。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うる。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^{256,257}、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つのメタアナリシスでは支持されていない^{261,262}。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 使用の一つの欠点は、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^{256,263}。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²⁵⁵。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^{254,264,265}。

化学療法と放射線療法の同時併用

いくつかのランダム化試験において、術前に臨床評価/進行度判定 (例えば、EUS による T3-4) に続いて行う場合、または術後に直腸癌の組織学的進行度が pT3 または N1-2 と判定された後に行う場合について、放射線療法に化学療法を追加することの有効性が評価されている²⁶⁶。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%; $P<0.05$)²⁶⁶。

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²⁶⁷。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²⁶⁷。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²⁶⁸。

これらの試験の結論は、4つ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²⁶⁹。さらに、最近の6つ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²⁷⁰。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²⁷¹。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²⁵²。

RTと同時に施行される化学療法の種類に関して²⁵⁴、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²⁶⁵。一方で、North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)の比較的早期の試験結果から、骨盤照射中の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²⁶⁴。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。当委員会は、5-FU急速静注/LV/RTをカペシタビンまたは5-FU持続静注(化学放射線療

法ではいずれも望ましい)に耐えられない患者に対する選択肢の一つと考えている。

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^{272,273}。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^{273,274}。これらのレジメン間に局所イベントの頻度、DFS、OS、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²⁷²。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²⁷²。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、CAO/ARO/AIO-04およびFOWARC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%、 $P < 0.001$)、病学的治療効果では 2 群間に差は認められなかった (両群とも病学的完全奏効率が 16%)²⁷⁵。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局所イベントの頻度、DFS、OS、病学的完全奏効率、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^{273,274}。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 率の結果が今後報告される予定である。

同様の結果が、病学的完全奏効率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- Prodigе 2 試験でも得られている²⁷⁶。オキサリプラチンを使用した治療群と対照群における病学的完全奏効率はそれぞれ 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 試験の結果が公表されている^{277,278}。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学的完全奏効率が認められたが (17% vs 13%、 $P = 0.038$)²⁷⁸、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²⁷⁹。この試験の主要エンドポイントとされた 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 ($P = 0.03$)²⁷⁷。ここで重要な点として、AIO-04 試験では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。

CAO/ARO/AIO-04 試験と同様に、中国の第 III 相ランダム化非盲検多施設共同試験である FOWARC 試験では、局所進行直腸癌患者が 5-FU 持続静注/LV-RT、FOLFOX-RT または FOLFOX で構成される術前補助療法に割り付けられた結果、病学的完全奏効率と進行度の低下率において FOLFOX-RT が他のレジメンより良好であった²⁸⁰。

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。

別のランダム化多施設共同第 III 相試験では、組織学的進行度が Stage II/III の患者に対する補助療法として、カペシタビンによる化学放射線同時併用療法へのオキサリプラチンの追加が検討された²⁸¹。中間解析では、3 年時点の DFS 率、OS 率、局所再発率、遠隔転移率に有意差が認められず、CapeOx-RT 群では grade 3/4 の急性毒性が多くみられた。

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²⁸²。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、他の第 II 相試験でも、この設定でセツキシ

マブの追加に明らかな有益性は示されていない^{283,284}。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²⁸⁵。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。

切除可能なT3/T4直腸癌患者57人を対象とした第II相試験では、カペシタビン、オキサリプラチン、ベバシズマブおよびRTによる術前治療とその8週間後に施行される手術とFOLFOX/ベバシズマブによる術後補助療法が評価された²⁸⁶。5年OS率は80%で、5年無再発生存率は81%であった。しかしながら、主要エンドポイントとされた病理学的完全奏効率では有意差が認められず、重大な毒性が観察され、術後補助療法のコンプライアンスは低かった。

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²⁸⁷⁻²⁸⁹。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

いくつかの小規模試験にて、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²⁹⁰⁻²⁹⁵。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^{292,296}。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²⁹⁴。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²⁹⁵。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²⁹⁷。32例の被験者すべてでR0切除が達成され、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)。

前述した第III相試験 (FOWARC試験) では、術前補助療法 (安定例または進行例に対する追加治療はなし) で放射線療法を併用する場合と併用しない場合が比較され、放射線療法を併用しない

FOLFOXによる術前補助療法では、放射線療法を併用するレジメンより病理学的完全奏効率が低かったことが判明した（6.6%に対して5-FU-RTで14.0%、FOLFOX-RTで27.5%）²⁸⁰。進行度の低下率は5-FU-RTと同程度であった（35.5%に対して5-FU-RTで37.1%、FOLFOX-RTで56.4%）。

2015年の系統的レビューでは、局所進行直腸癌患者を対象として術前補助化学療法（化学放射線療法は併用しない）の有効性を検討したランダム化第III相試験1つ、単群第II相試験6つおよびレトロスペクティブな症例集積研究1つが特定された²⁹⁸。R0切除率と病理学的完全奏効率は、それぞれ90~100%と4~33%であった。

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と考えられるが、当委員会は現時点では試験的な治療であると判断した。

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)²⁹⁹。強度変調放射線療法 (IMRT) は、臨床試験内もしくは、治療歴のある再発患者への再度の放射線療法やまれな解剖学的状態にある患者の治療など、特殊な臨床状況でのみ用いるべきである。

術前療法、手術および補助化学療法の調整が重要である。化学放射線療法の完了から手術までの間隔をより長くした方が病理学的完全奏効 (CR) 率が上昇することが示されているが³⁰⁰⁻³⁰⁵、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。National Cancer Data Baseを用いたある解析では、間隔が8週間を超えると病理学的完全奏効のオッズが上昇することが示唆されているが³⁰⁶、他の同様の解析では、間隔が56日または60日 (8~8.5週間) を超えると断端陽性率が上昇し、括約筋温存率が低下するか、生存期間が短縮されると結論している^{307,308}。

第III相多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較対照試験であるGRECCAR6試験では、化学放射線療法を受けたStage II/IIIの直腸癌患者が手術までに7週間または11週間の間隔を設ける治療群に割り付けられた³⁰⁹。病理学的完全奏効率 (15.0% vs 17.4%; $P=0.60$) に群間差はみられなかったが、合併症発生率 (44.5% vs 32%; $P=0.04$)、内科的合併症 (32.8% vs 19.2%; $P=0.01$) および直腸間膜完全切除率 (78.7% vs 90%; $P=0.02$) は11週間群の方が不良であった。吻合部漏出の頻度と平均入院期間は両群間で同程度であった。

以上のデータに基づき、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、外科的切除を行う前に5~12週間の間隔を空けるように推奨している。

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³¹⁰。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示された³¹¹。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いくつかの研究でも、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^{166,312,313}。より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、1)短期コースの術前RTの後、術後治療なしと、2)術前RTなしで、選択された患者（すなわち、切除後の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³¹⁴。その結果、術前RT群の患者では局所再発率が有意に低く、3年無病生存率（DFS）では6%の絶対的な改善（ $P=0.03$ ）が得られたが、この研究の治療群間でのOS率の差は見られていない^{314,315}。

短期コースRTに関する試験（Dutch TME試験³¹²）の長期（12年）追跡結果が報告された³¹⁶。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%、 $P=0.032$ ）³¹⁶。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。

いくつかの研究で短期コースのRTが長期コースの化学放射線療法と比較されている。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³¹⁷。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³¹⁸。さらに、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。長期コース群の患者では、重篤な有害事象を経験する可能性が高く（例えば、放射線皮膚炎で0% vs 5.6%； $P=0.003$ ）、一方の短期コース群の患者では、永久的な人工肛門が必要になる可能性が高かった（38.0% vs 29.8%； $P=0.13$ ）³¹⁹。最後に、ある試験において、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³²⁰。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。

2014年の系統的レビューでは、短期コースの放射線療法と直腸癌切除の間隔を検討した16の研究（ランダム化比較試験、第II相試験およびレトロスペクティブ研究）が特定された³²¹。即時手術群（1~2週間間隔）では待機手術群（5~13週間間隔）と比べて放射線療法後に重度の急性毒性が発生する頻度が低かったが、軽度の術後合併症の発生頻度は高かった。pCR率は待機手術群で有意に高く、括約筋温存率とR0切除率には差が認められなかった。

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、T3N0または

T1-3N1-2 の直腸癌患者には適切な選択肢であると考えられる。T4 例には短期コースの RT は推奨されない。短期コースの RT を考慮する際には、進行度を下方修正する必要性と長期毒性が発生する可能性についての検討を含めた、集学的評価が推奨される。

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³²²⁻³²⁸。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³²⁹。多変量解析の結果、MRI で評価した腫瘍縮小度に OS 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³³⁰。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³²⁶。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³²²。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³³¹。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³³²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³³³。

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³³⁴。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造設を回避した。

手術によらないアプローチについて更なる研究の必要性を示唆したエビデンスが増えてきているが、他の非ランダム化プロスペクティブ研究もこれに貢献している³³⁵⁻³³⁸。例えば、ある研究では、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³³⁶。

このように注目すべき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³³⁹。さらに、最近の諸研究により、FDG-PET、MRI、CTのいずれでも病理学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^{185-193,340}。その上、病理学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³⁴¹。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および手術後のStage II/IIIの直腸癌患者では、手術時の病理学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^{342,343}。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²⁶⁸。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²⁶⁸。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)³⁴⁴。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。他の試験では、この設定でフッ化ピリミジン系薬剤単独で補助療法が施行されたものの、OSやDFSの改善は示せていない^{345,346}。

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。この試験はババ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³⁴⁷。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³⁴⁸。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)²⁷⁷。

術前補助化学放射線療法を受けて病理学的完全奏効が得られた患者を対象とした最近の研究では、術後補助化学療法を追加しなくとも5年

DFS 率および OS 率はそれぞれ 96%と 100%であった³⁴⁹。さらに、4 つのランダム化試験 (1,196 例) を対象としたメタアナリシスでは、術前療法と手術の後にフルオロウラシルベースの補助化学療法 (5-FU/LV、カペシタビンまたは CapeOx) を行っても Stage II または III の直腸癌患者における OS、DFS、遠隔再発率は改善しないと結論された³⁵⁰。ただし、この研究には、オキサリプラチンベースの補助化学療法を追加することによって DFS 期間が延長することを明らかにした最近の試験が含まれておらず、他のメタアナリシスでは反対の結論が得られている^{351,352}。当委員会は引き続き、この状況での術後補助療法の採用を支持する。

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³⁵³。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³⁵⁴。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、5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビンも使用可能であり、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、特に適切となる可能性がある。

補助療法の施行時期と施行期間：15,000 人以上の大腸癌患者を含む 10 の研究を対象として 2011 年に実施された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³⁵⁵。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、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³⁵⁶。

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^{357,358}。MOSAIC 試験では、Stage II/III の結腸癌患者に 6 ヶ月にわたり FOLFOX による補助療法が施行された³⁵⁹。直腸癌に対して術前化学放射線療法を施行した場合には、補助療法ではより短期コース (4 ヶ月) の FOLFOX を採用することが正当化される。

多遺伝子解析

Stage II または Stage III の結腸癌患者の補助療法に関する意思決定において予後予測の面で有用となる情報を得ることを目標として、多遺伝子解析法がいくつか開発されている (考察の全文については、NCCN 結腸癌ガイドライン [www.NCCN.org で入手可能] を参照)³⁶⁰。

複数ある多遺伝子解析のうち、結腸癌では結腸癌専用のアッセイである Oncotype DX が用いられるが、このアッセイでは、再発の可能性を低、中、高の 3 段階に分ける予後因子として、7 つの再発リスク遺伝子と 5 つの参照遺伝子の発現量を定量化する³⁶¹。QUASAR 試験および National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) の C-07 試験で実施された Stage II および Stage III の結腸癌患者を対象とした臨床での妥当性検証によると、Stage II および Stage III の結腸癌では、再発スコアから再発、DFS および OS を予測できるが、補助療法の有益性は予測できないことが示された³⁶²。低、中、高の各再発リスク群にお

ける3年再発率は、それぞれ12%、18%、22%であった。プロスペクティブにデザインされた他の研究でも、同様の結果が認められた^{363,364}。妥当性をプロスペクティブに検証した最近の研究では、同アッセイでStage IIおよびStage IIIの直腸癌患者の再発リスクを予測できるかが評価された³⁶⁵。Dutch Total Mesorectal Excision (TME) 試験では、術前補助療法なしで手術を受けた患者の再発スコアから、再発、遠隔再発および直腸癌特異的生存率が予測された。Stage IIの直腸癌患者では、低、中、高の各再発リスク群における5年再発率がそれぞれ11%、27%、43%であった。

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

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。当委員会は、このロイコボリン不足に伴う問題の軽減に役立つ可能性がある選択肢をいくつか提案している。ひとつは、欧州で一般に使用されているレボロイコボリンの使用である。レボロイコボリン用量200mg/m²が標準的なロイコボリン用量400mg/m²に相当する。別の選択肢としては、医療施設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。当委員会は考えている。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

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³⁶⁶。別の研究では、遠隔転移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³⁶⁷。また、Mayo Clinic および NCCTG でも、切除不能進行大腸癌の治療で5-FU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、いずれも治療上の差はないと判定された³⁶⁸。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で高リスクの所見が認められない場合、または経腹的切除を施行した場合は、治療の追加は必要ない。ただし、局所切除後の病理検査で低分化組織、切除断端陽性、粘膜下層深部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、追加の治療が必要である。最初の選択肢は、経腹的な再切除または化学放射線療法である。転移陽性リンパ節またはpT3-4病変がある切除後の患者には、化学療法と化学放射線療法の「サンドイッチレジメン」(後述する)を施行すべきである。経肛門的切除とその後に化学放射線療法を受けた患者については、完全奏効が得られた場合は経過観察を考慮することができる。あるいは、経腹的切除術に加えて任意で補助化学療法を施行するか、切除なしで化学療法を施行することもできる。

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^{168,369,370}。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 pT3-4, N0, M0 またはリンパ節転移陽性と判定された場合は、1) LV 併用または非併用の 5-FU、FOLFOX、もしくはオキサリプラチン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³⁷¹、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 併用または非併用の 5-FU、FOLFOX、もしくはオキサリプラチン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」が選択肢の一つとなる。あるいは、この状態の患者には経過観察を行うことや、放射線療法の併用なしで化学療法を施行することも可能である。N1 の組織学的所見を認める患者は、化学療法と化学放射線療法の「サンドイッチレジメン」で治療すべきである。

当委員会は、合計で約 6 カ月にわたる周術期療法として術後療法を推奨している。

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 3 つの選択肢がある。すなわち、1) 長期コースの化学放射線療法に続いて可能であれば切除手術を行ってから化学療法を施行するか、2) 短期コースの放射線療法 (T4 には推奨されない) に続いて可能であれば切除手術を行ってから化学療法を施行するか、3) 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 5-FU/RT 持続静注とカペシタビン/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。術前に望ましい化学療法レジメンは、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。術後には、FOLFOX (望ましい)、CapeOx (望ましい)、5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビンによる補助療法を施行すべきである。

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、通常は外科的検索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。初回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全身療法」を参照のこと)。この状況では FOLFOXIRI は推奨されない。

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)³⁷²⁻³⁷⁶ 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 の実施を考慮してもよい。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³⁷⁷⁻³⁷⁹、そのうちの 80~90% では切除不能な肝転移巣が認められる^{378,380-383}。

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³⁸⁴。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^{383,385}。大腸癌の同時性肝転移については、異時性の肝転移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($P=0.016$)³⁸⁶。

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³⁸⁷。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³⁸²。さらにいくつかの研究から、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^{378,388}。肝外転移の存在や4ヵ所以上での腫瘍の存在、12ヵ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^{385,389-393}。

遠隔転移を有する大腸癌の治療については、ESMOなどの他のグループがガイドラインを策定している³⁹⁴。以下ではNCCNの推奨について考察する。

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^{378,395}。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^{390,393}、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³⁹⁶。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³⁹⁷⁻³⁹⁹。そのため、患者の適合性または潜在的適合性に関する決定と、それに続く遠隔転移を有する大腸癌に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となる⁴⁰⁰（「*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³⁷⁷。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^{177,401,402}。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⁴⁰²⁻⁴⁰⁷。

遠隔転移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レトロスペクティブ解析では、肝外病変の切除を受けた患者における5年生存率は肝外病変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^{408,409}。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⁴⁰⁷。同様に最近の系統的レ

ビューでも、慎重に選択された患者では、このアプローチが有益となる可能性がある」と結論された⁴¹⁰。

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⁴¹¹⁻⁴¹⁴。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⁴¹¹。合計で7,200例を超える27の試験を対象とした最近のメタアナリシスにより、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⁴¹⁵。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^{402,416,417}。

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）⁴¹⁸。

転移巣を標的とした局所療法

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。切除不能な場合は、画像ガイド下のアブレーション⁴¹⁹⁻⁴²¹または

体幹部定位放射線治療（SBRT；stereotactic ablative radiotherapy [SABR]とも呼ばれる）^{381,422,423}が適切な選択肢であり、以下の段落で考察する。ただし、多くの患者は手術の適応がないか、十分なマージンを確保してのアブレーション⁴²⁰やSBRTによる安全な治療が不可能な病変を有している。転移巣が肝のみまたは肝主体であって切除または経皮的アブレーションが不可能な一部の患者には、転移巣を標的とする他の局所的な治療選択肢を勧めることができる⁴²⁴⁻⁴²⁶。

90の研究を対象としたメタアナリシスでは、大腸癌の肝転移巣が切除不能な患者において肝動注（HAI）療法、放射線塞栓療法、経動脈的化学塞栓療法（TACE）の有効性が同程度であると結論づけられた⁴²⁷。局所療法については、以下で詳細に記載する。大腸癌の転移巣の治療における摘出によらない局所療法の役割については、依然として議論がある。

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^{382,428}。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^{382,429}。その他のいくつかの臨床試験では、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³⁸²。いくつ

かの研究でも、切除不能から切除可能な状態への移行に HAI が有用となる可能性が示唆されている^{430,431}。

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³⁹⁵。HAI 療法に対する制限として、胆道毒性の可能性³⁸² 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

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⁴²⁵。HAI によってイリノテカン含有薬剤溶出性ビーズ (DEBIRI) を送達した最近のランダム化試験において、OS の改善が報告されている (22 ヶ月 vs 15 ヶ月; $P=0.031$)⁴³²。2013 年のメタアナリシスでは、5 つの観察研究と 1 つのランダム化試験が特定され、切除不能な肝転移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⁴³³。最近の試験では、肝転移を有する大腸癌患者 30 人ずつが FOLFOX/ベバシズマブと FOLFOX/ベバシズマブ/DEBIRI にランダムに割り付けられた⁴³⁴。DEBIRI 群では、主要評価項目である奏効率に改善がみられた (2 ヶ月で 78% vs 54%; $P=0.02$)。

ドキシソルピシ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いくつかの第 II 相試験から得られている⁴³⁵⁻⁴⁴⁰。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⁴⁴¹。

当委員会は、動脈を標的とするカテーテル治療と特にイットリウム 90 マイクロスフィアを用いた選択的内照射療法 (以下の「放射線塞栓療法」を参照) は、化学療法に抵抗性/難治性で肝転移が優勢な厳選された患者において選択肢の一つになると考えている。

肝または肺転移巣を標的とした放射線療法

局所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⁴⁴²⁻⁴⁵² と原体 (定位) 照射法による外照射療法 (EBRT)⁴⁵³ がある。

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 SBRT^{381,422,423,454,455} 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⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁹。

放射線塞栓療法

44 人の患者を対象とした第 III 相ランダム化試験において、初回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 ヶ月 vs 4.5 ヶ月; $P=0.03$)⁴⁶⁰。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 ヶ月 vs 5.5 ヶ月; $P=0.003$)。多施設共同第 II 相試験で実施されたイットリウム 90 ガラス放射線塞栓療法による肝転移巣の治療では、標準療法に抵抗性を示した原発巣を有する大腸癌患者において、PFS 中央値で 2.9 ヶ月という成績が得られた⁴⁶¹。治療抵抗例では、一次切除時点の CEA 値 90 以上と LVI が OS に関する予後不良因

子であった⁴⁵¹。いくつかの大規模な症例集積研究により、治療抵抗性で切除不能な肝転移を有する大腸癌患者に対するイットリウム 90 による放射線塞栓療法が報告されており、この手技は安全かつ臨床的にいくらか有益であると考えられる^{444,462,463}。

第 III 相ランダム化比較試験である SIRFLOX 試験（イットリウム 90 樹脂マイクロスフィアと FOLFOX±ベバシズマブ vs FOLFOX±ベバシズマブ）の結果が公表されている⁴⁶⁴。この試験では、遠隔転移を有する大腸癌患者 530 人を対象に、一次治療としてのイットリウム 90 放射線塞栓療法の安全性および有効性が評価された。主要エンドポイントの PFS は FOLFOX±ベバシズマブ単独群の 10.2 カ月に対し、FOLFOX/Y-90 群は 10.7 カ月で、有意差は認められなかったが（HR=0.93；95%CI、0.77–1.12； $P=0.43$ ）、試験群で肝 PFS の延長が認められた（FOLFOX/Y-90 群 20.5 カ月 vs 化学療法単独群 12.6 カ月；HR=0.69；95%CI、0.55–0.90； $P=0.002$ ）。

患者の生存期間に対する効果を示したデータは極めて少なく、有効性を裏づけるデータが限られているが、放射線塞栓療法の毒性は比較的低い⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁷。当委員会のコンセンサスは、動脈を標的とするカテーテル治療と特にイットリウム 90 マイクロスフィアを用いた選択的内照射療法は、化学療法に抵抗性/難治性で肝転移が優勢な厳選された患者において選択肢の一つになるというものである。

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、肝または肺への少数転移（oligometastases）がある患者には、腫瘍アブレーション療法を考慮することができる⁴⁶⁸。アブレーションの手法としては、ラジオ波焼灼術（RFA）^{420,469}、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。RFA については、手術適応がない患者および肝切除後の再発患者で十分なマ

ージンを確保して治療できる小さな肝転移巣が存在する場合の妥当な治療選択肢として、エビデンスが蓄積されつつある^{420,469-472}。RFA 以外のアブレーション手技に関するデータは極めて限られている⁴⁷³⁻⁴⁷⁹。

少数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^{398,479-482}。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^{468,483}。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⁴⁸¹。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⁴⁷⁹。ASCO の委員会は、この領域には更なる研究を進めるべき切迫したニーズがあると結論している。2012 年に実施された Cochrane Database の系統的レビューでも、また独立した別のメタアナリシスでも同様の結論が示されている^{475,478,484}。

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⁴⁸⁵。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； $P=0.025$ ）。同様に、最近の 2 つの研究報告とアブレーションに関する専門家委員会による見解表明書では、十分なマージンを確保してのアブレーションが可能な小さな肝転移を有する選択された患者においてアブレーションにより許容可能な腫瘍学的成績が得られる可能性が示された⁴¹⁹⁻⁴²¹。

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、局所療法として十分なマージンを確保して完全に施行できる転移例にのみ行う

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⁹¹。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⁹¹。
腹腔/腹膜転移を来した患者での治療目標は、治癒ではなく症状緩和
となる場合が大半であり、その治療は主として、全身療法（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全身療
法」を参照）と緩和的手術またはステント留置術（閉塞ないし切迫閉塞
に対して必要な場合）から構成される⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸。ただし、R0 切除が達成で
きる場合は、経験豊富な施設での孤立性腹膜病変の外科的切除を考慮で
きる。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として警
告している^{489,490}。

腹腔内温熱化学療法を併用した腫瘍減量手術

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⁴⁹¹⁻⁴⁹⁹。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⁵⁰⁰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⁵⁰¹。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⁵⁰²。

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⁵⁰²。
その一つに、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^{492,503-505}。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⁵⁰⁴。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⁵⁰⁶。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⁵⁰⁷。

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⁵⁰⁸。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⁴⁹³。さらに、あるランダム化試験に
おいて、5-FU/オキサリプラチンによる全身療法が腫瘍減量手術および

熱を加えない 5-FU の腹腔内投与と比較された⁵⁰⁹。募集が不良であったために早期に終了したものの、切除可能な大腸癌腹膜転移を有する患者において、腫瘍減量手術+HIPEC のアプローチは全身療法のアプローチより優れていることが解析により示唆された（2年 OS 率、54% vs 38% ; $P=0.04$ ）。

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つのランダム化比較試験とその他の 12 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⁴⁹⁹。さらに、手技後の再発が非常に多くみられる⁵¹⁰。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^{496,502}）と報告されている一方で、このアプローチの有益性が確実に示されたわけではなく、HIPEC については依然として多くの議論がある⁵¹¹⁻⁵¹⁴。

当委員会は、腹膜転移が限局して R0 切除が達成可能な選択された患者には、経験豊富な施設で完全な腫瘍減量手術および/または腹腔内化学療法を考慮できると考えている。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を有する大腸癌と診断された患者は、切除可能性を評価するための外科コンサルト（すなわち、肝転移例における経験を積んだ肝臓外科医とのコンサルト）を含む集学的チームによる先行評価を受けるべきであるという当委員会のコンセンサスが得られている。転移巣の切除に適した患者を決定するための基準は、十分な肝臓予備力を維持して外科的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⁵¹⁵⁻⁵¹⁸。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⁵¹⁹。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療という手術の有効性に焦点が当てられている⁵²⁰。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^{379,515}。

遠隔転移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⁴⁶⁸。

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全身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⁵²¹⁻⁵²⁵。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⁵¹⁷。無増悪期間中央値は 14.3 カ月であり、これらの患者の全員が追跡期間中央値 19 カ月の時点で生存していた。NCCTG により実施された第 II 相研究³⁸⁰において、切除不能な肝転移を有する患者 42 人が FOLFOX で治療された。25 人の患者（60%）で腫瘍の縮小が認められ、17 人の患者（40%；奏効した患者の 68%）は中央値で 6 カ月間の化学療法後に切除を受けることができた。別の研究では、大腸癌の肝転移病変を有し、最初に切除不能であった患者 1,104 人が、ほとんど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³⁸⁹。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）が治療後に治療的切除を受けることができたことが示された⁵²⁶。この集団における OS 中央値は、42.4 カ月であった。

さらに、切除不能例を対象とした 2 つ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^{527,528}。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⁵²⁷では 6% vs 15%（ $P=0.033$ ）、Gastrointestinal Committee of the Hellenic Oncology Research Group（HORG）試験⁵²⁸では 4% vs 10%（ $P=0.08$ ）であった。GONO 試験の追跡研究では、5 年生存率は FOLFOXIRI 群で高く（15% vs 8%）、OS の中央値は 23.4 vs 16.7 カ月（ $P=0.026$ ）であった⁵²⁹。

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⁵³⁰。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⁵³⁰。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⁵³¹。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の中央値が延長し、またセツキシマブ併用群の方が生存期間が長かった（セツキシマブ併用群で 46.4 vs 25.7 カ月； P

=0.007、対照群で 36.0 vs 19.6 ヲ月； $P=0.016$)。4 つ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⁵³²。

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⁵³³。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⁵³⁴。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 ヲ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 ヲ月毎に外科的再評価を受けることを推奨している^{525,535-537}。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⁵²¹。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 ヲ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療法を考慮するよう推奨している (転移例の周術期における生物学的製剤の使用はカテゴリ-2B)。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 つのランダム化臨床試験が同定された⁵³⁸。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。2015 年に発表された別のメタアナリシスでは、10 の試験から得られた患者 1,896 人のデータを併合して解析した結果、切除可能な肝転移を有する大腸癌患者において、周術期化学療法により DFS (HR=0.81；95%CI, 0.72-0.91； $P=0.0007$) が改善されたが、OS (HR=0.88；95%CI, 0.77-1.01； $P=0.07$) は改善されなかったことも明らかにされた⁵³⁹。最近実施された他のメタアナリシスでも、切除可能な大腸癌転移例で補助化学療法の追加による OS の改善は認められていない^{540,541}。

周術期における化学療法レジメンの選択は、本ガイドラインで概説しているように、患者の化学療法歴、同時性か異時性か、そのレジメンの奏

効率や安全性/毒性の問題など、いくつかの因子に依存している。転移例の周術期治療に生物学的製剤は推奨されないが、切除可能な状態に移行できる切除不能例の一次治療は例外である。

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 FOLFOX (手術前 6 サイクルおよび手術後 6 サイクル) の使用が評価され、手術と併用する化学療法を手術単独と比較した場合、すべての適格患者およびすべての切除患者の 3 年 PFS 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⁵⁴²。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⁵⁴³。

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^{540,544}。

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^{382,545,546}。重要なことに、術前化学療法を受けた大腸癌患者を対象にした最近の研究から、転移部位を病理学的に検査したところ、CT では完全奏効 (CR) が達成されていると評価されているにもかかわらず、これらの部位のほとんどで依然として viable な癌が存在したことが示されている^{546,547}。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⁵²¹。

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⁵²¹⁻⁵²⁵。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多剤併用化学療法+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 からの外挿データと Stage IV の限られたランダム化データに基づき、当委員会は、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全身療法」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の研究につながっている。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。遠隔転移を有する初回治療としてベバシズマブ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 つ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% ; $P=0.28$ ）⁵⁴⁸。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% ; $P=0.63$ ）。

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⁵⁴⁹。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⁵⁵⁰。

当委員会は、切除可能な遠隔転移を有する直腸癌に対する術前補助療法にはベバシズマブを使用しないよう推奨している。切除不能例としてベバシズマブの投与を受けて切除可能な状態に移行した患者については、当委員会は、ベバシズマブの最終投与と手術との間隔を少なくとも 6 週間（この薬物の半減期の 2 倍に相当する⁵⁵¹）空けるように推奨している。

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

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、遠隔転移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）⁵⁵²。実際、観察されたイベントは予想の半数未満となり、PFS はセツキシマブ群で有意に短かった（14.8 カ月 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、術前補助療法としてはパニツムマブとセツキシマブは使用しないよう推奨している。当委員会はまた、切除不能であるが切除可能な状態に移行可能と考えられる患者でも、セツキシマブとパニツムマブは慎重に使用すべきであることを指摘している。

切除不能進行例または遠隔転移例に対する全身療法

播種性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物が併用または単剤で使用されている：5-FU/LV、カペシタビン；イリノテカン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、トリフルリジン-チピラシル、ペムブロリズマブ、ニボルマブ。治療法は、治療の目的、前治療の種類と時期、腫瘍の遺伝子変異プロファイル、および個々の薬剤の有効性および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。例えば、初回治療レジメンの一部としてオキサリプラチンを投与していたものの、神経毒性が増強したために12週以内に中止した場合、レジメンの残りの薬剤を継続することは依然として一次治療と考えるべきであろう。

治療開始時に考慮すべき原則としては、腫瘍縮小効果が認められた患者や病勢安定または進行と判定された患者において治療法を変更するためのあらかじめ計画された戦略、特定の毒性が認められる患者に対する治療法の調整の計画などがある。例えば、初回増悪後の治療法の選択は、前治療の内容を踏まえて決定すべきである（すなわち、患者を一定の範囲の細胞傷害性薬剤に曝露させる）。さらに、個々の患者に対するこれらのレジメンの有効性および安全性の評価には、個々の薬剤だけでなく、薬剤の投与量、投与スケジュール、投与方法のほか、外科的治癒の可能性や患者の全身状態（PS）も考慮する必要がある。

遠隔転移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、遠隔転移を有する結腸癌患者について記載されたものと同じである。全身治療の様々な選択肢に関する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全身療法」を参照のこと。切除不能進行例または遠隔転移例での治療選択に用いる予測マーカーの役割について、以下で考察する。

セツキシマブおよびパニツムマブに対する予測マーカー

原発巣の側性

蓄積しつつある一連のデータから、遠隔転移を有する大腸癌患者では原発部位が予後因子であり、同時にEGFR阻害薬に対する反応の予測因子でもある可能性が示されている⁵⁵³⁻⁵⁶⁰。例えば、イタリアの3施設で一次または二次以降の治療としてセツキシマブ、パニツムマブまたはセツキシマブ/イリノテカンによる治療を受けた遠隔転移を有する大腸癌患者75人の転帰が原発巣の側性に基いて解析された⁵⁵⁴。原発巣が右側にある患者では奏効がみられなかったのに比べ、原発巣が左側にある患者では奏効率が41%であった（ $P=0.003$ ）。腫瘍が右側または左側にある患者におけるPFS中央値は、それぞれ2.3ヵ月および6.6ヵ月であった（HR=3.97；95%CI、2.09–7.53； $P<0.0001$ ）。

原発巣の側性とEGFR阻害薬に対する反応の予測的価値に関する最も強いエビデンスは、第III相試験であるCALGB/SWOG 80405試験に参加した患者の一次治療で得られている^{560,561}。この研究によると、すべての腫瘍がRAS野生型で原発巣が右側（盲腸から肝湾曲部まで）にある患者では、一次治療でベバシズマブによる治療を受けた場合、セツキシマブによる治療を受けた場合よりOSが長かった（HR=1.36；95%CI、0.93–1.99； $P=0.10$ ）のに対して、すべての腫瘍がRAS野生型で原発巣が左側（脾湾曲部から直腸まで）にある患者では、セツキシマブ

による治療を受けた場合の方がベバシズマブによる治療を受けた場合より OS が長かった (HR=0.77 ; 95%CI, 0.59–0.99 ; $P=0.04$) ことが示された⁵⁶¹。左側原発群ではセツキシマブによる OS 延長効果がベバシズマブより長かったが (39.3 カ月 vs 32.6 カ月)、右側原発群では短かった (13.6 カ月 vs 29.2 カ月)。

これらのデータとその他のデータから、原発巣が右側に発生した場合、遠隔転移を有する大腸癌患者に対するセツキシマブおよびパニツムマブの有益性は、あったとしてもわずかであることが示唆される^{553,554,556,557}。当委員会は、原発巣の側性は結腸全体における分子生物学的亜型のランダムでない分布に対する代替指標であり、この研究で収集された腫瘍標本の分析により EGFR 阻害薬に対する反応に違いが観察されたことに対する生物学的な説明について、今後更なる理解が進むものと考えている。それまでは、原発腫瘍が左側結腸 (脾湾曲部から直腸まで) に発生した患者にのみ転移例の一次治療でセツキシマブまたはパニツムマブを使用すべきである。二次以降の治療で EGFR 阻害薬に対する反応が側性によって予測されることを示唆するエビデンスもあるが^{553,554,557}、当委員会はより確定的な研究結果を待っている。そのようなデータが得られるまでは、RAS が野生型のすべての患者に対する二次以降の治療には、以前にどちらも使用していなければ、セツキシマブまたはパニツムマブを考慮することができる。

KRAS、NRAS および BRAF の状態

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⁵⁶²⁻⁵⁶⁵。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、大腸癌細胞における EGFR の免疫組織化学染色の強度はセツキシマブによる奏効率と相関しないことが示された⁵⁶⁶。パニツムマブについても同様の結論が得られている⁵⁶⁷。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^{566,568}。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^{566,568,569}。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⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁹。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)^{580,581}。そのため、当委員会は、遠隔転移を有する大腸癌全例における腫瘍組織 (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。遠隔転移を有する大腸癌患者における拡張した RAS 検査に関する Provisional Clinical Opinion Update が ASCO から公開されたが、その内容は当 NCCN 委員会の推奨と一致している⁵⁸²。

当委員会は、遠隔転移を有する大腸癌患者全例を対象として、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^{583,584}。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⁵⁸⁵。具体的に推奨される検査方法は存在しない⁵⁸⁶。

***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^{570,587}。多くの文献により、これらの *KRAS* エクソン 2 に変異を認めた場合にはセツキシマブまたはパニツムマブによる治療の無効

が予測されることが示されており⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁹、FDA が承認したセツキシマブおよびパニツムマブのラベルには、これらの変異が認められる大腸癌の治療にはこれらの薬剤は推奨されないことが明記されている^{588,589}。予後予測における *KRAS* 変異の価値については、相反する研究結果が得られている。Alliance N0147 試験によると、*KRAS* エクソン 2 に変異を有する患者は、そのような変異のない患者より DFS が短かった⁵⁹⁰。しかしながら、現時点で予後判定を目的とする検査は推奨されない。

De Roock らが実施したレトロスペクティブ研究⁵⁹¹により、*KRAS* のコドン 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。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⁵⁹²。さらに、3 つの第 III 相ランダム化比較試験を対象としたより最近のレトロスペクティブ解析では、*KRAS* 変異 G13D を有する患者ではパニツムマブで反応が得られる可能性が低いと結論された⁵⁹³。第 II 相単群試験において、腫瘍に *KRAS* G13D 変異が認められる遠隔転移を有する治療抵抗性大腸癌患者 12 人を対象としてセツキシマブ単剤療法の有益性がプロスペクティブに評価された⁵⁹⁴。主要エンドポイントとされた 4 ヶ月無増悪率 (25%) に有意な改善はみられず、奏効例もみられなかった。AGITG の第 II 相試験である ICECREAM 試験の予備的な結果でも、*KRAS* G13D 変異を有する患者でセツキシマブ単剤療法の有益性を示すことができなかった⁵⁹⁵。しかしながら、このイリノテカンに抵抗性を示した集団の 9% で、イリノテカン+セツキシマブによる治療後に部分奏効が報告された。当委員会は、G13D を含むいずれかの *KRAS* 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行うべきではないと考えている。

***NRAS* および他の *KRAS* 変異**：AGITG MAX 試験では、*KRAS* エクソン 2 が野生型であった患者の 10% において、*KRAS* エクソン 3 または 4 もしくは *NRAS* エクソン 2、3、4 に変異が認められた⁵⁹⁶。PRIME 試験で

は、*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明らかにされた。PRIME 試験のデータを用いる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⁵⁸⁰。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⁵⁹⁷。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 カ月; $P=0.004$)。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 カ月; $P=0.54$)。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⁵⁸⁸。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^{598,599}。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^{598,600}。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。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⁶⁰¹⁻⁶⁰³、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。

一次治療を受けた遠隔転移を有する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^{604,605}。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⁶⁰⁰。

二次以降の治療については、遠隔転移を有する大腸癌という状況では、*BRAF* 変異が抗 EGFR 療法に対する抵抗性を予測するマーカーとな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⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸。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 ($P=0.0012$)⁶⁰⁹。さらに、多施設共同ランダム化比較試験である PICCOLO 試験で得られたデータもこの結論と一致しており、少数の *BRAF* 変異陽性患者での二次以降の治療におけるイリノテカンへのパニツムマブの追加に有害性が示唆されている⁶¹⁰。

2015年に発表されたメタアナリシスでは、セツキシマブまたはパニツムマブを標準治療または対症療法（BSC）と比較した第III相試験9つと第II相試験1つが特定され、*BRAF*変異を有する遠隔転移を有する大腸癌患者は全体で463例含まれていた（設定は一次治療、二次治療または治療抵抗性）⁶¹¹。*EGFR*阻害薬の追加は、対照群と比較してPFS（HR=0.88；95%CI、0.67–1.14；*P*=0.33）、OS（HR=0.91；95%CI、0.62–1.34；*P*=0.63）、全奏効率（ORR）（RR=1.31；95%CI、0.83–2.08；*P*=0.25）の改善につながっていなかった。同様に、7つのランダム化比較試験が特定された別のメタアナリシスでも、*BRAF*変異を有する患者では、セツキシマブおよびパニツムマブによりPFS（HR=0.86；95%CI、0.61–1.21）およびOS（HR=0.97；95%CI、0.67–1.41）が改善しなかった⁶¹²。

*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^{587,600,605,613-616}。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）⁵⁸⁷。さらに、CRYSTAL試験の追加解析により、*BRAF*変異のある遠隔転移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⁶⁰⁵。またAGITG MAX試験では、*BRAF*変異の状態がOSの予測因子となった（HR=0.49；CI 0.33–0.73；*P*=0.001）⁶¹⁴。COIN試験での*BRAF*変異陽性患者のOSが8.8ヵ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ヵ月、*KRAS*エクソン2が野生型の患者では20.1ヵ月であった⁶⁰⁰。21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⁶¹⁷。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。

全体として当委員会は、*BRAF* V600E変異はパニツムマブまたはセツキシマブ（単剤投与または細胞傷害性薬剤による化学療法との併用）に対する反応性を低下させることを示唆したエビデンスが増えていると認識している。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⁶¹⁸）の*BRAF*ジェノタイプ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。

HER2の過剰発現

HER2は、*EGFR*と同じファミリーに属するキナーゼ型受容体であり、乳癌では進行例の治療と補助療法で分子標的療法が成功を収めている。大腸癌でのHER2の過剰発現はまれであるが（全体で約3%）、*RAS/BRAF*が野生型の腫瘍では頻度が高い（5~14%と報告されている）^{619,620}。大腸癌におけるHER2検査では特異的な分子生物学的診断法が提唱されており⁶²¹、腫瘍にHER2が過剰発現した患者を対象として様々な治療アプローチ（例えば、トラスツズマブ+ラパチニブ、トラスツズマブ+ペルツズマブ）が検討されている^{620,622}。これらのアプローチは現時点では研究段階であり、臨床試験への登録が勧められる。

HER2の過剰発現に予後予測上の価値はないことを裏づけるエビデンスがある⁶²³。しかし、初期の研究結果からは、HER2の過剰発現が抗*EGFR*モノクローナル抗体に対する抵抗性の予測因子である可能性が示されている^{619,624}。例えば、*RAS/BRAF*が野生型の遠隔転移を有する大腸癌患者97人のコホートでは、*EGFR*阻害薬を含まない一次治療を

受けた場合の PFS の中央値は、HER2 の状態にかかわらず同程度であった⁶¹⁹。しかしながら、EGFR 阻害薬による二次治療では、HER2 の増幅を認める患者の PFS がそれを認めない患者と比較して有意に短かった (2.9 カ月 vs 8.1 カ月 ; HR=5.0 ; $P<0.0001$)。より大規模な検証研究が必要であることから、当委員会は、現時点で予後判定や治療計画の策定に HER2 検査を推奨していない。

ペバシズマブおよびベバシズマブに対する予測マーカー : MSI の状態

MSI-H (ミスマッチ修復欠損状態 : dMMR) を特徴とする Stage IV の大腸腫瘍が占める割合は、臨床試験では 3.5~5.0% であり、Nurses' Health Study および Health Professionals Follow-up Study では 6.5% であった⁶²⁵⁻⁶²⁷。dMMR 腫瘍には数千もの変異がみられ、それらがコードする異常蛋白は免疫系によって認識され攻撃を受ける可能性がある。しかしながら、腫瘍細胞上の PD-L1 (programmed death-ligand 1) および PD-L2 が T 細胞上の PD-1 (programmed death receptor-1) に結合することで、そうした免疫応答が抑制される。この機構は、無秩序な免疫応答から宿主を保護するために進化したものである。多くの腫瘍では PD-L1 のアップレギュレーションがみられ、それにより免疫系を回避している⁶²⁸。以上のことから、dMMR 腫瘍は PD-1 阻害薬に高い感受性を示すという仮説が立てられている。

ペムブロリズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、高い親和性で PD-1 と結合することで、PD-L1 および PD-L2 と PD-1 との相互作用を妨げ、それにより免疫系の認識および応答を可能にする⁶²⁹。ペムブロリズマブは、切除不能または転移性黒色腫で標準治療後に進行した患者の治療として FDA の承認を得ており、非小細胞肺癌に対する有効性も示されている^{629,630}。

最近の第 II 相試験では、dMMR の大腸癌患者 11 人、MMR 欠損のない (MMR-proficient) 大腸癌患者 21 人および大腸癌以外の dMMR の

癌患者 9 人を対象として、ペムブロリズマブの有効性が評価された⁶³¹。すべての患者が進行性の転移巣を有しており、大腸癌群の患者は、2~4 回の治療歴があった。主要エンドポイントは、免疫関連奏効率および 20 週時点での免疫関連 PFS 率であった。免疫関連奏効率は、dMMR の大腸癌群で 40% (95%CI、12%-74%)、MMR 欠損なしの大腸癌群で 0% (95%CI、0%-20%)、dMMR の非大腸癌群で 71% (95%CI、29%-96%) であった。20 週時点での免疫関連 PFS 率は、それぞれ 78% (95%CI、40-97)、11% (95%CI、1-35)、67% (95%CI、22-96) であった。これらの結果から、腫瘍の種類を問わず、MSI はペムブロリズマブの有効性を示す予測マーカーであることが示された。さらに、PFS および OS の中央値は、dMMR の大腸癌群ではともに未達で、MMR 欠損のない大腸癌群ではそれぞれ 2.2 カ月と 5.0 カ月であった (病勢進行または死亡の HR=0.10 ; $P<0.001$)。

ニボルマブは、別の抗 PD-1 ヒト化 IgG4 抗体であり、黒色腫と非小細胞肺癌を適応として FDA の承認を受けている⁶³²。ニボルマブは、第 II 相試験で遠隔転移を有する大腸癌患者を対象に単剤またはイピリムマブとの併用で検討された⁶³³。PFS の中央値は、ニボルマブ単剤療法を受けた MMR 欠損患者で 5.3 カ月 (95%CI、1.4-未達) となり、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を受けた MMR 欠損患者では未達、併合した MMR 正常患者では 1.4 カ月 (95%CI、1.2-1.9) であった。

以上のデータに基づき、当委員会は、遠隔転移を認める MMR 欠損大腸癌患者における二次または三次治療での選択肢としてペムブロリズマブまたはニボルマブを推奨する。これらの薬剤のどちらかで進行した患者には、もう一方の薬剤を勧めるべきではない。この状況でのこれらの薬剤の有益性を確認するため、更なる臨床試験が実施中である。

PD-1 を標的とする免疫チェックポイント阻害薬は、概ね忍容性良好であるが、21~41%もの多くの患者で重篤な有害反応（その多くは免疫を介したもの）がみられる^{631,633,634}。特に多くみられる免疫関連の副作用は、皮膚、肝臓、腎臓、消化管、肺および内分泌系に対する反応である⁶³⁵⁻⁶³⁷。肺臓炎は、ペムブロリズマブまたはニボルマブの投与を受ける患者の約3~7%でみられ、PD-1 阻害薬で最も重篤な副作用の一つである^{635,638-640}。

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「*KRAS*、*NRAS* および *BRAF* の状態」を参照）。

大腸癌と同時性肝転移を有する患者では、術前補助療法を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）⁶⁴¹⁻⁶⁴⁸。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⁶⁴⁹⁻⁶⁵¹。さらに、この状況では、T1-T3 の直腸原発巣に対する短期コースの術前補助放射線療法が選択肢の一つとなる⁶⁵²。肝または肺への少数転移（oligometastases）がみられる場合には、局所的なアブレーション手技を切除に対する代替または追加の治療として考慮できるが（前述の「転移巣を標的とした局所療法」を参照）、切除が望ましい。

切除可能な同時性転移という状況では、本ガイドラインで詳細に記載しているように、許容可能な治療順序がいくつかある。他の状況と同じように、周術期全体での治療期間が6ヵ月を超えてはならない。

当委員会は、本ガイドラインの2014年版において、初回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。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/局所療法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/局所療法は、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、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

切除不能な遠隔転移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、短期コースの放射線療法（T4 例には推奨されない）、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全身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全身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⁶⁵³、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べきである。

最近の研究から、切除不能な遠隔転移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⁶⁵⁴。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^{655,656}。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遠隔転移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⁶⁵⁷。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⁴¹⁸、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⁶⁵⁸。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⁶⁵⁹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つの試験が同定された⁶⁶⁰。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⁴¹⁸。

無処置の原発巣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全身療法」を参照)。

異時性転移の治療に関する推奨

潜在的に切除可能な異時性転移巣であることが専用の造影CTまたはMRIで証明された時点で、M1病変の外科的な治療が達成可能であれば、選択された症例でPET/CTによって病変の広がりを描出することを考慮すべきである。PET/CTは、転移巣の広がりを迅速に描出し、手術適応とならなくなる肝外病変の可能性のある部位を同定するために用いられる^{661,662}。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、治療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⁶⁶³。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。大腸癌肝転移を有する患者1,059人を含む18の研究を対象としたメタアナリシスでは、24%の患者でPETまたはPET/CTの結果が管理方針の変更につながっていたことが明らかになった⁶⁶⁴。

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一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 のジェノタイプングを考慮してもよいが、この検査は現時点では任意の選択肢であり、抗 EGFR 薬を使用すべきか否かの判断には必ずしも必要ではない（前述の「*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という点と、経腹的切除がないという点において、同時性転移の管理とは区別される。切除可能な病変を有する患者は、過去に化学療法を受けた治療歴があるか否かで区別される。切除可能な転移巣を有する患者に対する治療法は、切除と 6 ヶ月間の周術期化学療法（術前または術後もしくはその両方）であり、治療歴に基づいてレジメンを選択する。肝への少数転移

（oligometastases）がみられる場合には、局所的なアブレーション手技を切除に対する代替または追加の治療として考慮できるが（前述の「*転移巣を標的とした局所療法*」を参照）、切除が望ましい。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 が他のカテゴリ-2B の選択肢となる。切除可能な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く、切除前の治療で腫瘍が増殖している患者も同様である（これらの状況での生物学的製剤の使用はカテゴリ-2B）。以前にオキサリブ

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レジメンの全身療法を受けるべきである（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-2B）併用または非併用の HAI 療法は、この治療に関して腫瘍外科学と腫瘍内科学の経験を有する施設における選択肢の一つである。緩和的化学療法を受けている患者には、約 2~3 ヶ月毎に CT または MRI によるモニタリングを行うべきである。

切除不能進行大腸癌を対象とする臨床試験のエンドポイント

この数年にわたり、切除不能進行大腸癌の臨床試験ではどのようなエンドポイントが最も適切かという問題について、多くの議論が繰り返されてきた⁶⁶⁵。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⁶⁶⁶。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⁶⁶⁶。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⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸。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⁶⁶⁹。

3つ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⁶⁶⁷。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^{670,671}。これらのエンドポイントとその他の代替エンドポイントについては、更なる評価が必要である。

治療後のサーベイランス

大腸癌患者に対する治療目的の手術および補助化学療法（施行した場合）の終了後には、起こりうる治療合併症について評価するため、治療切除の可能性のある再発を発見するため、および新たな異時性腫瘍を浸潤の前段階で同定するため、治療後サーベイランスが実施される。結腸癌の補助療法に関する18の大規模ランダム化試験に登録された20,898例のデータ解析では、再発の80%が原発巣の外科的切除から最初の3年以内に認められたことが示され⁶⁷²、また最近の研究では、再発の95%が5年以内に発生していた⁶⁷³。

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。

局所病変に対するサーベイランス

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、やや古いいくつかの研究⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁶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複数のメタアナリシスでも示されている⁶⁷⁷⁻⁶⁸⁰。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²⁵⁴。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⁶⁸¹。

切除を受けた Stage I~III の患者 1,202 例を対象とした最近のランダム化比較試験の結果によると、高頻度のサーベイランス画像検査または CEA によるスクリーニングでは、症状が現れた場合にのみ検査を行う最低限フォローアップ群と比較して、治療目的の外科的治療の施行率が上昇したが、CEA と CT を併用する利点は認められなかった（最低限フォローアップ群で 2.3%、CEA 群で 6.7%、CT 群で 8%、CEA+CT 併用群で 6.6%）⁶⁸²。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⁶⁸²。

CEAwatch 試験では、オランダの 11 病院で遠隔転移巣のない大腸癌に対する治療を受けた患者 3,223 人を対象として、通常のフォローアップを行う群と 2 ヶ月毎に CEA を測定して CEA の増加が 2 回認められた場合に画像検査を施行する群が比較された⁶⁸³。密度の高い CEA サーベイランスプロトコルでは、通常のフォローアップよりも多くの再発が検出され、また治療を目標とする治療が可能な再発例も多く検出され、再発検出までの期間が短かった。1,228 人の患者を対象とした別のランダム化試験では、より密度の高いサーベイランスにより、密度の低いプログ

ラム（大腸内視鏡検査および肝臓超音波検査の頻度が低く、毎年の胸部X線を実施しない）と比べて早期の再発検出につながったが、OSには影響がみられなかったことが明らかにされた⁶⁸⁴。

ランダム化第III相試験であるPRODIGE 13試験では、切除後のStage IIまたはStage IIIの結腸癌または直腸癌患者を対象として、密度の高い放射線学的モニタリング（腹部超音波検査、胸部/腹部/骨盤CTおよびCEA）後の5年OS率が密度の低いプログラム（腹部超音波検査および胸部X線）と比較される予定である⁶⁸⁵。

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当委員会の以下の推奨事項は、治療が成功した（すなわち、既知の癌残存を認めない）Stage I～Stage IIIの患者に関するものである：3～6ヵ月毎の病歴聴取と身体診察を2年間、その後は6ヵ月毎に計5年間；また、積極的な根治手術の適応になりうると臨床医が判断した場合は、Stage IIIの患者およびStage IIの患者に対して、CEA検査（後述の「CEA値の上昇時の管理」も参照）をベースライン時と3～6ヵ月毎に2年間⁶⁸⁶、その後は6ヵ月毎に計5年間^{677,686,687}実施することが推奨される。

大腸内視鏡検査は、切除後約1年経過時（または閉塞性病変により術前に実施されていない場合は、切除後約3～6ヵ月経過時）に推奨される。大腸内視鏡検査の再検査は通常、3年後に実施することが推奨され、その後は、フォローアップの大腸内視鏡検査で進行性腺腫（絨毛状ポリープ、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⁶⁸⁸。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⁶⁸⁸。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⁶⁸⁹、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⁶⁸⁸。

経肛門的切除を受けた患者では、直腸吻合部の局所再発の有無を評価するため、直腸鏡検査とEUSまたはMRIの併用が推奨される。その他の患者では、孤立性の局所再発はまれにしかみられず、治癒に至ることもまれであるため、直腸鏡検査は推奨されない。実際、直腸癌に対してTMEが施行された患者112例を対象とした単一施設研究では、局所再発が起きたのは1例のみであり、それも直腸のサーベイランスではなくCEAと症状によって同定された⁶⁹⁰。この112例では、肛門鏡検査は20回、直腸鏡検査は44回、S状結腸内視鏡検査は495回施行された。

胸部、腹部および骨盤CTを、3～6ヵ月毎に2年間、その後は6～12ヵ月毎に最長5年間実施することが推奨される^{677,691}。主に肺および肝の潜在的に切除可能な遠隔転移を有する病変がないかをモニタリングするには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。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⁶⁹²。年1回の画像検査を受けた患者の生存期間中央値は54ヵ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ヵ月（ $P=0.08$ ）

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。また、再発のモニタリングとしてのPET/CTの施行も推奨されない^{691,693}。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。

最近、ASCOのClinical Practice Guidelines Committeeは、Cancer Care Ontario (CCO)のガイドライン Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer に対する支持を表明した^{694,695}。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/CCO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、当NCCN委員会は、半年に1回から年1回の画像検査を5年間行うよう推奨している(年1回より高頻度の画像検査はカテゴリ-2B)。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^{673,696}。American Society of Colon and Rectal Surgeonsもサーベイランスのガイドラインを公表しており、それもNCCNが推奨するサーベイランスとよく似ている⁶⁹⁷。ただし、異なる部分が1つあり、再発リスクが高いと医療従事者が判断することを条件に、切除後のStage Iの結腸癌または直腸癌患者に対する密度の高いサーベイランスが設定されている。

転移例に対するサーベイランス

遠隔転移を有する大腸癌の切除を受けた患者には、続いて治癒を目標とする再発巣切除を施行できる(前述の「大腸癌転移の外科的管理」を参照)。Memorial Sloan Kettering Cancer Centerで切除術を受けた952例のレトロスペクティブ解析では、再発患者の27%が治癒を目標とす

る切除術を受け、そのうち25%(再発例の6%;最初の集団の4%)が36ヵ月以上にわたり無病状態であったことが示された⁶⁹⁸。

治癒目的の手術と周術期治療を受けたNEDのStage IV直腸癌患者に対するサーベイランスに関する当委員会の推奨事項は、局所直腸癌の治療を受けた患者について示した一連の推奨事項と同様である。相違点の一つは、最初の2年間の胸部、腹部および骨盤CTの頻度が3~6ヵ月毎(6ヵ月未満の頻度でカテゴリ-2B)である一方、局所病変に対する治療を受けた患者では6~12ヵ月毎とされていることである。

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ヵ月毎に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癌患者における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⁶⁹⁹。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。ある系統的レビューとメタアナリシスの結果によると、カットオフ値を10ng/mLとして併合したCEAの感度および特異度は、それぞれ68%(95%CI、53%-79%)および97%(95%CI、90%-99%)と算出された^{700,701}。切除後の2年間には、CEAカットオフ値を10ng/mLとした場合、20例の再発が検出され、10例の再発が見逃され、29例の偽陽性が生じると推定された。

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⁷⁰²。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⁷⁰³、また放射性同位元素標識抗CEAシンチグラフィーの使用も推奨していない。

局所再発癌の治療

局所再発直腸癌は、骨盤内/吻合部での孤立性の再発を特徴とする。Yuらは単一施設研究において、手術にRTと化学放射線療法の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⁷⁰⁴。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^{705,706}。

潜在的に切除可能な孤立性の骨盤内/吻合部の再発は、切除とその後の補助化学放射線療法か術前RTと同時併用化学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^{374,707-709}。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⁷⁰⁶。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⁷¹⁰⁻⁷¹²。また、再発直腸癌で骨盤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grade3~4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⁷¹⁰。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、治療に対する耐受性に応じて化学療法単独または化学療法と放射線療法の併用で治療する。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

当委員会は、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⁷¹³。腫瘍医とプライマリケア医は、サーベイランス期間中の役割を定めておき、その役割を患者に伝えておくべきである。ケアの計画には、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。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を記載すべきである。最後に、サーベイランスおよび健康促進行動の推奨をケア計画に組み込むべきである。

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、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が推奨される（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⁷¹⁴。

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）⁷¹⁵⁻⁷²⁰のような直腸癌または直腸癌治療の晩期後遺症に対するモニタリングが含まれる。切除および/または骨盤照射後の泌尿生殖器の機能障害がよくみられる^{715,721-723}。性機能障害、勃起障害、性交痛、膣乾燥、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、オキサリプラチンによる末梢神経障害、疲労、不眠症、認知機能障害、感情的または社会的苦痛などがある⁷²⁴⁻⁷²⁹。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⁷³⁰、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⁷³¹。

NCCN Guidelines for Survivorship (www.NCCN.org で入手可能) では、癌専門クリニックとプライマリケア施設の医療従事者を含めた、治療後の期間に成人発症の癌の生存者を担当する医療専門職の助けになるよう、癌や癌治療により一般的にもたらされる事象に対するスクリーニング、評価、治療について推奨を提示している。NCCN Guidelines for Survivorship には、不安、抑うつ、苦痛、認知機能障害、疲労、疼痛、性機能不全、健康的な生活様式、予防接種など、大腸癌生存者に重要となりうる多くのトピックが取り上げられている。雇用、保険、身体障害に関する懸念についても考察されている。ACS も大腸癌生存者のための診療ガイドラインを策定しており、再発に対するサーベイランス、更なる原発性悪性腫瘍の発生に対するスクリーニング、癌および癌治療に

よる身体的および心理社会的影響の管理、ならびに健康的な生活様式の促進などが扱われている⁷¹⁴。

大腸癌生存者のための健康的な生活様式

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⁷³²。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⁷³³。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⁷³⁴。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⁷³⁵。その他の研究のほか、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⁷³⁶⁻⁷³⁹。

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⁷⁴⁰。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⁷⁴¹。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⁷⁴²。ただし、Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort に参加した後に遠隔転移を伴わない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⁷⁴³。プロスペクティブなコホート研究を対象としたメタアナリシスでは、診断前の肥満が大腸癌特異的死亡率および全死亡率の上昇と関係していることが明らかにされた⁷⁴⁴。その他の解析では、肥満患者における再発および死亡リスクの増大が確認されている^{741,745-748}。

対照的に、ARCAD データベースに登録された一次治療の臨床試験からの併合データによると、転移例において BMI 低値は進行および死亡のリスク増加と関係しているが、BMI 高値は関係していない可能性が示されている⁷⁴⁹。さらに、切除後の Stage I~III の大腸癌患者 3,408 人のコホートを対象としたレトロスペクティブな観察研究の結果によると、死亡率と BMI との関係は U 型曲線 (BMI 28kg/m² の患者で死亡率が最も低くなる) となる可能性が示唆された⁷⁵⁰。しかし、このいわゆる「肥満のパラドックス」には、可能性のある説明がいくつか提案されている⁷⁵¹。全体として当委員会は、大腸癌生存者に対して健康的な体重を達成して維持するように勧めるべきであると考えている (www.NCCN.org で入手可能な NCCN Guidelines for Survivorship を参照)。

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改善と関連することが明らかにされた⁷⁵²。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⁷⁶。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⁷⁵³。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⁷⁵⁴。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)⁶⁹。

また、American Cancer Society (ACS) が推奨しているように⁷⁵⁵、大腸癌再発リスクの低下と関連しうる生活様式の特徴を話し合うことは、全般的な健康を促進するための「教育の時間」と健康的な生活様式に適合するための選択と変化を患者に奨励する機会を提供する。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⁷⁵⁶。

以上のことから、大腸癌生存者に対しては、生涯にわたって健康体重を維持すること、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こと、植物性食材に重点を置いた健康的な食事を摂ること、飲酒量を制限すること、ならびに禁煙することを勧めるべきである⁷⁵⁷。身体活動に関する推奨には、治療の後遺症 (ストーマや神経障害) により調節が必要となる場合があり、食事に関する推奨事項は、腸管機能不全の重症度に応じて調節してもよい⁷⁵⁸。

大腸癌生存者に対する二次化学予防

限定的なデータではあるが、大腸癌診断後のスタチン系薬剤の使用に生存期間延長との関連が示唆されている^{89,759,760}。4つの研究を対象としたメタアナリシスによると、診断後のスタチン系薬剤の使用がOS (HR=0.76; 95%CI, 0.68–0.85; $P<0.001$) および癌特異的生存期間 (HR=0.70; 95%CI, 0.60–0.81; $P<0.001$) の改善につながったことが明らかにされた⁷⁵⁹。

大腸癌診断後の低用量アスピリン療法によって再発および死亡リスクが低下することを示すデータが豊富にある⁷⁶¹⁻⁷⁶⁷。例えば、ノルウェーの大腸癌患者 23,162 人を対象とした集団ベースのレトロスペクティブコホート研究によると、診断後にアスピリンを使用すると、大腸癌特異的生存期間 (HR=0.85; 95%CI, 0.79–0.92) および OS (HR=0.95; 95%CI, 0.90–1.01) が改善されることが明らかにされた⁷⁶¹。腫瘍における *PIK3CA* 変異の存在がアスピリンに対する反応の予測因子であることを示唆したエビデンスもあるが、それらのデータは一貫性に乏しく、他の予測マーカーも提唱されている^{763,768-772}。

以上のデータに基づき、当委員会は、大腸癌生存者に対して再発および死亡リスクの低減のために低用量アスピリンの服用を考慮できるものと考えている。ただし重要な点として、アスピリンにより消化管出血や出血性卒中のリスクが高まる可能性があり、これらのリスクについて大腸癌生存者と話し合うべきである⁷⁷³。

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の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 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的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、特定の毒性が認められる患者に対する治療法の調整の計画などがある。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一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全身療法の選択肢は、一次治療の選択に依存する。当委員会は、臨床試験での治療が標準治療レジメンよりも優先されるという概念を支持している。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
3. Henley SJ, Singh SD, King J, et al. Invasive cancer incidence and survival--United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:237-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763875>.
4. 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>.
5. 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>.
6. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed March 1, 2016.
7. 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>.
8. 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>.
9. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
10. 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>.
11. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross-sectional study. PLoS Med 2016;13:e1002008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138769>.
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. Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527788>.
16. 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>.

17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226577>.
28. 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>.
29. de Rosa N, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. DNA mismatch repair deficiency in rectal cancer: benchmarking its impact on prognosis, neoadjuvant response prediction, and clinical cancer genetics. *J Clin Oncol* 2016;34:3039-3046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432916>.
30. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-1356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457759>.

31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510511>.
42. 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>.
43. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557308>.
44. 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>.
45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. JAMA Intern Med 2016;176:816-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27183032>.

49. 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>.

50. 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>.

51. 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>.

52. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618901>.

53. Klatsky AL, Li Y, Nicole Tran H, et al. Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente

population. Perm J 2015;19:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785639>.

54. Shen D, Mao W, Liu T, et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. PLoS One 2014;9:e105709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153314>.

55. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, et al. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:1018-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340121>.

56. Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. JAMA Oncol 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196525>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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>.

60. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. JAMA Intern Med 2015;175:767-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751512>.

61. Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:15398-15412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386090>.
62. Zhu B, Sun Y, Qi L, et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2015;5:8797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739376>.
63. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:762-769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940135>.
64. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118381>.
65. Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin T, the UKTIAAT. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499602>.
66. Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2009;20:731-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122977>.
67. Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2015;163:347-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302241>.
68. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970847>.
69. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:885-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646196>.
73. Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436272>.
74. 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>.
75. 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>.

76. 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>.

77. 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>.

78. 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>.

79. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:6026-6031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019469>.

80. 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>.

81. Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2016;33:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318643>.

82. Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015;121:1071-1078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411>.

83. Singh S, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2258-2268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042261>.

84. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:707-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460896>.

85. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:475-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947328>.

86. 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>.

87. 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>.

88. Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:865-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132313>.

89. Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? *Br*

J Cancer 2015;113:403-410. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180924>.

90. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 8th Edition). New York: Springer; 2016.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol 2002;26:350-357. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>.

98. 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>.

99. 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>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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>.

103. 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>.

104. 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>.
105. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
106. 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>.
107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. Tang L, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists 2016. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-colon-16protocol-3400.pdf>.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.

119. 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>.

120. 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>.

121. Han J, Noh GT, Yeo SA, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661032>.

122. 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>.

123. 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>.

124. Kim HJ, Jo JS, Lee SY, et al. Low lymph node retrieval after preoperative chemoradiation for rectal cancer is associated with improved prognosis in patients with a good tumor response. Ann Surg Oncol 2015;22:2075-2081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395150>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. Wiese D, Sirop S, Yestrepky 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. Rahbari NN, Bork U, Mutschall 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>.

134. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology 2005;47:141-146. Available at:

135. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. Int J Surg 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27600906>.

136. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, et al. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review. Am J Surg Pathol 2016;40:103-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426380>.

137. Mayo E, Llanos AA, Yi X, et al. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER-based population study. Histopathology 2016;69:230-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802566>.

138. Yagi R, Shimada Y, Kameyama H, et al. Clinical significance of extramural tumor deposits in the lateral pelvic lymph node area in low rectal cancer: a retrospective study at two institutions. Ann Surg Oncol 2016;23:552-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393567>.

139. 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>.

140. Zhang LN, Xiao WW, Xi SY, et al. Tumor deposits: markers of poor prognosis in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. Oncotarget 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695441>.

141. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:76-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622671>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.
148. Ng K, Venook AP, Sato K, et al. Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients: results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:3503. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/139861-158>.
149. 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>.
150. 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>.
151. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. Eur J Cancer 2015;51:786-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746389>.
152. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med 2015;373:1519-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465985>.
153. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
154. 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>.
155. 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.
156. Yoshii S, Nojima M, Noshio 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>.
157. 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>.
158. 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>.
159. 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>.
160. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, et al. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. Dis Colon Rectum 2009;52:438-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333043>.
161. Choi JY, Jung SA, Shim KN, et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. J Korean Med Sci 2015;30:398-406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829807>.

162. Park KJ, Choi HJ, Roh MS, et al. Intensity of tumor budding and its prognostic implications in invasive colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1597-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937624>.
163. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599041>.
164. 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>.
165. 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>.
166. 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>.
167. 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>.
168. 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>.
169. 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>.
170. 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>.
171. 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>.
172. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015;29:755-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609317>.
173. 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>.
174. Choi DJ, Kwak JM, Kim J, et al. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol* 2010;102:588-592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607759>.
175. Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151212>.
176. Qiu M, Hu J, Yang D, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget* 2015;6:38658-38666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484417>.
177. 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>.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2014;31:123-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942675>.

183. 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>.

184. 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>.

185. de Jong EA, Ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: a metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619929>.

186. 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>.

187. 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>.

188. 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>.

189. 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>.

190. Memon S, Lynch AC, Bressel M, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015;17:748-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891148>.

191. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*

- 2015;17:849-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260213>.
192. 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>.
193. 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>.
194. 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>.
195. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:158-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483833>.
196. Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and diffusion-weighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg* 2015;262:1034-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211270>.
197. Memon S, Lynch AC, Akhurst T, et al. Systematic review of FDG-PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3598-3607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24802909>.
198. 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>.
199. 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>.
200. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efid 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>.
201. Clancy C, Burke JP, Albert MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585086>.
202. 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>.
203. 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>.
204. 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>.
205. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant

chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-1546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474521>.

206. Shaikh I, Askari A, Ouru S, et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:19-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367179>.

207. 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>.

208. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, et al. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:122-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489704>.

209. 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>.

210. 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>.

211. Sajid MS, Farag S, Leung P, et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:2-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330432>.

212. Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, et al. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505895>.

213. 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>.

214. 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>.

215. Schlag PM. Surgical sphincter preservation in rectal cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.

216. 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>.

217. Russell MM, Ganz PA, Lopa S, et al. Comparative effectiveness of sphincter-sparing surgery versus abdominoperineal resection in rectal cancer: patient-reported outcomes in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial R-04. *Ann Surg* 2015;261:144-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670844>.

218. Huang A, Zhao H, Ling T, et al. Oncological superiority of extralevator abdominoperineal resection over conventional abdominoperineal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:321-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385025>.

219. 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>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-1332. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830422>.

226. 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>.

227. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441179>.

228. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356-1363. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441180>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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>.

238. 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>.

239. 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>.

240. 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>.

241. Jiang JB, Jiang K, Dai Y, et al. Laparoscopic versus open surgery for mid-low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term outcomes. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1497-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040854>.

242. 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 Comite de l'evolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg* 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.

243. 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>.

244. Trastulli S, Ciocchi 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>.

245. 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>.

246. 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>.

247. Zhang FW, Zhou ZY, Wang HL, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:9985-9996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520140>.

248. Zhao D, Li Y, Wang S, Huang Z. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of 3-year follow-up outcomes. Int J Colorectal Dis 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847617>.

249. 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>.

250. Miskovic D, Foster J, Agha A, et al. Standardization of laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a structured international expert consensus. Ann Surg 2015;261:716-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072446>.

251. 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>.

252. 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>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. 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>.
262. 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>.
263. 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>.
264. 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>.
265. 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>.
266. 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>.
267. 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>.
268. 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>.
269. 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>.
270. 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>.
271. 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>.
272. 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>.
273. 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>.
274. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374429>.
275. 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>.

276. 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>.

277. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:979-989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189067>.

278. 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>.

279. 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>.

280. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. J Clin Oncol 2016;34:3300-3307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480145>.

281. Feng YR, Zhu Y, Liu LY, et al. Interim analysis of postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone for pathological stage II and III rectal cancer: a randomized multicenter phase III trial. Oncotarget 2016;7:25576-25584. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014909>.

282. 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>.

283. Eisterer W, De Vries A, Ofner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer--a phase II clinical trial. Anticancer Res 2014;34:6767-6773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368289>.

284. Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:273489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861256>.

285. Helbling D, Bodoky G, Gautschi 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>.

286. Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. Oncologist 2015;20:615-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926352>.

287. 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>.

288. 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>.
289. 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>.
290. 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>.
291. 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>.
292. 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>.
293. Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE study. *Am J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374145>.
294. 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>.
295. 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>.
296. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015;26:1722-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957330>.
297. 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>.
298. Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133151>.
299. 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>.
300. 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>.

301. 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>.

302. 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>.

303. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263:458-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263329>.

304. Sloothak DA, Geijsen 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>.

305. 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>.

306. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg* 2015;221:430-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206642>.

307. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, et al. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016;23:877-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514119>.

308. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897480>.

309. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432930>.

310. 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>.

311. 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>.

312. 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>.

313. 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>.

314. 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>.

315. 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>.

316. 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>.

317. 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>.

318. 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>.

319. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3

adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 01.04). Ann Surg 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27631775>.

320. 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>.

321. Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery. Recent Results Cancer Res 2014;203:171-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103005>.

322. 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>.

323. 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>.

324. 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>.

325. 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>.

326. 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>.

327. 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>.

328. 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>.

329. 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>.

330. 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>.

331. 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>.

332. 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>.

333. 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>.

334. 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>.

335. Appelt AL, Ploen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. Lancet Oncol 2015;16:919-927. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156652>.

336. 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>.

337. Li J, Liu H, Yin J, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. Oncotarget 2015;6:42354-42361.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472284>.

338. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. Lancet Oncol 2016;17:174-183. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705854>.

339. 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>.

340. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, et al. Pathologic complete response in rectal cancer: can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. Dis Colon Rectum 2016;59:255-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953983>.

341. 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>.

342. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. Eur J Surg Oncol 2015;41:713-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911110>.

343. 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>.

344. 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>.

345. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiother Oncol

2014;113:223-229. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454175>.

346. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Ann Oncol 2015;26:696-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480874>.

347. 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:

348. 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>.

349. Garcia-Albeniz X, Gallego R, Hofheinz RD, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. World J Gastroenterol 2014;20:15820-15829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400468>.

350. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2015;16:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589192>.

351. 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>.

352. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:447-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433820>.

353. 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>.

354. 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>.

355. 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>.

356. 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>.

357. 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>.

358. 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>.

359. 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>.

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

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

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

363. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol* 2013;31:1775-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530100>.

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

365. Reimers MS, Kuppen PJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score as a predictor of recurrence risk in stage II and III rectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261968>.

366. 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>.

367. 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>.

368. 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>.

369. 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>.

370. 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>.

371. 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>.

372. 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>.

373. 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>.

374. 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>.

375. 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>.

376. 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>.

377. 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>.

378. 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>.

379. 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>.

380. 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>.

381. 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>.
382. 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>.
383. 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>.
384. 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>.
385. 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>.
386. 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>.
387. 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>.
388. 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>.
389. 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>.
390. 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>.
391. 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>.
392. 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>.
393. 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>.
394. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27380959>.
395. 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>.
396. 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>.

397. 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>.

398. 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>.

399. 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>.

400. 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>.

401. 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>.

402. Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Future Oncol 2015;11:31-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662325>.

403. 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>.

404. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. HPB (Oxford) 2016;18:209-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017160>.

405. 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>.

406. 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>.

407. 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>.

408. 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>.

409. 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>.

410. 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>.

411. 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>.
412. 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>.
413. 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>.
414. 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>.
415. 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>.
416. 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>.
417. 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>.
418. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
419. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontieres meeting 2013. *Eur Radiol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994193>.
420. Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes-a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2015:142489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267832>.
421. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology* 2012;265:958-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091175>.
422. 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>.
423. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas 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>.
424. 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>.

425. 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>.

426. Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The evolution of liver-directed treatments for hepatic colorectal metastases. Oncology (Williston Park) 2014;28:991-1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403632>.

427. Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0139940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448327>.

428. 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>.

429. 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>.

430. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. Surg Oncol 2015;24:162-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133575>.

431. Levi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. Ann Oncol 2016;27:267-274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578731>.

432. 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>.

433. 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>.

434. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. Cancer 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149602>.

435. 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>.

436. 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>.

437. 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>.

438. 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>.

439. 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>.

440. 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>.

441. 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>.

442. 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>.

443. 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>.

444. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, et al. 90Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. J Nucl Med 2016;57:665-671. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635340>.

445. 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>.

446. 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>.

447. 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>.

448. 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>.

449. 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>.

450. Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2014;13:27-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370352>.

451. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. Clin Colorectal Cancer 2015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277696>.

452. van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant

systemic irinotecan chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.

453. 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>.

454. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer patients: outcomes and prognostic factors after long-term follow-up. Clin Colorectal Cancer 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522627>.

455. 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>.

456. ACR –ASTRO Practice Parameter for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2014. Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/IMRT.pdf>. Accessed March 1, 2016.

457. 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>.

458. 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>.

459. 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>.

460. 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>.

461. 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>.

462. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. J Gastrointest Oncol 2015;6:134-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830033>.

463. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. Ann Surg Oncol 2015;22:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323474>.

464. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2016;34:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903575>.

465. 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>.

466. 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>.

467. 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>.

468. 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>.

469. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535243>.

470. Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002;89:752-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027986>.

471. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:755-761. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514841>.

472. Sucandy I, Cheek S, Golas BJ, et al. Longterm survival outcomes of patients undergoing treatment with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer liver tumors.

HPB (Oxford) 2016;18:756-763. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593593>.

473. 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>.

474. 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>.

475. 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>.

476. 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>.

477. 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>.

478. 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>.

479. 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>.

480. 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>.

481. 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>.

482. 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>.

483. 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>.

484. Bai H, Huangz X, Jing L, et al. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2015;62:373-377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916066>.

485. 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>.

486. 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>.

487. Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M, et al. Self-expanding metallic stents versus surgical intervention as palliative therapy for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2015;39:2037-2044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894403>.

488. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014;80:747-761 e741-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436393>.

489. 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>.

490. 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>.

491. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:209-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867984>.

492. 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>.

493. 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>.

494. 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>.

495. 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>.

496. 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>.

497. 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>.

498. 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>.

499. 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>.

500. 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>.

501. 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>.

502. 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>.

503. 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>.

504. 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>.

505. Shaib WL, Martin LK, Choi M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: a pooled analysis from three tertiary care centers. Oncologist 2015;20:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070916>.

506. 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>.

507. 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>.

508. 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>.

509. Cashin PH, Mahteme H, Spang N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer* 2016;53:155-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751236>.

510. van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175345>.

511. Esquivel J. Colorectal cancer with peritoneal metastases: a plea for cooperation between medical and surgical oncologists. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:521-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178340>.

512. Loggie BW, Thomas P. Gastrointestinal cancers with peritoneal carcinomatosis: surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:515-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178339>.

513. McRee AJ, O'Neil BH. The role of HIPEC in gastrointestinal malignancies: controversies and conclusions. *Oncology (Williston Park)*

2015;29:523-524, C523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178341>.

514. O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatments for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2122-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897165>.

515. 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>.

516. 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>.

517. 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>.

518. 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>.

519. 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>.

520. 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>.

521. 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>.
522. 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>.
523. 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>.
524. 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>.
525. 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>.
526. 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>.
527. 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>.
528. 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>.
529. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.
530. 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>.
531. 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>.
532. 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>.
533. 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>.
534. 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>.

535. 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>.

536. 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>.

537. 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>.

538. 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>.

539. Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2015;41:1197-1203. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094113>.

540. 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>.

541. Khoo E, O'Neill S, Brown E, et al. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. HPB (Oxford) 2016;18:485-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317952>.

542. 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>.

543. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1208-1215. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>.

544. 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>.

545. 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>.

546. 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>.

547. 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>.

548. 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>.
549. 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>.
550. 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>.
551. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). Genentech, Inc.; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125085s312lbl.pdf. Accessed March 1, 2016.
552. 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>.
553. Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015;51:1405-1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979833>.
554. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382031>.
555. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713148>.
556. Lee MS, Advani SM, Morris J, et al. Association of primary (1{degrees}) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor ({alpha}EGFR) therapy [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3506. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/171167-176>.
557. Chen KH, Shao YY, Chen HM, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221731>.
558. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer* 2016;16:554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464835>.
559. Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3505. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/167366-176>.
560. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1{o}) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3504. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/161936-176>.
561. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer

(mCRC): Analysis of All RAS wt patients on CALGB / SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. ESMO Congress 2016. Available at:

562. 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>.

563. 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>.

564. 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>.

565. 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>.

566. 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>.

567. 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>.

568. 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>.

569. 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>.

570. 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>.

571. 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>.

572. 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>.

573. 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>.

574. 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>.

575. 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>.

576. 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>.
577. 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>.
578. 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>.
579. 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>.
580. 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>.
581. 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>.
582. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update 2015. *J Clin Oncol* 2016;34:179-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438111>.
583. 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>.
584. 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>.
585. 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>.
586. 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>.
587. 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>.
588. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125147s200lbl.pdf. Accessed October 17, 2015.
589. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s262lbl.pdf. Accessed October 7, 2015.

590. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). Clin Cancer Res 2014;20:3033-3043. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687927>.
591. 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>.
592. 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>.
593. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. J Clin Oncol 2013;31:759-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>.
594. Schirripa M, Loupakis F, Lonardi S, et al. Phase II study of single-agent cetuximab in KRAS G13D mutant metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285>.
595. Segelov E, Thavaneswaran S, Waring PM, et al. Response to cetuximab with or without irinotecan in patients with refractory metastatic colorectal cancer harboring the KRAS G13D mutation: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group ICECREAM study. J Clin Oncol 2016;34:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114605>.
596. Price TJ, Bruhn MA, Lee CK, et al. Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2015;112:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742472>.
597. 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>.
598. 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>.
599. 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.
600. 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>.
601. 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>.
602. 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>.
603. 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>.

604. 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>.

605. 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>.

606. 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>.

607. 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>.

608. 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>.

609. 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>.

610. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851>.

611. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.

612. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.

613. Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594804>.

614. 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>.

615. 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>.

616. 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>.

617. 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>.
618. 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>.
619. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3517. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/168395-176>.
620. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108243>.
621. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 2015;28:1481-1491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449765>.
622. Hurwitz H, Hainsworth JD, Swanton C, et al. Targeted therapy for gastrointestinal (GI) tumors based on molecular profiles: Early results from MyPathway, an open-label phase IIa basket study in patients with advanced solid tumors [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:653. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/159504-173>.
623. Wu SW, Ma CC, Li WH. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2015;10:144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276145>.
624. Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:668-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348520>.
625. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.
626. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1151-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878352>.
627. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322-5330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>.
628. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658127>.
629. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2016. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s009lbl.pdf. Accessed August 15, 2016.
630. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>.

631. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

632. Package Insert. OPDIVO (nivolumab) injection. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125527s000lbl.pdf. Accessed August 15, 2016.

633. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab {+/-} ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3501. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166455-176>.

634. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. *Oncologist* 2016;21:643-650. Available at:

635. Lewis C. Programmed death-1 inhibition in cancer with a focus on non-small cell lung cancer: rationale, nursing implications, and patient management strategies. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:319-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206299>.

636. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085692>.

637. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084345>.

638. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J*

Clin Oncol 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.

639. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2016;4:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865455>.

640. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:288-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176400>.

641. 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>.

642. 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>.

643. 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>.

644. 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>.

645. 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>.

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

647. 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>.

648. 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>.

649. 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>.

650. 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>.

651. 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>.

652. Yoon HI, Koom WS, Kim TH, et al. Upfront systemic chemotherapy and short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases: outcomes, compliance, and favorable prognostic factors. *PLoS One* 2016;11:e0161475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536871>.

653. 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>.

654. Faron M, Pignon JP, Malka D, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51:166-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465185>.

655. 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>.

656. 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>.

657. 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>.

658. Ciocchi 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>.

659. 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>.

660. 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>.

661. 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>.

662. 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>.

663. 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>.

664. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, et al. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:152-163. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319712>.

665. 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>.

666. 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>.

667. 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>.

668. Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 2015;33:22-28. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385741>.

669. 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>.

670. 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>.

671. Sharma MR, Gray E, Goldberg RM, et al. Resampling the N9741 trial to compare tumor dynamic versus conventional end points in randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 2015;33:36-41. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349295>.

672. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*

2009;27:872-877. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.

673. 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>.

674. 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>.

675. 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>.

676. 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>.

677. 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>.

678. 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>.

679. 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>.

680. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:644-656. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411419>.

681. 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>.

682. 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>.

683. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1188-1196. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184850>.

684. Rosati G, Ambrosini G, Barni S, et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:274-280. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578734>.

685. Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. *Dig Liver Dis* 2015;47:529-531. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25933809>.

686. 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>.

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

688. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2016;150:758-768 e711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26892199>.

689. 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>.

690. Martin LA, Gross ME, Mone MC, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal cancer is futile. Am J Surg 2015;210:996-1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453291>.

691. 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>.

692. 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>.

693. 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>.

694. 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>.

695. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. Cancer Care Ontario; 2016. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124839>. Accessed August 15, 2016.

696. 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>.

697. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. Dis Colon Rectum 2015;58:713-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163950>.

698. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. Ann Surg Oncol 2015;22:2761-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572686>.

699. 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>.

700. Nicholson BD, Shinkins B, Mant D. Blood measurement of carcinoembryonic antigen level for detecting recurrence of colorectal cancer. JAMA 2016;316:1310-1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673308>.

701. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD011134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661580>.
702. 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>.
703. 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>.
704. 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>.
705. 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>.
706. 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>.
707. 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>.
708. 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>.
709. 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>.
710. 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>.
711. Guren MG, Undseth C, Rekestad BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613395>.
712. 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>.
713. 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>.
714. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.
715. 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>.

716. Downing A, Morris EJ, Richards M, et al. Health-related quality of life after colorectal cancer in England: a patient-reported outcomes study of individuals 12 to 36 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2015;33:616-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559806>.

717. 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>.

718. 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>.

719. 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>.

720. 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>.

721. 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>.

722. 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>.

723. 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>.

724. 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>.

725. Lynch BM, Steginga SK, Hawkes AL, et al. Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:1363-1370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318044>.

726. 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>.

727. Thong MS, Mols F, Wang XS, et al. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based patient reported outcomes following initial treatment and long term evaluation of survivorship registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1957-1966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453750>.

728. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol* 2015;33:4085-4092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527785>.

729. Wright P, Downing A, Morris EJ, et al. Identifying social distress: a cross-sectional survey of social outcomes 12 to 36 months after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282636>.

730. 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>.

731. 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>.

732. 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>.

733. 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>.

734. 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>.

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

736. Arem H, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol* 2015;33:180-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488967>.

737. 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>.

738. 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>.

739. Wu W, Guo F, Ye J, et al. Pre- and post-diagnosis physical activity is associated with survival benefits of colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437765>.

740. 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>.

741. 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>.

742. 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>.

743. 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>.

744. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10:e0120706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811460>.

745. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA, et al. Metabolic dysfunction, obesity, and survival among patients with early-stage colorectal cancer. J Clin Oncol 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601537>.

746. Daniel CR, Shu X, Ye Y, et al. Severe obesity prior to diagnosis limits survival in colorectal cancer patients evaluated at a large cancer centre. Br J Cancer 2016;114:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679375>.

747. Doleman B, Mills KT, Lim S, et al. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol 2016;20:517-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343117>.

748. Laake I, Larsen IK, Selmer R, et al. Pre-diagnostic body mass index and weight change in relation to colorectal cancer survival among incident cases from a population-based cohort study. BMC Cancer 2016;16:402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387027>.

749. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. J Clin Oncol 2016;34:144-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503203>.

750. Kroenke CH, Neugebauer R, Meyerhardt J, et al. Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams. JAMA Oncol 2016;2:1137-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196302>.

751. Renehan AG, Sperrin M. The obesity paradox and mortality after colorectal cancer: a causal conundrum. JAMA Oncol 2016;2:1127-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195485>.

752. 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>.

753. 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>.

754. 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>.

755. 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>.

756. 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>.

757. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin 2012;62:242-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539238>.

758. Sun V, Grant M, Wendel CS, et al. Dietary and behavioral adjustments to manage bowel dysfunction after surgery in long-term colorectal cancer survivors. Ann Surg Oncol 2015;22:4317-4324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159443>.

759. Cai H, Zhang G, Wang Z, et al. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and

meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0126944. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030771>.

760. Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C, Murray LJ. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. J Clin Oncol 2014;32:3177-3183. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092779>.

761. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TA, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected population-based study. J Clin Oncol 2016;34:2501-2508. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247217>.

762. Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. Br J Cancer 2012;106:1564-1570. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454078>.

763. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. JAMA 2009;302:649-658. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671906>.

764. Goh CH, Leong WQ, Chew MH, et al. Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I-III colorectal cancer. Anticancer Res 2014;34:7407-7414. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503181>.

765. Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. Gut 2015;64:1419-1425. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239119>.

766. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, Steele RJ. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. Eur J Cancer 2013;49:1049-1057. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182687>.

767. Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107:345. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432409>.

768. Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 2013;31:4297-4305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062397>.

769. Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies. PLoS One 2016;11:e0152402. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096951>.

770. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Engl J Med 2012;367:1596-1606. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094721>.

771. Nan H, Hutter CM, Lin Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. JAMA 2015;313:1133-1142. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781442>.

772. Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. JAMA Intern Med 2014;174:732-739. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687028>.

773. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2016;164:826-835. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064261>.