

大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024年版

JSCCR Guidelines 2024 for the Treatment of Colorectal Cancer

大腸癌研究会 編

※パブリックコメント募集用ドラフトです。

以下の項目を掲載しています。

●主な改訂点

●各論

●CQ

●資料

『大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版』 主な改訂点

以下に、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024 年版』における、2022 年版からの主な改訂点を示す。

※詳細は、本文の該当箇所を参照のこと。

※文献掲載は、項目毎に掲載する方法に変更した。

※以下に示した点以外に、文献の変更やUpdate が行われている。

〔総論〕

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
2 ページ	本文 1	統計データを update した。
3 ページ	本文 4-1)	作成の経過を update した。
3 ページ	本文 4-3)	記載方法を update した。「率と割合」に関する記載法を追記した。
5 ページ	本文 5	文献検索法を update した。
7 ページ	本文 10	利益相反を update した。
9 ページ	本文 12	ガイドライン委員会名簿を update した。

〔各論〕

1 Stage 0～III 大腸癌の治療方針 1) 内視鏡治療

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
以下ページ 番号未振分	〔cTis 癌または cT1 癌の治療方針〕	cTis 癌または cT1 癌の治療方針の図を改訂した。
	本文	治療法に、Underwater EMR (UEMR) を追記した。
	本文	「形態に関する情報」を「肉眼形態および発育進展分類である LST 分類に関する情報」に修正した。
	コメント④	記載表現を修正した。
	コメント④	ESD に関する記載を追記した。
	コメント⑤	「ホットバイオブシー、焼灼など」を削除した。
	注釈 2	EMR の説明文に、UEMR について追記した。

1 Stage 0～III 大腸癌の治療方針 2) 手術治療

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	腹腔鏡下手術の適応に関する留意点、単孔式手術に関する記載を追記した。
	本文	ロボット支援手術に関する記載を追記した。
	本文	周術期薬物療法に関する記載を追記した。
	コメント〔切離腸 管長〕②	新たなエビデンスの記載を追記した。
	コメント〔括約筋 間直腸切除術〕	システマティックレビューの結果の記載を削除した。
	コメント〔括約筋 間直腸切除術〕	適応に関する留意点の記載を削除した。

	コメント [TaTME]	TaTME に関するコメントを追記した。
--	--------------	----------------------

2 Stage IV大腸癌の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	〔Stage IV 大腸癌の治療方針〕	Stage IV 大腸癌の治療方針の図を改訂した。
	本文	同時性遠隔転移の転移について「卵巣転移」の記述を追加した。
	コメント	コメント欄の冒頭に「4 血行性転移の治療方針」参照の記述を追記した。
	コメント⑤	「卵巣転移を伴う場合」を追加した。
	コメント⑨	遠隔転移巣切除後の補助療法についての記述を修正追記した。

3 再発大腸癌の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	〔再発大腸癌の治療方針〕	再発大腸癌の治療方針の図を改訂した
	本文	動注化学療法と熱凝固療法に関する記述を修正追記した。
	本文	肝転移切除の腹腔鏡下手術に関する記述を追記した。
	本文	補助化学療法の具体的なレジメン記述を削除した。
	コメント〔リンパ節再発・腹膜再発〕④	腹膜播種に対する治療に関する記述を修正した。
	コメント〔リンパ節再発・腹膜再発〕⑤	卵巣転移に関する記述を追記した。
	コメント〔直腸癌局所再発〕③	全身薬物療法、化学放射線療法等に関する記述を修正した。

4 血行性転移の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	本文冒頭に「血行性転移臓器に関する記述」、「conversion therapy に関する記述」を追記した。

4 血行性転移の治療方針 1) 肝転移の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	肝転移の治療に「定位放射線治療」を追記した。
	コメント〔肝切除〕④	術中造影超音波に関する記述を追記した。
	コメント〔肝切除〕⑧	肝転移と肝外転移に対する切除に関する記述を修正した。
	コメント〔切除以外の治療法〕②	熱凝固療法に関する記述を追記した。
	旧版コメント〔切除以外の治療法〕③④	旧版のコメント③④は削除した。

4 血行性転移の治療方針 2) 肺転移の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	治療法に「アブレーション療法」を追記した。
	コメント〔肺切除〕 ②	肺切除後の予後に関する記述を修正した。
	旧版コメント〔肺切除〕③④	旧版のコメント③④は削除した。
	コメント〔肺切除〕 ③	リンパ節郭清に関する記述を修正した。
	コメント〔肺切除〕 ④	「制御可能」を「切除可能」に変更した。
	コメント〔肺切除〕 ⑦	予後不良因子に関する記述を追記した。
	コメント〔放射線療法〕	放射線療法に関する記述を追記した。
	コメント〔アブレーション療法〕	アブレーション療法に関する記述を追記した。

4 血行性転移の治療方針 3) 骨転移の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文とコメント	骨転移の治療方針に関する記述を追記した。

4 血行性転移の治療方針 4) 脳転移の治療方針

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	治療への考慮の一文に「高感受性の薬物がない現状では」を追記し、治療効果に関して補足の記述を追記した。
	コメント〔放射線療法〕⑤	旧版「転移の個数にかかわらず全脳照射が行われることが多く」の記述を削除した。

5 薬物療法

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	shared decision making に関する記述を 1) 補助化学療法のコメントから移動した。
	本文	大腸癌に対する適応が認められている薬剤の一覧を更新した。

5 薬物療法 1) 補助化学療法

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	適応の原則に、「Stage III 大腸癌には、術後補助化学療法が推奨される」、「周術期薬物療法実施前のバイオマーカー検査については、CQ 9 参照」を追記した。
	補助化学療レジメン	表付記の記載を削除した。
	コメント④	臨床試験の結果に関する記述を削除した。
	コメント⑤	臨床試験の結果に関する記述を追記した。
	コメント⑧	「MSI-H」の記述を「MSI-H/dMMR」に、「MSI 検査」の記述を「ミスマッチ

		朱副機能欠損 (MSI/MMR) 検査」に変更した。
	旧版コメント⑨	削除した。

5 薬物療法 2) 切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	「ランダム化比較試験」を引用文献に従い「ランダム化比較試験のメタアナリシス」に変更した。
	本文	「MSI 検査」を「MSI/MMR 検査」に変更した。
	本文	適応に関して「～例」から「～の患者」に変更した。
	本文	Pembro、Nivo、Ipi の適応に関する記述を修正した。
	本文	PER、TRA の適応に関する記述を追記した。
	一次治療の方針を決定する際のプロセス	「MSI」を「MSI/MMR」に、「non MSI-H」を「non MSI-H/dMMR」に修正した。注釈*1 を追記した。
	アルゴリズム	全ての「FTD/TPI」の記述を「FTD/TPI+BEV」に修正した。 「MSI-H 陽性」を「MSI-H/dMMR 陽性」に修正した。 HER2 陽性に対する治療を追記した。 TMB-H 陽性に対する治療を追記した。 注釈「*」を改訂追記した。
	レジメン	二次治療 (C) に FTD/TPI+BEV、FTD/TPI、REG、PER+TRA を追記した。 三次治療に PER+TRA を追記した。 注釈部分は、追記した新規薬剤のレジメンのみの記載とした。
	コメント①	vulnerable 患者に対する治療について追記した。
	旧版コメント②③	旧版の OX、IRI 使用に際しての留意点を削除した。
	コメント②	RAS 遺伝子変異に関する記述を修正した。
	コメント③	DNA ミスマッチ修復機能欠損に関する記述を修正した。
	コメント④	BRAC ^{600E} 遺伝子変異に関する記述を修正した。
	コメント⑤	HER2 陽性大腸癌に関する記述を追記した。
	コメント⑥	TMB-H に関する記述を追記した。
	コメント⑦	NRK 融合遺伝子の治療に関する記述を修正した。

6 放射線療法 1) 補助放射線療法

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	コメント①(1)	旧版(1)(2)を合わせて掲載した。
	コメント①(2)	旧版(3)(4)を合わせて掲載した。
	コメント①(3)	旧版(5)(6)を合わせて掲載した。
	コメント①(5)	旧版(8)(10)(11)を合わせて改訂したものを掲載した。
	コメント①(6)	Total Neoadjuvant Therapy に関する記述を追記した。
	コメント①(7)	非手術的管理に関する記述を追記した。
	旧版コメント①(9)	術前および術後化学放射線療法の比較に関する記述をコメント②(4)に移動した。
	コメント②(1)	旧版(1)(2)を合わせて掲載した。
	コメント②(3)(4)	旧版(4)(5)と術前および術後化学放射線療法の比較に関する記述を合わせて改訂したものを掲載した。
	コメント③	一部の表現を修正した。
	コメント④a. 外部照	一部の表現を修正した。

	射法〔治療計画〕	鼠径リンパ節を含めた照射野設定に関する記述を追記した。
	コメント④b. 術中照射法	一部の表現を修正した。

6 放射線療法 2) 緩和的放射線療法

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	本文	「標準体積には症状の原因となっている腫瘍を含める」の記述を削除した。
	本文 b. 骨盤外病変	(1) 骨転移〔線量と分割法〕に関する記述を修正追記した。
	本文 b. 骨盤外病変	(2) 肝転移、(3) 肺転移に対する治療を追記した。
	本文 b. 骨盤外病変	(4) 脳転移〔線量と分割法〕に関する記述を修正追記した。
	コメント①	切除不能直腸癌局所再発に関する記述を追記した。
	コメント②	冒頭に治療の目的を追記した。
	コメント②(1)	骨転移についての記述を削除し、「血行性転移の項を参照」とした。
	コメント②(2)	肝転移についての記述を追記した。
	コメント②(3)	肺転移について、適応に関する記述を追記した。

7 緩和医療・ケア

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	コメント①	ガイドラインに関する記述の一部を修正した。

8 大腸癌手術後のサーベイランス

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	コメント②	再発率、再発時期、再発臓器に関する統計データを update した。
	コメント③(4)	「近年では」の記述を削除した。
	コメント③(7)	「ランダム化比較試験においても、定期的な PET/CT の施行は切除可能な再発巣検出の増加に寄与しないことが示されており」の記述を追記した。
	コメント③(8)、コメント⑦	「狭窄などのために、術前に全大腸を十分に検索できなかった場合は、術後 6 カ月以内に残存大腸の検査を行うことが望ましい」の記載場所を移動した。
	コメント⑦	推奨される大腸内視鏡検査間隔に関して、修正追記した。

サイドメモ

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	サイドメモの内容	旧版の「『奏効率』と『奏効割合』、『生存率』と『生存割合』に関して」は総論の本文「4-3) 記載方法」の項目に移動の上、修正追記した。 新たに「虫垂癌の治療方針」について掲載した。

〔Clinical Questions〕

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	旧 CQ2	削除した。
	旧 CQ4	削除した。
	旧 CQ7	削除した。
	旧 CQ8	削除した。

	旧 CQ9	分割してそれぞれ CQ19 と CQ20 に掲載した。
	旧 CQ10	削除した。
	旧 CQ15、旧 CQ16	統合して CQ6 にまとめた。
	旧 CQ20	削除した。
	旧 CQ23	削除した。
	旧 CQ26	切除不能直腸癌局所再発に対する放射線治療に関して CQ15 に掲載し、切除不能進行直腸癌に対する化学放射線療法に関する記述は削除した。
	全体	各 CQ の委員による推奨度投票結果を掲載した。
	CQ1	・「内視鏡的切除」を「内視鏡切除」に変更した。 ・内視鏡切除後の再発リスク因子に関する新たな臨床研究結果を掲載した。 ・海外の追加治療適応基準に関する記述を修正した。 ・図「内視鏡切除後の pT1 癌の治療方針」を改訂した。
	CQ2	・「内視鏡的切除」を「内視鏡切除」に変更した。 ・内視鏡切除後のサーベイランスに関する海外および本邦の臨床研究結果を追記した。 ・内視鏡切除が、分割切除または水平断端陽性になった場合のサーベイランスに関する本邦と台湾での共同研究結果を追記した。
	CQ3	大腸癌に対するロボット支援手術に関する新規 CQ を追加した。
	CQ4	・推奨文②に「ステント留置を行う前に、薬物療法担当医を含む後方治療の担当医と十分に適応について検討する必要がある。」を追記した。 ・推奨文③に推奨度を掲載し、修正の上、適応に関する記述を追記した。 ・解説文を、推奨文①②③別の小項目に分けて記載する方法に変更した。 ・解説文②③に、それぞれ新たな臨床研究結果を追記するとともに治療にあたっての留意点を追記した。
	CQ5	・解説文において、推奨文①の推奨度選択の経緯の記述を削除した。 ・海外で行われている臨床研究の途中結果について追記した。
	CQ6	・図 1「再発リスクに応じた治療戦略」を一部改訂した。 ・解説文に小項目を設けた。 ・＜Stage III 結腸癌に対する oxaliplatin 併用療法のエビデンス＞において、SOX 療法に関する記述を修正した。 ・＜治療期間に関する検討＞において、韓国からの臨床研究結果を追記した。 ・＜総合的判断による治療レジメン決定＞において、再発リスク因子とリスク別の治療効果に関する記述を追記した。 ・＜直腸癌におけるエビデンス＞において、新たな臨床研究の結果を追記し、一部を修正した。
	CQ7	・臨床研究 (JFMC46-1201) に関する記載情報を update した。 ・遺伝子プロファイル検査等の再発予測法に関する記載を削除した。
	CQ8	・年齢を「70 歳以上」から「80 歳以上」に変更した。 ・推奨文②の oxaliplatin 併用療法の記述に推奨度を追加した。 ・対象者に 80 歳以上の高齢者が含まれている臨床データと研究結果を追記し、解説文全体を改訂した。
	CQ9	周術期薬物療法前のバイオマーカー検査に関する新規 CQ を追加した。
	CQ10	側方郭清を省略できる症例の基準が明らかでないことに関して、解説文を一部修正追記した。

		・ JCOG0212 試験の長期追跡データに関して追記した。 ・ 大腸癌研究会の多施設研究結果の記述を update した。
	CQ11	・ 推奨文②の記述を修正した。 ・ 近年発表された海外からの複数の臨床研究結果を引用し、解説文の記述内容を整理、改訂した。
	CQ12	直腸癌に対する Total Neoadjuvant Therapy に関する新規 CQ を追加した。
	CQ13	直腸癌術前治療後 cCR 症例に対する Non-Operative Management に関する新規 CQ を追加した。
	CQ14	・ 引用文献の update に伴い臨床データを修正した。 ・ 同時性遠隔転移を伴う局所再発症例に関する記述を追記した。 ・ 術前放射線治療や術前化学療法に関して、進行中の臨床研究について掲載した。 ・ 粒子線治療に関する記述を修正した。
	CQ15	・ 推奨文②を追記し、推奨度を掲載した。 ・ 旧 CQ26 の分割であるが、新たな臨床データを引用し記述内容を刷新した。
	CQ16	・ 推奨文に EMB-MRI と術中造影超音波について追記修正した。 ・ DLM に関する新たな臨床データを引用し記述内容を刷新した。
	CQ17	・ 推奨文の「腹腔鏡下手術」を「低侵襲手術」に変更した。 ・ 推奨文①に腹腔鏡下肝切除に関する推奨文を掲載した。 ・ 推奨文②にロボット支援肝切除に関する推奨文を掲載した。 ・ 腹腔鏡下肝切除に関する解説文を、新たな臨床データと臨床研究結果を引用し刷新した。 ・ 解説文にロボット支援肝切除に関する記述を追記した。
	CQ18	・ 推奨文の「熱凝固療法の有効性を示す報告は少なく、局所再発のリスクが高いため、切除可能であれば、まず切除を考慮すべきである」の記述を削除した。 ・ 推奨文②を変更した。 ・ 解説文に、新たな臨床データと臨床研究結果を引用し、記述内容を刷新した。
	CQ19	・ 旧版 CQ9①の推奨文を修正して掲載した。 ・ 切除可能肝転移の術前化学療法に関する新たな新たな臨床データと臨床研究結果を引用し、記述内容を刷新した。
	CQ20	・ 旧版 CQ9②の推奨文を掲載した。 ・ 肝転移の治療に関して、臨床研究における評価項目の取り扱いに関する留意点を追記した。 ・ 旧版 CQ9 の肝切除後化学療法に関する解説文を、臨床研究の長期追跡データ等を追記し、修正の上、掲載した。
	CQ21	肺転移の周術期薬物療法に関する臨床研究結果を引用し、追記した。
	CQ22	大腸癌の卵巣転移に対する卵巣切除に関する新規 CQ を追加した。
	CQ23	・ 推奨文①「抗 PD-1 抗体薬療法」を「pembrolizumab 療法」に変更した。 ・ 推奨文②「抗 PD-1 抗体薬療法、または抗 PD-1 抗体薬+ 抗 CTLA-4 抗体薬併用療法」を「pembrolizumab 療法、nivolumab 療法、または nivolumab+ipilimumab 療法」に変更した。 ・ 推奨文③TMB-H、non MSI-H の切除不能大腸癌に対する治療を追記し

		た。 ・免疫チェックポイント阻害剤の臨床研究結果に関する記載を整理し、修正した。 ・推奨文③に対応する解説を解説文内に追記した。
	CQ24	・推奨文中のレジメン記載順を変更した。 ・FTD/TPI+BEV 療法に関する新たな臨床研究結果を引用し追記した。 ・リチャレンジ療法に関連する臨床研究結果を引用し追記した。
	CQ25	切除不能・進行大腸癌に対する導入薬物療法後の維持療法に関する新規 CQ を追加した。
	CQ26	包括的ゲノムプロファイリング検査に関する前版 CQ24 の記載情報を整理修正した。
	CQ27	・内視鏡サーベイランスのメタアナリシス結果を引用し、解説文を修正した。 ・重複がんを標的とするサーベイランスに関する解説文に、新たな文献情報を引用し修正を加えた。
	CQ28	肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法に関する新規 CQ を追加した。

大腸癌治療ガイドライン 2024 年版の外部評価

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	大腸癌治療ガイドライン 2024 年版の外部評価	旧版の外部評価を削除し、大腸癌治療ガイドライン 2024 年版の外部評価を追加した。

資料

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
	表 1	本ガイドラインにおける文献検索状況を更新した。
	表 3～6	大腸癌研究会・全国登録 2008～2013 年のデータを用いて、大腸癌取り扱い規約第 9 版に準拠して表を update した。
	表 7～10	大腸癌研究会・全国登録 2014 年のデータを用いて、大腸癌取り扱い規約第 9 版に準拠して表を update した。
	図 1、図 2	大腸癌研究会・全国登録 2014 年のデータを用いて、図を update した。

各論

1

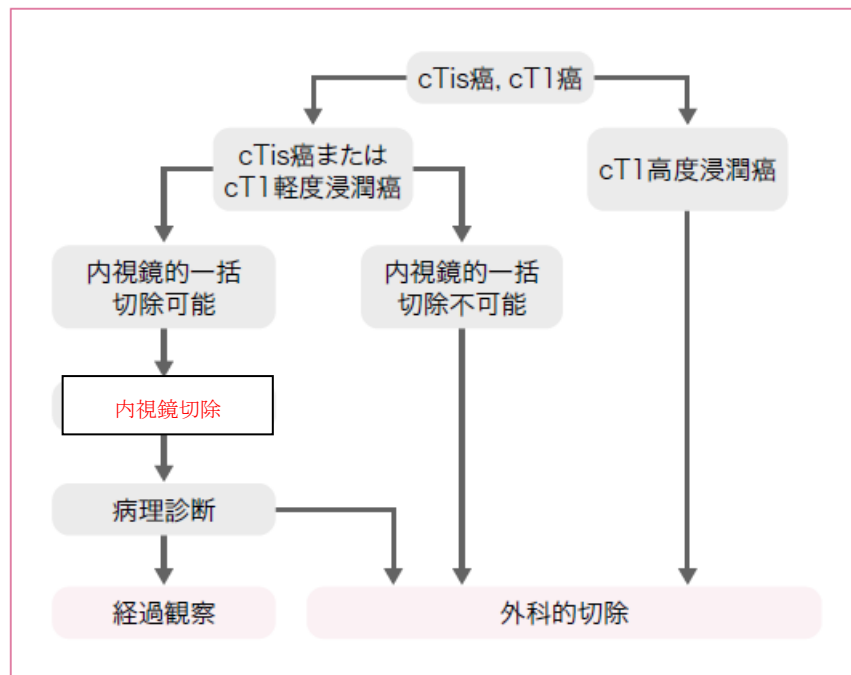
2

1 1 Stage 0～StageⅢ大腸癌の治療方針

2

3 1) 内視鏡治療

【cTis 癌または cT1 癌の治療方針】



4

5

6 適応の原則

- 7 ・リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にある。

8

9 内視鏡切除の適応基準

- 10 (1) 粘膜内癌，粘膜下層への軽度浸潤癌。

- 11 (2) 大きさは問わない。

- 12 (3) 肉眼型は問わない。

13

- 14 ・本法は内視鏡的に大腸の病巣部を切除し，切除組織を回収する方法である。

- 15 ・治療法にはスネアポリペクトミー（ポリペクトミー）¹⁾ 注1，内視鏡的粘膜切除術（EMR：
16 endoscopic mucosal resection）^{2,3)} 注2 とEMRの亜型であるunderwater EMR（UEMR）⁴⁾ 注2，
17 内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD：endoscopic submucosal dissection）^{3,5)} 注3，また，ESD
18 の亜型としてprecutting EMR⁶⁾ 注4，hybrid ESD⁶⁾ 注5がある。

- 19 ・内視鏡治療の適応と治療法を決める際には，腫瘍の大きさ，予測壁深達度，肉眼形態お
20 よび発育進展分類であるLST分類に関する情報が不可欠である。

コメント

- 1 内視鏡切除の目的には診断と治療の両面がある。本法は切除生検(excisional biopsy)
2 であり，切除標本の組織学的検索によって治療の根治性と外科的追加腸切除の必要性
3 を判定する。(CQ 1)
 - 2 cT1 高度浸潤癌の診断指標として，「緊満感，びらん，潰瘍，ヒダ集中，変形・硬化像」
4 などの内視鏡所見，X 線造影検査，色素内視鏡観察，NBI/BLI などの画像強調観察⁷⁾，拡
5 大内視鏡観察，超音波内視鏡検査所見などを参考にする⁸⁻¹²⁾。
 - 3 内視鏡切除後の治療方針の決定に際しては，切除標本の緻密な組織学的検索が必須で
6 ある。そのため，下記の点に留意する。
7
8
 - ・ ポリペクトミー標本では切除断端に墨汁などによるマーキングを施し，切除断端を含
9 む最大断面を観察する。
 - ・ EMR標本やESD標本では切除標本を伸展固定し，粘膜筋板と垂直な断面を作製する。
 - ・ 治療内容（切除法，併用療法の有無，一括切除か分割切除か，その選択理由など）と
10 切除標本の肉眼所見を記載することが望ましい。
 - 4 切除断端および最深部の癌浸潤状況を正確に診断するには，一括切除が望ましい。
11
12
 - ・ スネアポリペクトミーやEMR で無理なく一括切除できる限界は2 cm である³⁾。
 - ・ 大腸のESD は，2012 年4 月に「早期悪性腫瘍」に対して保険適用が認可された「大き
13 さにかかわらず一括切除が可能な内視鏡切除手技」であるが，技術的難易度が高く偶発
14 症（穿孔）の危険性が高いので，施行術者の技量を考慮して施行する。径2～5 cm まで
15 の病変が保険適用になっていたが，2018年4 月の改訂で腫瘍径の上限が撤廃され，最大
16 径2 cm 以上の早期大腸癌および2 cm 以下でも線維化を伴う早期大腸癌が適応となっ
17 た。
 - ・ 吸引キャップ法（EMRC）は，結腸病変に用いると穿孔の危険性が高いとする報告があ
18 る。
 - ・ 術前診断で腺腫に伴う癌（粘膜内癌）と確信できれば癌部の分断を避け腺腫部分に関
19 しての分割切除を行ってもよいが，一般的に分割切除では不完全切除率が高く，局所再
20 発率が高いことに留意する。また正確な組織学的判定が困難となるような多分割切除
21 は避けるべきである³⁾。
- ESDに関しては複数の単施設研究，多施設前向き研究¹³⁾から20mm以上の粘膜内T1aで，
組織学的に転移リスクのない早期がんに対しては，安全性に加え長期予後が外科手術
と同等，また患者QOLは優れていることが確認された。さらにはESDストラテジーやデバ
イスの開発により以前と比べ大腸ESDが安全に施行できるようになっている。
また費用対効果においても，サーベイランスを考慮するとESDが分割切除より優れてい
る可能性も報告¹⁴⁾されており，適切な術者であれば，腺腫に伴う癌（粘膜内癌）に対し
ても分割切除よりESDを選択することが多くなっている。

- 5 内視鏡切除後は、切除局所を詳細に観察し遺残病変の有無を確認する。
- ・遺残病変の診断には色素撒布・拡大観察が有用である¹⁰⁾。
 - ・粘膜内病変の遺残があれば内視鏡的追加切除を行う。
- 6 内視鏡治療後の経過観察^{15, 16, 18)}
- ・ pTis 癌で分割切除、水平断端陽性の場合には、6 カ月前後に大腸内視鏡検査にて局所再発の有無を調べる。(CQ 3)
 - ・ pT1 癌で経過観察する例では、局所再発のみでなくリンパ節再発や遠隔転移再発の検索も必要であり、内視鏡検査に加えてCT 検査などの画像診断や腫瘍マーカーなどを用いた経過観察が必要である。(CQ 3)
 - ・ pT1 癌内視鏡治療後の再発は3 年以内であることが多いが、それ以上遅れて再発することもあり注意が必要である¹⁷⁾。

注1 ポリペクトミー 病巣茎部にスネアをかけて高周波電流によって焼灼切除する方法。主として隆起型病変に用いられる。

注2 EMR 粘膜下層に生理食塩水などを局注して病巣を挙上させ、ポリペクトミーの手技により焼灼切除する方法。スネア法¹⁾、吸引キャップ法 (EMRC)²⁾ などがある。主として表面型腫瘍や大きな無茎性病変に用いられる。

局注の代わりに浸水下で浮力を利用する方法がunderwater EMR (UEMR)⁴⁾である。

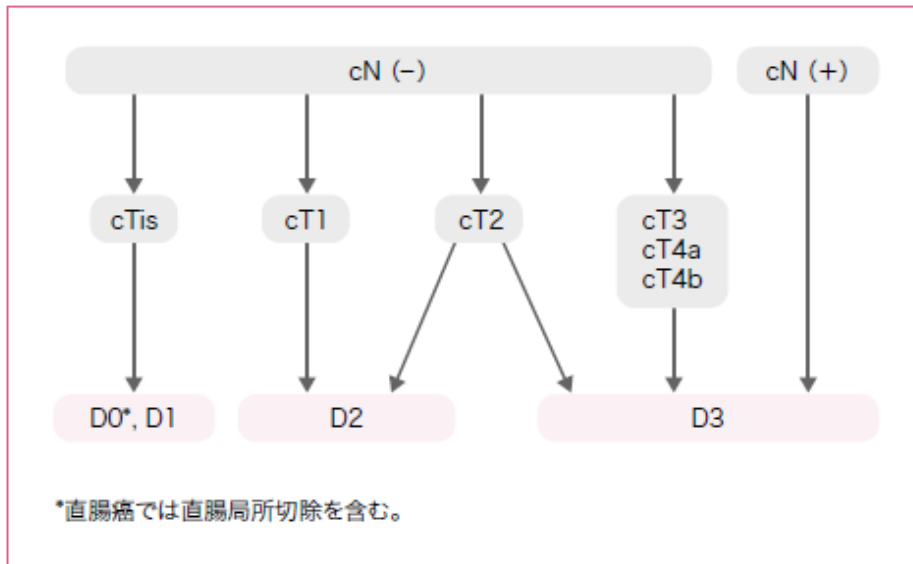
注3 ESD 病変周囲、粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウム溶液などを局注して病巣を挙上させ、専用のナイフで病変周辺の切開、粘膜下層の剝離を進め腫瘍を一括切除する手技である³⁾。主として、EMR で一括切除できない大きな腫瘍、特に早期癌が適応である。

注4 Precutting EMR ESD 用ナイフあるいはスネア先端を用いて病変周囲切開後、粘膜下層の剝離を全く行わずにスネアリングを施行する手技⁶⁾。

注5 Hybrid ESD ESD 専用ナイフあるいはスネア先端を用いて病変周囲切開後、粘膜下層の剝離操作を行い、最終的にスネアリングを施行する手技⁶⁾。

1 2) 手術治療

〔cStage 0～cStageⅢ大腸癌の手術治療方針〕



手術の原則

- 大腸癌手術におけるリンパ節郭清度は、術前の臨床所見（c）および術中所見（s）によるリンパ節転移の有無と腫瘍の壁深達度から決定する。
- 術前・術中診断でリンパ節転移を認める、または疑う場合は、D3 郭清を行う¹⁹⁾。
- 術前・術中診断でリンパ節転移を認めない場合は、壁深達度に応じたリンパ節郭清を行う。
 - pTis 癌はリンパ節転移をきたさないでリンパ節郭清の必要はないが（D0）、cTis 癌で腸管切除を行う場合にはD1 郭清を行ってもよい。
 - pT1 癌には約10%のリンパ節転移があること、中間リンパ節転移も約2%あること（資料-2ページ表3）²⁰⁾ から、cT1 癌ではD2 郭清が必要である。
 - cT2 癌の郭清範囲を規定するエビデンスは乏しいが、少なくともD2 郭清が必要である²¹⁾。しかし、pT2 癌には主リンパ節転移が約1%あること（資料-2ページ表3）、および術前深達度診断の精度を考慮し、D3 郭清を行ってもよい。
- 直腸癌における側方郭清の適応については、CQ10を参照。

直腸癌の手術治療

- 直腸切除の原則は、TME（total mesorectal excision）またはTSME（tumor-specific mesorectal excision）である²²⁻⁻²⁵⁾。

〔括約筋温存の適応基準〕

- ・腫瘍学的に遺残のない切除（肛門側切離端・外科剥離面ともに陰性＝DM0，RM0）が可能であること，術後の肛門機能が保たれることが，括約筋温存の適応の必要条件である。

〔自律神経温存〕

- ・癌の進行度，肉眼的な神経浸潤の有無などを考慮して，根治性を損なわない範囲で，排尿機能，性機能温存のため自律神経の温存に努める。

〔側方郭清の適応基準〕

- ・側方郭清の適応基準は，腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり，かつ壁深達度がT3 以上の症例である²⁶⁾。（CQ10）

腹腔鏡下手術

- ・腹腔鏡下手術の適応は，癌の部位や進行度などの腫瘍側要因および肥満，開腹歴などの患者側要因だけでなく，術者の経験，技量を考慮して決定する。
- ・本邦で行われたランダム化比較試験であるJCOG0404 試験²⁷⁾ のサブグループ解析ではRS，cN2，肥満例やT4 にて腹腔鏡下手術の予後が悪い傾向が認められたこと等から，これらを考慮して慎重に適応を決定する必要がある。
- ・単孔式手術などポート数を減らした腹腔鏡下手術も試みられているが，多数例を検討した報告はなく，その有効性と安全性は十分に確立されていない。

ロボット支援手術

- ・ロボット支援手術は，2018年4月から直腸癌に対して，また，2022年4からは，結腸癌に対して保険適用となっている。大腸癌に対するロボット支援手術の導入にあたっては，日本内視鏡外科学会等の定める術者条件・施設条件を遵守する必要がある。（CQ 3）

周術期薬物療法

- ・R0切除が行われた p Stage III大腸癌，再発リスクが高いpStage II大腸癌では，術後補助化学療法を考慮する。（CQ-34ページ「5. 薬物療法 1)補助化学療法」参照）（CQ 6，CQ 7）
- ・切除可能な直腸癌に対する，薬物療法，放射線療法，またはそれらを組み合わせた周術期治療の有効性・安全性が検討されている。（CQ-56ページ「6. 放射線療法」参照）（CQ 11，CQ 12）

コメント

〔切離腸管長〕

- 1 D1，D2，D3 郭清では，『大腸癌取扱い規約』に定める腸管傍リンパ節が郭清されるよう，切離腸管長を決定する。
- 2 結腸癌における腸管傍リンパ節の範囲は，腫瘍と支配動脈の位置関係によって定義さ

れるが、結腸癌において、腫瘍辺縁から10 cm 以上離れた腸管傍リンパ節の転移は稀である。大腸癌研究会プロジェクト研究における多施設前向きコホート研究において、2,996例のpStage I～III結腸癌切除例を検討した結果、腫瘍辺縁から10 cm 以上離れた腸管傍リンパ節の転移は4例(0.1%)のみであった。また、腫瘍と支配動脈の位置関係によって、転移リンパ節の分布に違いを認めなかった²⁸⁾。

3 直腸癌における腸管傍リンパ節の範囲は、口側は最下S状結腸動脈流入点、肛門側は腫瘍辺縁からの距離によって定義される。cStage 0～cStage IIIの症例では、RS癌およびRa癌で3cm以上、Rb癌で2cmを超える直腸壁内および間膜内の肛門側進展は稀である²⁹⁻³²⁾。ことから、切離腸管長および直腸間膜の切離長は、この範囲を含む遠位(肛門側)切離端を確保することを目安に決定する。

4 pT4, pN2, M1 (Stage IV) , 低分化な組織型の直腸癌症例では、肛門側進展を有する頻度が高く、進展距離が長い傾向があることに留意する^{28, 30-32)}。

[TME/TSME]

- ・直腸間膜全切除(TME)とは肛門管直上までの直腸間膜をすべて切除する術式である²²⁾。TSMEとは腫瘍の位置に応じた直腸間膜を部分的に切除する術式である²⁵⁾。

[括約筋間直腸切除術]

- ・括約筋間直腸切除術(ISR: intersphincteric resection)は、肛門に近い下部直腸癌に対し、内肛門括約筋を合併切除することにより肛門側切離端を確保し、永久人工肛門を回避する術式である。
- ・適応の原則は、①外科剥離面の確保が可能であること(外肛門括約筋・肛門挙筋への浸潤が無いこと)、②肛門側切離端の確保が可能であること(T2・T3では2 cm 以上、T1では1cm 以上を基準とするのが一般的)である。低分化な組織型の症例や、肛門括約筋のトーンスが低下している症例は適応から除外することが望ましい。
- ・大腸癌研究会のアンケート調査による2,125 例の検討では、5年生存率は大腸癌全国登録の下部直腸癌症例と同等であったが、5年局所再発率(吻合部再発含む)は11.5%と比較的高率であり、壁深達度が深くなるにつれ局所再発率は明らかに高くなる(T1で4.2%, T2で8.5%, T3で18.1%, T4で36.0%³³⁾)ことが報告されている。
- ・肛門括約筋の切除範囲が広くなるに従って便失禁などの術後排便機能の低下が問題となる。特に術前放射線療法施行例、縫合不全例、高齢者では排便機能低下の頻度が高いことが報告されている³⁴⁻³⁷⁾。

[TaTME]

- ・経肛門的直腸間膜全切除(Transanal TME: TaTME)は、肛門側から単孔式内視鏡手術デバイスを用いて直腸間膜の剥離・授動操作を逆行性に行う術式である。
- ・腹腔側からの視野が取りにくい狭骨盤や肥満患者などにおいて、剥離層を確認しやすいこと、肛門側の腸管切離ラインを直視下に決定できること等の利点がある。一方で、尿道、自律神経、腸管などの術中損傷、腫瘍の肛門側を閉鎖するpurse-string sutureの破

綻による術野汚染や腫瘍細胞の散布による局所再発などのリスクがある。

- TaTMEと通常の腹腔鏡下手術で局所再発率に差はなかった（TaTME症例で3.5%，腹腔鏡下手術症例で2.2%）とする非ランダム化試験のメタアナリシスの報告がある³⁸⁾。一方、ノルウェーにおけるレジストリデータ解析では、TaTMEで高い局所再発率（9.5%）が報告されており、ノルウェーではTaTMEを推奨しないとの勧告が出されている³⁹⁾。技術的な難易度が高く、手技に習熟した術者・施設に限定して行われるべき術式である。

〔自律神経温存〕

- 直腸癌手術に関連した自律神経系には、腰内臓神経*，上下腹神経叢*，下腹神経*，骨盤内臓神経#，骨盤神経叢がある。（*交感神経，#副交感神経）
- 排尿機能については、片側の骨盤神経叢が温存されれば〔AN1～4〕一定の機能は維持される。
- 下腹神経は射精機能を，骨盤内臓神経は勃起機能を司る。男性性機能の維持には両側の自律神経系の全温存〔AN4〕が必要である。
- 側方郭清の施行の有無に関わらず，自律神経系を全温存しても排尿機能や男性性機能が障害されることがある点に留意する⁴⁰⁻⁴²⁾。

〔直腸局所切除〕

- 第2 Houston弁（腹膜反転部）より肛門側にあるcTis癌，cT1癌（軽度浸潤）が主な対象となる。
- 直腸局所切除のアプローチ法は経肛門的切除，経括約筋的切除，傍仙骨的切除に分類される⁴³⁾。
- 経肛門的切除には，直視下に切除・縫合する方法と経肛門的内視鏡下切除術がある⁴⁴⁾。直視下に切除・縫合する方法には，用手的に切除・縫合する従来法と，自動縫合器を用いる方法⁴⁵⁾がある。
- 直腸局所切除の目的には診断と治療の両面がある。本法は切除生検（excisional biopsy）であり，切除標本の組織学的検索によって，治療の根治性と追加治療（リンパ節郭清を伴う腸切除）の必要性を判定する。判定基準は，「CQ 1：内視鏡的切除されたpT1大腸癌の追加治療の適応基準」に準ずる。

〔大腸癌全国登録の集計データ〕

- 1 表3，表4，表5（199～201ページ）に組織学的壁深達度別のリンパ節転移度，Stage 別の治癒切除率，5年生存率を示した²⁰⁾。
- 2 pStage 0～pStage IIIの治癒切除例の5年生存率は，全症例では82.2%，結腸癌では83.8%，RS癌では81.7%，Ra・Rb癌では79.3%であった（2000～2004 年症例）。

文献

- 1) Kudo S: Endoscopic mucosal resection of flat and depressed early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461
- 2) 井上晴洋, 竹下公矢, 遠藤光夫, 他: 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術—透明プラスチックキャップを用いる方法 (EMRC) —. *Gastroenterol Endosc* 1993; 35: 600-607
- 3) Tanaka S, Oka S, Chayama K: Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) : the present status and future perspective including its differentiation from endoscopic mucosal resection (EMR) . *J Gastroenterol* 2008; 43: 641-651
- 4) Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, et al. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012 May;75(5):1086-91. doi: 10.1016/j.gie.2011.12.022.
- 5) Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al: JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015; 27: 417-434
- 6) 田中信治, 檜田博史, 斎藤 豊, 他: 大腸 ESD/EMR ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2014; 56: 1598-1617
- 7) Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, et al: Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions *Dig Endosc* 2018; 30: 642-651
- 8) Saitoh Y, Obara T, Watari J, et al: Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 362-370
- 9) Watari J, Saitoh Y, Obara T, et al: Early nonpolypoid colorectal cancer: radiographic diagnosis of depth of invasion. *Radiology* 1997; 205: 67-74
- 10) Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, et al: High-magnification colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 604-613
- 11) 浜本順博, 平田一郎, 安本真悟, 他: 早期大腸癌における浸潤度の臨床診断精度—超音波内視鏡を中心に. *胃と腸* 2004; 39: 1375-1386
- 12) Ikehara H, Saito Y, Matsuda T, et al. Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;25(5):905-12.
- 13) Ohata K, Kobayashi N, Sakai E, et al. Long-term Outcomes After Endoscopic Submucosal Dissection for Large Colorectal Epithelial Neoplasms: A Prospective, Multicenter, Cohort Trial From Japan. *Gastroenterology*. 2022 Nov;163(5):1423-1434. e2.
- 14) Sekiguchi M, Igarashi A, Mizuguchi Y, et al. Cost-effectiveness analysis of

- endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors: Endoscopic submucosal dissection versus piecemeal endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc.* 2022 Mar;34(3):553-568.
- 15) 若村邦彦, 工藤進英, 竹村織江, 他: 大腸腺腫・早期癌の内視鏡切除後の follow up. *胃と腸* 2007; 42: 1453-1457
- 16) 浦上尚之, 五十嵐正広, 千野晶子, 他: 大腸 SM 癌の内視鏡切除後の follow up—サーベイランスに向けて (局所再発, 転移再発). *胃と腸* 2007; 42: 1470-1476
- 17) Oka S, Tanaka S, Kanao H, et al: Mid-term prognosis after endoscopic resection for submucosal colorectal carcinoma: summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dig Endosc* 2011; 23: 190-194
- 18) Saito Y, Oka S, Kawamura T, et al. Colonoscopy screening and surveillance guidelines. *Dig Endosc.* 2021 May;33(4):486-519.
- 19) Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, et al: Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 847-852
- 20) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Multi-Institutional Registry of Large Bowel Cancer in Japan, Cases treated in 2000-2002. Vol. 29 (2011) , Cases treated in 2003-2004. Vol. 30 (2012)
- 21) Kotake K, Kobayashi H, Asano M, et al: Influence of extent of lymph node dissection on survival for patients with pT2 colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 813-820
- 22) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616
- 23) MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-460
- 24) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al: Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-346
- 25) Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, et al: Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 915-919
- 26) Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672
- 27) Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al: Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer

- (JCOG0404) : a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 261-268
- 28) Ueno H, Hase K, Shiomi A, et al: Optimal bowel resection margin in colon cancer surgery: prospective multicentre cohort study with lymph node and feeding artery mapping. *Lancet Reg Health West Pac* 2023; 33: 100680
- 29) Ono C, Yoshinaga K, Enomoto M, et al: Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 744-749
- 30) Shimada Y, Takii Y, Murayama S, et al: Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1510-1520
- 31) Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T: Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76: 388-392
- 32) Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, et al: Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 319-322
- 33) 山田一隆, 緒方俊二, 佐伯泰慎, 他: [第84回大腸癌研究会アンケート調査報告] 括約筋間直腸切除術 (ISR) の適応と長期成績. *大腸疾患 NOW2017-2018*, 日本メディカルセンター, 東京, 2017; 125-130
- 34) 山田一隆, 緒方俊二, 佐伯泰慎, 他: 下部直腸・肛門管癌に対する括約筋間直腸切除術 (ISR) の術後排便機能障害. *日本大腸肛門病会誌* 2016; 69: 513-520
- 35) Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al: Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 345-352
- 36) Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, et al; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial: risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 2007; 94: 1278-1284
- 37) Yamada K, Ogata S, Saiki Y, et al: Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1065-1071
- 38) Aubert M, Mege D, Panis Y: Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: laparoscopic versus transanal approach-a meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34(9): 3908-3919
- 39) Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H: Norwegian Colorectal Cancer Group. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. *Br J Surg* 2019; 106(9): 1120-1121

- 1 40) Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan
2 Clinical Oncology Group: Postoperative morbidity and mortality after
3 mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical
4 stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212) : results from a multicentre,
5 randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 616-621
6 41) Saito S, Fujita S, Mizusawa J, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan
7 Clinical Oncology Group: Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery:
8 Results of a randomized trial comparing mesorectal excision with and without
9 lateral lymph node dissection for patients with lower rectal cancer: Japan
10 Clinical Oncology Group Study JCOG0212. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1851-1858
11 42) Ito M, Kobayashi A, Fujita S, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan
12 Clinical Oncology Group. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery:
13 Results from a randomized trial comparing mesorectal excision with and without
14 lateral lymph node dissection for clinical stage II or III lower rectal cancer
15 (Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0212) . *Eur J Surg Oncol* 2018; 44:
16 463-468
17 43) 大腸癌研究会: 大腸癌取扱い規約, 第9版, 東京, 金原出版; 2018
18 44) Mentges B, Buess G, Schäfer D, et al: Local therapy of rectal tumors. *Dis Colon*
19 *Rectum* 1996; 39: 886-892
20 45) Maeda K, Maruta M, Sato H, et al: Outcomes of novel transanal operation for
21 selected tumors in the rectum. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 353-360
22

1 遠隔転移の頻度を表 6 (資料-4 ページ) に示す。

2 肝転移を伴う場合

- 転移巣が切除可能であれば、原発巣切除の根治性を確認して、肝転移巣切除を行う。
- 切除のタイミングについては、原発巣と肝転移巣との同時切除も安全に行われるが¹⁾、手術の侵襲度や患者の全身状態などにより、異時切除も行われる。しかし、同時切除と異時切除のどちらが長期予後に寄与するかは明らかではない。

3 肺転移を伴う場合

- 転移巣が切除可能であれば、原発巣切除のうえ、肺転移巣切除を考慮する。
- 原発巣切除後に改めて肺転移巣を切除する異時切除が一般的である。

4 腹膜転移を伴う場合

- P1 は完全切除が強く推奨される^{2,3)}。
- P2 で容易に切除可能なものは完全切除を推奨する⁴⁻⁶⁾。
- P3 の切除効果は確立されていない。

5 卵巣転移を伴う場合 (CQ22)

- 根治切除が可能であれば、同時性・異時性にかかわらず切除が推奨される。
- 他に切除不能遠隔転移を有する場合、薬物療法を行う。ただし、薬物療法で制御不能な増大があり自覚症状を認める場合には、姑息切除を考慮する。

6 遠隔（領域外）リンパ節転移を伴う場合

- 遠隔（領域外）リンパ節転移の切除を考慮してよいが、明確な治療効果は示す比較試験はない⁷⁾。近年、大動脈周囲リンパ節転移に対し、切除することで根治や生存期間の延長を得られる症例が一定の頻度である報告がなされている⁸⁻¹²⁾。

7 その他の遠隔転移（骨、脳、副腎など）を伴う場合

これらの転移巣については切除の報告はあるが、生命予後への明確な効果は示されていない。

8 複数部位への遠隔転移を伴う場合

- 肝と肺への転移が代表的なものである。
- 原発巣と肝・肺転移巣の切除が安全かつ容易であれば、切除が推奨される¹³⁻¹⁷⁾。

9 遠隔転移巣切除後の補助療法

- 遠隔転移巣治癒切除後の補助化学療法は、再発率が高いことを鑑みて、その実施を考慮する。(CQ20, CQ21)

10 遠隔転移巣への切除以外の治療法

- 薬物療法、放射線療法などが行われる。

11 原発巣に対する切除以外の緩和手術

- 人工肛門造設術、腸管バイパス術などが行われる。

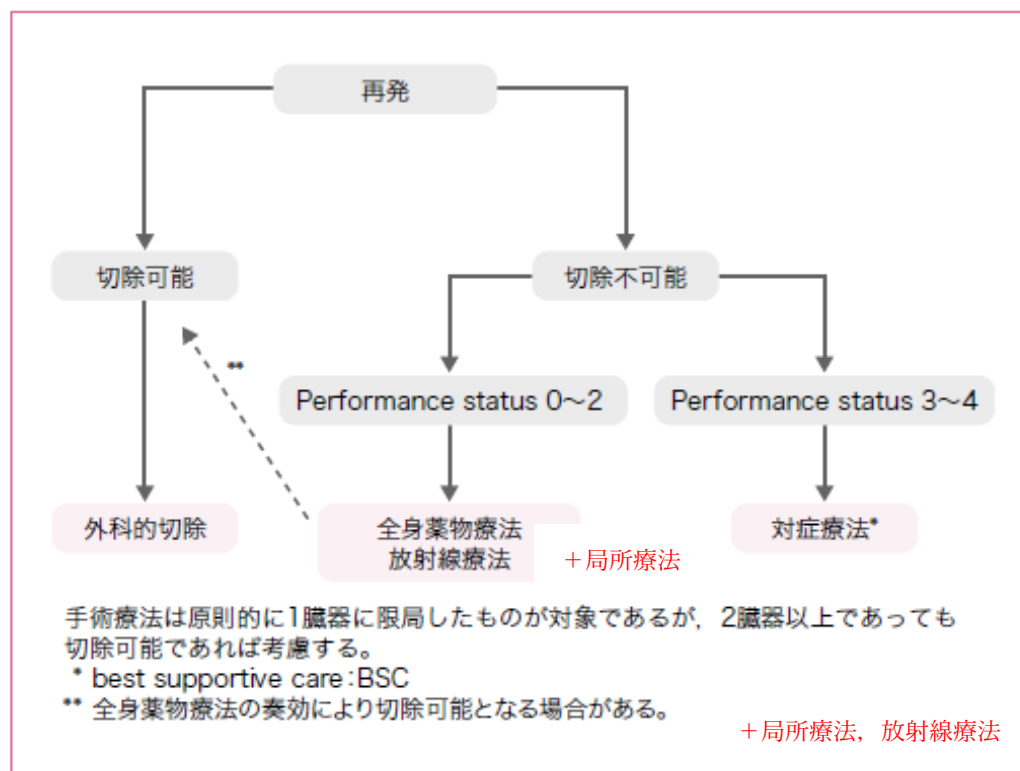
文献

- 1) de Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. J Am Coll Surg 2002;195:196-202.
- 2) 望月英隆, ed. 腹膜播種を伴う大腸癌. 東京: 中外医学社; 2001.
- 3) 岡 正, 内山 哲, 森近 博, 他. 腹膜播種を伴う大腸癌症例の臨床病理学的検討 肝転移症例との比較. 日本臨床外科医学会雑誌 1993;54:2535-9.
- 4) Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, et al. Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis. J Gastroenterol 2014;49:646-54.
- 5) Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Outcomes of surgery without HIPEC for synchronous peritoneal metastasis from colorectal cancer: data from a multi-center registry. Int J Clin Oncol 2014;19:98-105.
- 6) Shida D, Kobayashi H, Kameyama M, et al. Factors affecting R0 resection of colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases: a multicenter prospective observational study by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Int J Clin Oncol 2020;25:330-7.

- 7) 正木 忠, 武藤 徹, 安富 正. 大動脈周囲リンパ節転移の実態 第44回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病学会雑誌 1997;50:318-30.
- 8) Nakai N, Yamaguchi T, Kinugasa Y, et al. Long-term outcomes after resection of para-aortic lymph node metastasis from left-sided colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:999-1007.
- 9) Min BS, Kim JS, Kim NK, et al. Extended lymph node dissection for rectal cancer with radiologically diagnosed extramesenteric lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3271-8.
- 10) Choi PW, Kim HC, Kim AY, Jung SH, Yu CS, Kim JC. Extensive lymphadenectomy in colorectal cancer with isolated para-aortic lymph node metastasis below the level of renal vessels. *J Surg Oncol* 2010;101:66-71.
- 11) Arimoto A, Uehara K, Kato T, Nakamura H, Kamiya T, Nagino M. Clinical Significance of Para-Aortic Lymph Node Dissection for Advanced or Metastatic Colorectal Cancer in the Current Era of Modern Chemotherapy. *Dig Surg* 2015;32:439-44.
- 12) Bae SU, Han YD, Cho MS, et al. Oncologic Outcomes of Colon Cancer Patients with Extraregional Lymph Node Metastasis: Comparison of Isolated Paraaortic Lymph Node Metastasis with Resectable Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1562-8.
- 13) Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;83:1086-93.
- 14) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1090-6.
- 15) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-8.
- 16) Andres A, Mentha G, Adam R, et al. Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg* 2015;102:691-9.
- 17) Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:468-75.

3 再発大腸癌の治療方針

〔再発大腸癌の治療方針〕



- 再発大腸癌の治療目的は、予後向上とQOL の改善である。
- 治療法としては、手術療法、全身薬物療法、放射線療法が中心である。熱凝固療法は、習熟した施設において許容される場合もある¹⁾。(CQ18)
- 期待される予後、合併症、治療後のQOL などのさまざまな因子を考慮し、患者への十分なインフォームド・コンセントのもとに治療法を選択する。
- 再発臓器が1 臓器の場合、手術にて再発巣の完全切除が可能であれば積極的に切除を考慮する。
- 再発臓器が2臓器以上の場合、それぞれが切除可能であれば切除を考慮してもよい^{2,3,4)}。切除可能な肝肺転移に対しては有効性が示されており、切除することを推奨する。
- 切除可能な肝あるいは肺転移に対して不顕性転移を除外するために一定の観察期間を置いてから切除を行うという見解がある^{5,6)}。
- 肝転移切除の場合、安全性や適応を考慮した上での腹腔鏡下手術が推奨される。(CQ17)
- 切除不能と判断された肝転移や肺転移に対し、全身薬物療法が奏効して根治切除が可能になる症例が存在する^{7,8)}。
- 切除可能な再発病変に対する術前化学療法の有効性・安全性は明らかでなく、適応は慎

重に考慮すべきである。(CQ19)

- ・ 再発巣切除後の補助化学療法については、肝転移切除後の無再発生存期間を延長するという報告のほかは、明らかな有効性を示したデータはない。(CQ20)

コメント

〔血行性再発（肝・肺・脳転移など）〕

(4. 血行性転移の治療方針, 各論-21ページを参照)。

〔リンパ節再発・腹膜再発〕

1 一般に、原発巣治癒切除後のリンパ節再発あるいは腹膜再発は全身性疾患の一環として出現しているとみなすのが妥当であり、切除不能な進行再発大腸癌に対する薬物療法の項を参考に全身薬物療法を実施する(5.1) 切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法, 各論-36ページを参照)。

2 限局したリンパ節再発あるいは腹膜再発で病勢制御ができている場合に限り、切除を行う場合もあるが、その有効性は明らかでない。。耐術能や術後のQOLを十分に考慮したうえで適応を決定すべきである^{9, 10, 11, 12, 13}。

3 限局したリンパ節再発では放射線療法が有効な症例もある^{14, 15, 16}。

4 腹膜再発に対する腫瘍減量手術(cytoreductive surgery)と腹腔内温熱化学療法(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: HIPEC)があるが¹⁷、海外でも限られた医療機関のみで実施されており、本邦においてはほとんど治療実績がなく一般の医療機関では実施できない。

5 卵巣転移については、根治切除可能なら切除し、切除不能遠隔転移を有していても増大による自覚症状がある場合は切除を考慮する。(CQ22)

〔直腸癌局所再発〕

1 再発巣の進展範囲を画像診断にて評価し、再発形式や症状、身体的所見なども参考にし、完全切除が期待できる症例にのみ切除を推奨する。(CQ 14)

2 延命効果や症状緩和を目的とした姑息的切除の有効性については議論が多く、慎重に適応を検討すべきである¹⁸。

3 切除不能の局所再発において、腫瘍縮小によりR0切除が可能になると期待される場合には、化学放射線療法が選択肢となる。一方、明らかにR0切除が望めない症例では、全身薬物療法のほか、高線量照射が可能な症例においては、局所療法(化学放射線療法や粒子線治療)が選択肢となる。(CQ15)

文献

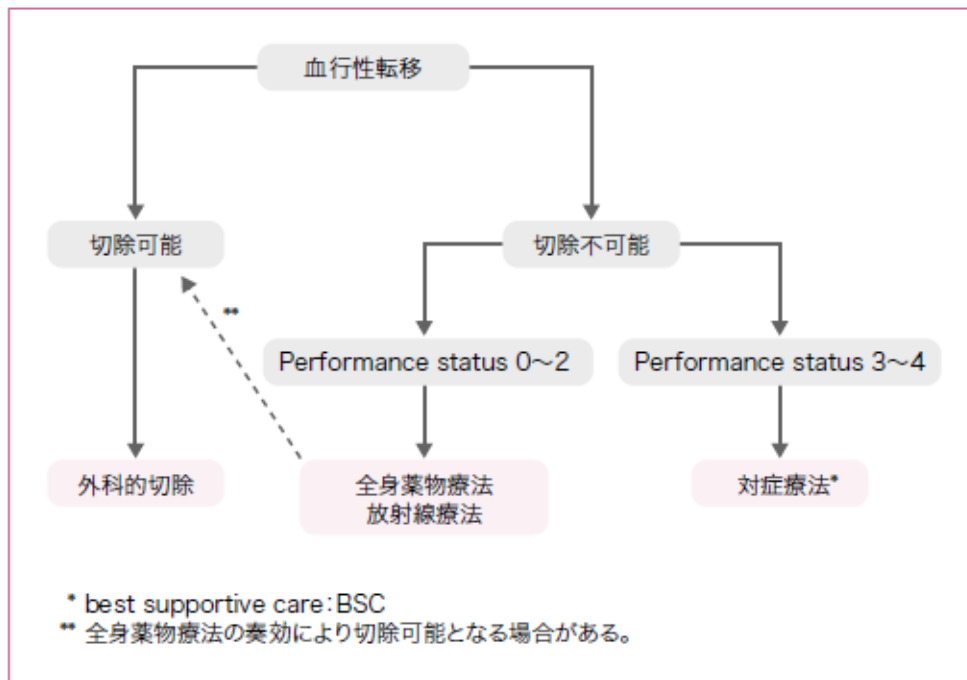
- 1) Tinguely P, Laurell G, Enander A, et al. Ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases - Health care related cost and survival

- analyses from a quasi-randomised study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 49: 416-425, 2023
- 2) Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 83: 1086-1093, 1998
- 3) Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, et al. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 117: 66-75; discussion 75-66, 1999
- 4) 森谷 宜, 山口 高, 赤須 孝, et al. 【大腸癌の術後再発をめぐって】骨盤内局所再発癌に対する積極的外科治療. *臨床外科* 56: 759-765, 2001
- 5) Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960)* 135: 473-479; discussion 479-480, 2000
- 6) Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, et al. Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 12: 1391-1398, 2008
- 7) Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Seminars in oncology* 34: S7-11, 2007
- 8) Lam VW, Spiro C, Laurence JM, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology* 19: 1292-1301, 2012
- 9) Nakai N, Yamaguchi T, Kinugasa Y, et al. Long-term outcomes after resection of para-aortic lymph node metastasis from left-sided colon and rectal cancer. *International journal of colorectal disease* 32: 999-1007, 2017
- 10) Arimoto A, Uehara K, Kato T, et al. Clinical Significance of Para-Aortic Lymph Node Dissection for Advanced or Metastatic Colorectal Cancer in the Current Era of Modern Chemotherapy. *Digestive surgery* 32: 439-444, 2015
- 11) Min BS, Kim NK, Sohn SK, et al. Isolated paraaortic lymph-node recurrence after the curative resection of colorectal carcinoma. *Journal of surgical oncology* 97: 136-140, 2008
- 12) Wong JS, Tan GH, Teo MC. Management of para-aortic lymph node metastasis in colorectal patients: A systemic review. *Surgical oncology* 25: 411-418, 2016
- 13) Nagata H, Ishihara S, Hata K, et al. Survival and Prognostic Factors for Metachronous Peritoneal Metastasis in Patients with Colon Cancer. *Annals of*

- surgical oncology 24: 1269-1280, 2017
- 14) Franzese C, Fogliata A, Comito T, et al. Stereotactic/hypofractionated body radiation therapy as an effective treatment for lymph node metastases from colorectal cancer: an institutional retrospective analysis. The British journal of radiology 90: 20170422, 2017
- 15) Isozaki Y, Yamada S, Kawashiro S, et al. Carbon-ion radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence from colorectal cancer. Journal of surgical oncology 116: 932-938, 2017
- 16) Kim MS, Cho CK, Yang KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated paraaortic lymph node recurrence from colorectal cancer. World journal of gastroenterology 15: 6091-6095, 2009
- 17) Goéré 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? Annals of surgery 257: 1065-1071, 2013
- 18) Tschmelitsch J, Kronberger P, Glaser K, et al. Survival after surgical treatment of recurrent carcinoma of the rectum. Journal of the American College of Surgeons 179: 54-58, 1994

1 4 血行性転移の治療方針

〔血行性転移の治療方針〕



大腸癌の血行性転移臓器としては肝、肺、脳、骨などが代表的である。

全身薬物療法後に切除可能となった場合（conversion therapy）は、切除することで、薬物療法のみと比べて、根治や予後の改善が期待される。^{1, 2)}

1) 肝転移の治療方針

・肝転移の治療は、肝切除、全身薬物療法、熱凝固療法、定位放射線治療、肝動注療法などがある。

・根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される。

・肝切除術は部分（非系統的）切除を基本とする。

肝切除の適応基準

(1) 耐術可能。

(2) 原発巣が制御されているか、制御可能。

(3) 肝転移巣を遺残なく切除可能。

(4) 肝外転移がないか、制御可能。

(5) 十分な残肝機能。

・切除不能な肝転移で全身状態が一定以上に保たれる場合（PS 0～PS 2）は、全身薬物療法を考慮する。

・熱凝固療法にはマイクロ波凝固療法（microwave coagulation therapy: MCT）とラジオ

波焼灼療法（radiofrequency ablation：RFA）がある。

- ・ 全身状態が不良（PS $\geq$ 3）あるいは有効な薬剤がない場合は対症療法（best supportive care：BSC）を行う。

コメント

〔肝切除〕

1 肝切除は、コホート研究やランダム化比較試験から導き出された結論ではないが、選択された症例に対しては他の治療法では得られない良好な成績が示されている。

2 肝切除後の5年生存率は35～58％である³⁻⁶⁾。本邦で行われた多施設集計では、肝切除585例の3年生存率は52.8％，5年生存率は39.2％であった⁷⁾。

3 転移巣の数，大きさ，部位および予測残肝容量を総合的に評価し，転移巣の完全切除が可能か否かを判定する。

4 10 mm 未満の病変に対する感度は，CT よりMRI（magnetic resonance imaging）が有意に高いことが報告されている⁸⁾。FDG-PET（positron emission tomography）の肝転移診断と治療に対する有効性はエビデンスが十分でなく確立されていない⁹⁾。化学療法後に消失した病変の描出には術中造影超音波も有効である。（CQ16）

5 切除断端に癌が露出しない切除が重要である¹⁰⁻¹³⁾。

- ・ 切除断端距離は，1 cm 以上を推奨する報告と^{14, 15)}，癌の露出がなければよいとする報告がある¹⁶⁻¹⁹⁾。

6 同時性肝転移では，原発巣の切除を先行し，原発巣の根治性を評価してから肝転移を切除してもよい。

- ・ 同時性肝転移の切除時期については，明確な結論は得られていない²⁰⁻²²⁾。

7 肝門部リンパ節転移例の予後は不良であることから，肝門部リンパ節転移は肝切除の適応の除外因子としている報告がある²³⁻²⁵⁾。

- ・ 本邦の集計では，肝門部リンパ節転移例で郭清した場合の5 年生存率は12.5％であった⁷⁾。

8 切除可能な肝外転移（主に肺転移）を同時に有する肝転移例において，両者の切除により長期生存あるいは治癒が得られることがある。²⁶⁻³³⁾

9 残肝再発に対する再肝切除で21～52％の5 年生存率が報告されている。残肝再発例に対しても前述の肝切除の適応基準に照らして切除を考慮する^{13, 34-42)}。

10 肝切除後の補助化学療法の有効性を明確に示すエビデンスは十分でないが，再発率が高いことを鑑みて，その実施が推奨される。（CQ19, CQ20）

11 切除可能な肝転移に対する術前化学療法の有効性は確立されていない。（CQ19, 20）

〔切除以外の治療法〕

- 1 1 切除不能肝転移例には全身薬物療法を行う。
- 2 2 切除不能肝転移例に対して肝動注療法を行うことは、一般的には推奨されない。熱凝固
- 3 療法は薬物療法や切除と併用することで選択肢のひとつとなる。 (CQ18)

2) 肺転移の治療方針

- ・肺転移の治療には、肺切除と全身薬物療法、放射線療法、アブレーション療法などがある。
- ・肺転移巣の切除が可能であれば肺切除を考慮する。
- ・肺切除には系統的切除と部分（非系統的）切除がある。

肺切除の適応基準

- (1) 耐術可能。
 - (2) 原発巣が制御されているか、制御可能。
 - (3) 肺転移巣を遺残なく切除可能。
 - (4) 肺外転移がないか、制御可能。
 - (5) 十分な残肺機能。
- ・切除不能肺転移で全身状態が一定以上に保たれる場合は、全身薬物療法を考慮する。
 - ・耐術不能な場合でも、原発巣と肺外転移が制御されているか、制御可能で肺転移個数が3個以内であれば体幹部定位放射線治療（SBRT）も考慮する⁴³⁾。（6. 放射線療法参照）
 - ・全身状態が不良な場合は適切なBSCを行う。

コメント

〔肺切除〕

- 1 コホート研究やランダム化比較試験から導き出された結論ではないが、適切に選択された症例に対する肺切除は他の治療法では得られない良好な成績が示されている^{29, 44-56)}。
- 2 肺切除後の5年生存率は53～68%である⁵⁷⁻⁶⁰⁾。
- 3 肺門・縦隔リンパ節郭清の意義は定まっていない⁶¹⁻⁶³⁾
- 4 切除可能な肺外転移例（主に肝転移）では、肺切除の有効性を示唆する報告がある^{27, 29, 51, 56, 64-66)}
- 5 残肺再発に対する再肺切除で20～52%の5年生存率が報告されている^{48, 55, 56, 59, 67, 68)}。肺切除後の残肺再発に対しても前述の肺切除の適応基準に準じて慎重に切除の適応を考慮する。
- 6 これまで肺転移術後補助化学療法の効果を大規模に検討した報告はない。 (CQ21)
7. 予後不良因子として、転移個数、両側肺転移、肺門・縦隔リンパ節転移、肺切除前血清

CEA 値，原発巣因子（T 因子，N 因子），無病期間（disease-free interval : DFI）などが報告されている^{48, 50, 51, 53-56, 58, 61, 63, 66, 69-72}）これらの因子も考慮して手術の可否および集学的治療の適否を判断する⁷³）。

〔放射線療法〕

体幹部定位照射に関するエビデンスは十分ではないが，切除不能や耐術能のない患者を対象とした国内外の報告が散見される^{74, 75}）。

〔アブレーション療法〕

大腸癌肺転移に対するラジオ波焼灼治療（RFA）はその有効性を検証したエビデンスはないが治療選択の 1 つとして保険収載されている。キャンサーボードなどでその適応を慎重に検討し，日本IVR学会の「ラジオ波焼灼術（RFA）適応拡大の適正使用指針」を遵守することが必要である。⁷⁶）

3) 骨転移の治療方針

- ・大腸癌における骨転移の治療は基本的に全身薬物療法であるが，疼痛緩和，骨折の治療及び予防が QOL を維持する上で非常に重要である。

- ・切迫した症状がない場合は，他の臓器転移と同様に全身薬物療法が優先される。

- ・病的骨折や脊髄麻痺が生じた場合あるいは切迫した状態では，手術や放射線治療が検討される。

- ・骨折予防に骨修飾薬を用いることを考慮する。

骨転移の治療法

(1) 局所療法：放射線（通常照射，定位放射線治療），手術（固定，除圧，置換）

(2) 薬物療法：標準的全身薬物療法，RANKL 阻害剤及びビスフォスホネート製剤など骨修飾薬，鎮痛剤（麻薬性，非麻薬性）

コメント

1. 遠隔転移がある大腸癌の骨転移の頻度は 7-14.2%程度とされており，直腸癌，リンパ節転移，肺転移がリスクファクターとして報告されている。^{77, 78}）

2. 本邦の剖検例を対象とした調査では，大腸癌の骨転移の頻度は 23.7%にのぼるという報告もある。⁷⁹）

3. 放射線治療は，疼痛の軽減，骨折や脊髄麻痺の予防と治療を目的とする。

4. 局所照射の疼痛緩和率は 70～90%である^{80, 81}）。（放射線総論を参照）

5. 脊髄麻痺を生じた場合、48 時間以内の緊急手術の適応とされる。また、骨折も手術が必要な場合があるが、全身状態や予後を考慮し、多職種での治療方針の検討が重要である。
6. 大腸癌における骨修飾薬のエビデンスは十分でないが、骨関連事象を低減させる目的で骨修飾薬を考慮する。⁸²⁾

4) 脳転移の治療方針

- ・ 脳転移は全身疾患としての一分症として発見されることが少なくないが、高感受性の薬物がない現状から、治療効果（症状緩和と神経機能の維持もしくは生存期間延長）が期待される病変に対しては、手術療法あるいは放射線療法（定位放射線照射、全脳照射）を考慮する。
- ・ 全身状態、他の転移巣の状況を考慮し、脳転移巣の大きさ、部位、脳転移個数を評価して最適な治療法を選択する。
- ・ 切除不能例には放射線療法を考慮する。

〔手術療法〕

脳腫瘍摘出術の適応基準^{83, 84)}

- (1) 耐術可能。
- (2) 原発巣が制御されているか、制御可能。
- (3) 数カ月以上の生命予後。
- (4) 切除により重大な神経症状をきたさない。
- (5) 他臓器の転移がないか、制御可能。

〔放射線療法〕

- ・ 脳神経症状や頭蓋内圧亢進症状などの症状緩和と局所制御による延命を目的とする。
- ・ 多発性脳転移例や外科切除の対象とならない孤立性脳転移例では全脳照射を考慮する。
- ・ 脳転移個数がおおよそ3～4 個以内で3 cm 以下であれば、定位放射線照射を考慮する。

〔手術療法〕

- 1 脳転移の約90%の症例は他臓器に転移を伴い、切除術を施行しても予後は不良である^{83, 85-89)}。
- 2 孤立性脳転移に対する切除後の平均生存期間は30～40 週と報告されているが^{83, 84, 86, 87, 90)}、十分な症例集積に基づく手術療法の有効性の評価は定まっていない。
- 3 脳転移切除後に全脳照射を追加する意義に関しては議論の分かれるところである⁸³⁾。

〔放射線療法〕

1 1 症状改善率は60～80%である^{91, 92)}。
2 2 定位放射線照射では局所制御が80～90%に得られる⁹³⁾。
3 3 システマティックレビューによると定位放射線照射後、全脳照射後、BSC 後の生存期
4 間中央値は6.4 カ月 (5.1-9.5か月) , 4.4 カ月 (2 - 9か月) , 1.8 カ月 (0.5-2.5か月)
5 であった⁹⁴⁻⁹⁶⁾。
6 4 予後因子として、年齢、PS、脳転移個数、頭蓋外病変の制御の有無がある⁹⁷⁻⁹⁹⁾。
7 5 現時点では、数年の予後が期待できる場合には定位放射線照射を加えることを考慮す
8 る^{100, 101)}。定位放射線照射を行う場合には、QOL の高さから単独治療も治療選択肢として
9 考慮されるが、全脳照射に比し頭蓋内再発率が高いため、適切な間隔での画像検査が必要
10 である。

13 5) その他の血行性転移の治療方針

- 14 ・ 副腎、皮膚、脾などの血行性転移に対しても、切除可能な場合は切除を考慮する。しか
15 し、これらの転移は他の臓器の転移を伴うことが多く、薬物療法あるいは放射線療法が適
16 用されることが多い。

19 文献

- 20 1) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable
21 colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict
22 long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644-657
- 23 2) Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, et al: Liver resection for primarily
24 unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. J Gastrointest
25 Surg 2007; 11: 318-324
- 26 3) Martin LW, Warren RS: Current management of colorectal liver metastases.
27 Surg Oncol Clin N Am 2000; 9: 853-876
- 28 4) Penna C, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung) . Surg Clin
29 North Am 2002; 82: 1075-1090
- 30 5) Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al: Recurrence and outcomes following
31 hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation
32 for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004; 239: 818-825; discussion
33 825-827
- 34 6) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract
35 Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in
36 der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-
37 Intestinal Trials Group (AGITG) ; Fédération Francophone de Cancérologie
38 Digestive (FFCD) : Perioperative FOLFOLX4 chemotherapy and surgery versus surgery
39 alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983) :

- 1 long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*
- 2 2013; 14: 1208-1215
- 3 7) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis
- 4 of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy.
- 5 *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (Suppl) : S22-S31
- 6 8) Niekel MC, Bipat S, Stoker J: Diagnostic imaging of colorectal liver
- 7 metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis
- 8 of prospective studies including patients who have not previously undergone
- 9 treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684
- 10 9) Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al: Effect of PET before liver resection on
- 11 surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized
- 12 clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1863-1869
- 13 10) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, et al: Multivariate analysis of hepatic
- 14 metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann*
- 15 *Surg* 1984; 199: 306-316
- 16 11) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al: Resection of the liver for
- 17 colorectal carcinoma metastases: a multiinstitutional study of pattern of
- 18 recurrence. *Surgery* 1986; 100: 278-284
- 19 12) Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al: Pattern of recurrence in liver
- 20 resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11: 541-547
- 21 13) Battula N, Tsapralis D, Mayer D, et al: Repeat liver resection for
- 22 recurrent colorectal metastases: a single-centre, 13-year experience. *HPB*
- 23 (Oxford) 2014; 16: 157-163
- 24 14) Nordinger B, Jaeck D, Guiguet M, et al: Surgical resection of hepatic
- 25 metastases. Multicentric retrospective study by the French Association of
- 26 Surgery. In: Nordinger B, Jaeck D, editors, *Treatment of hepatic metastases*
- 27 *of colorectal cancer*. Paris Springer-Verlag 1992: 129-146
- 28 15) Cady B, Jenkins RL, Steele Jr GD, et al: Surgical margin in hepatic
- 29 resection for colorectal metastases: a critical and improvable determinant
- 30 of outcome. *Ann Surg* 1998; 227: 566-571
- 31 16) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, et al: Pathologic support for limited
- 32 hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann*
- 33 *Surg* 1995; 221: 74-78
- 34 17) Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al: Results of 136 curative
- 35 hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal
- 36 metastases. *J Surg Oncol* 1998; 69: 88-93
- 37 18) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al: Liver resection for colorectal
- 38 metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-946
- 39 19) Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al: Genetic and histological assessment of
- 40 surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma:
- 41 minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002; 137: 833-
- 42 840
- 43 20) Bismuth H, Castaing D, Traynor O: Surgery for synchronous hepatic
- 44 metastases of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 149: 144-
- 45 149
- 46 21) Scheele J: Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg* 1993; 80: 274-276

- 22) Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group: Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729-741
- 23) Rodgers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph-node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87: 1142-1155
- 24) Beckurts KT, Hölscher AH, Thorban ST, et al: Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081-1084
- 25) Nakamura S, Suzuki S, Konno H: Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 years' experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 16-22
- 26) Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al: Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1086-1093
- 27) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T: Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 1090-1096
- 28) Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, et al: Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 66-76
- 29) Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al: Surgical treatment for hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 214-218
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 274-278
- 33) Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al: Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 468-475
- 34) Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al: Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol* 1994; 12: 1491-1496
- 35) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, et al: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1999; 178: 275-281
- 36) Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235: 863-871
- 37) Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al: Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery* 2001; 129: 421-428
- 38) Nagakura S, Shirai Y, Suda T, et al: Multiple repeat resections of intra-

- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. *World J Surg* 2002; 26: 141-147
- 39) Tanaka K, Shimada H, Ohta M, et al: Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2004; 28: 482-487
- 40) Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al: Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 324-328
- 41) Pessaux P, Lermite E, Brehant O, et al: Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006; 93: 1-7
- 42) Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, et al: Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1579-1587
- 43) Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al: Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14: e28-37
- 44) Goya T, Miyazawa N, Kondo H, et al: Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989; 64: 1418-1421
- 45) McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al: Lung resection of colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-1406
- 46) Ike H, Shimada H, Ohki S, et al: Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 468-475
- 47) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al: Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 867-874
- 48) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al: Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 780-785
- 49) 緒方 裕, 的野敬子, 林 明宏, 他: 大腸癌肺転移に対する肺切除の遠隔成績. *日臨外会誌*2001; 62: 2110-2115
- 50) 丸田智章, 須田武保, 畠山勝義, 他: 大腸癌肺転移に対する肺切除の検討. *日消外会誌*2002; 35: 1377-1383
- 51) Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al: Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1007-1013
- 52) 金光幸秀, 加藤知行, 平井 孝: 大腸癌肺転移に対する治療の現況—第55 回大腸癌研究会アンケート結果—. *日本大腸肛門病会誌*2004; 57: 121-131
- 53) 斎藤 裕, 高田宗尚, 矢鋪憲功, 他: 大腸癌肺転移の手術成績からみた手術適応. *北陸外科学会雑誌*2005; 24: 5-8
- 54) 東山聖彦, 高見康二, 檜垣直純, 他: 大腸癌肺転移に対する外科治療—手術適応, 工夫と成績について—. *臨床消化器内科*2005; 20: 199-206
- 55) Koga R, Yamamoto J, Saiura A, et al: Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 643-648
- 56) Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al: Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 254-260

- 57) Iida T, Nomori H, Shiba M, et al; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013; 257: 1059-1064
- 58) Kumura T, Boku N, Hishida T, et al: Surgical Outcome and Prognostic Stratification for Pulmonary Metastasis From Colorectal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 979-987
- 59) van Dorp M, Wolfhagen N, Torensma B, et al: Pulmonary metastasectomy and repeat metastasectomy for colorectal pulmonary metastases: outcomes from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *BJS Open* 2023; 7: zrad009
- 60) Cho JH, Hamaji M, Allen MS, et al: The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1231-1237
- 61) Yang YH, Park SY, Kim HE, et al: Effects of mediastinal lymph node dissection in colorectal cancer-related pulmonary metastasectomy. *Thorac Cancer* 2021; 12: 3248-3254
- 62) Ichinose J, Hashimoto K, Matsuura Y, et al: Optimal timing for lung metastasectomy in patients with colorectal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022; 35: ivac224
- 63) van Dorp M, Bousema JE, Torensma B, et al: Pulmonary metastasectomy with lymphadenectomy for colorectal pulmonary metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 253-260
- 64) Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al: Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 231-238
- 65) Andres A, Mentha G, Adam R, et al: Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 691-699
- 66) Horie T, Kanemitsu Y, Takamizawa Y, et al: Prognostic differences between oligometastatic and polymetastatic disease after resection in patients with colorectal cancer and hepatic or lung metastases: Retrospective analysis of a large cohort at a single institution. *Surgery* 2023; 173: 328-334
- 67) Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, et al: Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 909-912
- 68) Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al: Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2011; 202: 419-426
- 69) Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, et al: Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1058-1065

- 70) Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, et al; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Study Group for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer: Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 2013; 43: 494-499
- 71) 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
- 72) Cho JH, Kim S, Namgung M, et al: The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 222
- 73) Ziranu P, Ferrari PA, Guerrera F, et al: Clinical score for colorectal cancer patients with lung-limited metastases undergoing surgical resection: Meta-Lung Score. *Lung Cancer* 2023; 184: 107342.
- 74) Jingu K, Matsushita H, Yamamoto T, et al: Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533033818794936
- 75) Garcia-Exposito N, Ramos R, Navarro-Perez V, et al: Stereotactic Body Radiotherapy versus Surgery for Lung Metastases from Colorectal Cancer: Single-Institution Results. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1195
- 76) 日本インターベンショナルラジオロジー学会: ラジオ波焼灼術 (RFA) 適応拡大の適正使用指針. https://www.jsir.or.jp/info/rfa/rfa_guideline/
- 77) Troels Dreier Christensen, Sandra Galinska Jensen, Finn Ole Larsen, Dorte Lisbet Nielsen: Systematic review: Incidence, risk factors, survival and treatment of bone metastases from colorectal cancer. *Journal of Bone Oncology* 13 (2018) 97-105
- 78) Mark L Sundermeyer, Neal J Meropol, Andre Rogatko, Hao Wang, Steven J Cohen: Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 108-113.
- 79) KATO M, UNAKAMI M, HARA M, and FUKUCHI S: Bone metastasis from colorectal cancer in autopsy cases. *J. Gastroenterol.* 1995; 30: pp. 615-618. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 108-113.
- 80) Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-524
- 81) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605
- 82) Santoni D, Tampellini M, Vincenzi B, et al: Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study.

Ann Oncol 23: 2072-2077, 2012

- 83) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500
- 84) Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, et al: Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign. *Cancer* 2011; 117: 3630-3640
- 85) Wronski M, Arbit E: Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999; 85: 1677-1685
- 86) D'Andrea G, Isidori A, Caroli E, et al: Single cerebral metastasis from colorectal adenocarcinoma. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 55-57
- 87) Farnell GF, Buckner JC, Cascino T: Brain metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 711-716
- 88) Jung M, Ahn JB, Chang JH, et al: Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 2011; 101: 49-55
- 89) Aprile G, Zanon E, Tuniz F, et al: Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 451-457
- 90) Noura S, Ohue M, Shingai T, et al: Brain metastasis from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *J Surg Oncol* 2012; 106: 144-148
- 91) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9
- 92) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 891-895
- 93) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 797-802
- 94) Silva IL, Iskandarani M, Hotouras A, et al: A systematic review to assess the management of patients with cerebral metastases secondary to colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2017; 21: 847-852
- 95) Diane Mege, Arnaud Sans, Mehdi Ouaisi, Antonio Iannelli, Igor Sielezneff: Brain metastases from colorectal cancer: characteristics and management. *ANZ J Surg* 2018, 88, 140-145
- 96) Yu Chang, Chia-En Wong, Po-Hsuan Lee, Chi-Chen Huang, Jung-Shun Lee: Survival Outcome of Surgical Resection vs. Radiotherapy in Brain Metastasis From Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Front Med* 2022, 9, 768896
- 97) Gasper L, Scott C, Rotman M, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745-751
- 98) van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Dutch Colorectal Cancer Group: 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

- 1 99) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al: Summary report on the graded
2 prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to
3 estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30:
4 419-425
- 5 100) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al: Whole brain radiation therapy
6 with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to
7 three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial.
8 Lancet 2004; 363: 1665-1672
- 9 101) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole-
10 brain radiotherapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain
11 metastases: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 2483-2491
- 12
13
14
15

5 薬物療法

・薬物療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と、延命や症状緩和などを目的とした切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法がある。

・治療の実施やレジメンは、腫瘍因子（進行度、組織型、原発巣部位、バイオマーカーなど）から期待される効果だけでなく、治療因子（有害事象、QOL、治療コストなど）、患者因子（年齢、併存疾患、想定される副作用に対する嗜好、治療意欲など）を考慮して、必要な情報を医療者と患者が共有した上で一緒に治療方針を決定する（shared decision making^{注1)}）。

・本邦の保険診療として、大腸癌に対する適応が認められている標準治療に用いる薬剤には以下のものがある。

殺細胞性抗癌薬：fluorouracil (5-FU) , 5-FU+levofolinate calcium (1-LV) , tegafur uracil (UFT) , tegafur gimeracil oteracil potassium (S-1) , UFT+calcium folinate (LV) , capecitabine (Cape) , irinotecan hydrochloride hydrate (IRI) , oxaliplatin (OX) , trifluridine/tipiracil hydrochloride (FTD/TPI) など

分子標的治療薬：bevacizumab (BEV) , ramucirumab (RAM) , aflibercept beta (AFL) , cetuximab (CET) , panitumumab (PANI) , regorafenib hydrate (REG) , encorafenib (ENCO) , binimetinib (BINI) , entrectinib (ENTR) , larotrectinib (LARO) , trastuzumab (TRA) , pertuzumab (PER)

免疫チェックポイント阻害薬：pembrolizumab (Pembro) , nivolumab (Nivo) , ipilimumab (Ipi)

1) 補助化学療法

・術後補助化学療法は、R0 切除が行われた治癒切除例に対して、再発を抑制し予後を改善する目的で、術後に実施される全身薬物療法である。

適応の原則

(1) R0 切除が行われたStage III大腸癌（結腸癌・直腸癌）。

(2) 術後合併症から回復している。

(3) Performance status (PS) が0～1 である。

(4) 主要臓器機能が保たれている。

(5) 重篤な術後合併症（感染症、縫合不全など）がない。

・Stage III大腸癌には、術後補助化学療法が推奨される。（CQ 6）

- ・再発リスクが高いStage II 大腸癌には、術後補助化学療法の適応を考慮する。 (CQ 7)
- ・高齢者での適応についてはCQ 8 参照。
- ・遠隔転移巣切除後への補助化学療法の適応については、CQ 21, CQ 22 参照。
- ・周術期薬物療法実施前のバイオマーカー検査については、CQ 9 参照。

レジメン (CQ 15)

臨床試験において有用性が示され、本邦で保険診療として使用可能な術後補助化学療法レジメンは以下のとおりである。

oxaliplatin (OX) 併用療法	CAPOX FOLFOX
フッ化ピリミジン (FP) 単独療法	capecitabine (Cape) 5-FU + I-LV UFT + LV S-1

投与期間

- ・投与期間6 カ月を原則とする。

コメント

- 術後補助化学療法は、術後8 週頃までに開始することが望ましい。
- Stage III 結腸癌を対象としたOX 併用療法は、欧米で実施された3 つのRCT にて、5-FU + I-LV と比べて有意な再発抑制および予後改善効果が確認された^{1,2)} ことから推奨される (推奨度1)。一方、UFT + LV およびCape は5-FU + I-LV に対する非劣性が示され³⁾ , S-1 はUFT + LV に対する非劣性が示されている⁴⁾ (推奨度 2)。一方で、S-1 の Cape に対する非劣性は示されなかった⁵⁾ 。 (CQ 6)
- Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法における、OX 併用療法の投与期間が、本邦のRCT (ACHIEVE 試験) を含む6 つのRCT の統合解析で比較された。3 カ月投与群は、全対象では6 カ月投与群に対する非劣性が示されなかったが (IDEA collaboration) ⁶⁾ , CAPOX 投与例では、特に再発低リスク例において6 カ月投与群と同程度の再発抑制効果を示した。ACHIEVE 試験でも、3 カ月投与群と6 カ月投与群の3 年無病生存率は同程度であった⁷⁾ 。感覚性末梢神経障害の発現は3 カ月投与群で有意に少なかった⁸⁾ 。 (CQ 8)
- 直腸癌を対象としたupfront surgery後の補助化学療法は、結腸癌と比べてエビデンスが少ないものの、抗癌薬の効果は結腸癌と大きく異ならないと考えられることから、結腸癌のエビデンスも参考にして実施する。 (CQ6)
- Stage II 結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、UFT 単独投与 (1 年間) は手術単独と比べて有意な再発抑制効果は本邦のRCT で示されなかった⁹⁾ 。UFT/LV 療法の前向

き観察研究では、T4病変、穿孔・穿通、低分化腺癌・粘液癌、郭清リンパ節個数12個未満のいずれかを満たす高リスクのstage II結腸癌患者に対して、UFT/LVによる術後化学療法は、手術単独よりも生存率が高い可能性が示された^{A1}。(CQ 7)

6 Stage II/III結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、5-FU+I-LV にIRIを併用した場合の上乗せ効果は示されておらず、IRI の併用は推奨されない。分子標的治療薬の有効性も示されておらず、分子標的治療薬の併用は推奨されない。

7 遠隔転移巣治癒切除例を対象とした補助化学療法の議論は続いている。肝転移治癒切除例を対象とした術後補助化学療法において、UFT+LV およびFOLFOX は手術単独と比べて有意な再発抑制効果が本邦のRCT で示された^{10) A2)}。しかし、いずれのレジメンも手術単独と比較し全生存期間の延長効果は示せなかった。(CQ21, CQ 22)

8 Stage II/III結腸癌を対象とした臨床試験のメタアナリシスにおいて、KRAS変異および BRAF 変異 (MSS) は再発高リスク因子、MSI-H/dMMR は再発低リスク因子であることが報告されている^{11, 12)}。また、MSI-H/dMMR 症例ではFP 単独療法の有効性が乏しいことが報告されており、推奨されない^{13, 14)}。一方、KRAS変異やBRAF 変異の有無に基づく術後補助化学療法の実施判断やレジメン選択の有用性については明確になっていない。大腸癌に対する補助化学療法前のRAS/BRAF 検査、ミスマッチ修復機能欠損 (MSI/MMR) 検査は保険適用となっている。

注1 shared decision making (共同意思決定) 医療者と患者が共同して、患者にとって最善の医療上の決定を下すに至るコミュニケーションのプロセスで、患者参加型医療の根幹をなす。従来のインフォームド・コンセントより、意思決定にあたり患者が主体的に関わり、患者の価値観をより重要視する。

2) 切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法

- 薬物療法を実施しない場合、切除不能と判断された進行・再発大腸癌の生存期間中央値 (MST: median survival time) は約8カ月と報告されている¹⁵⁾。最近の薬物療法の進歩によってMSTは30ヶ月を越えるまで延長してきた¹⁶⁻¹⁹⁾が、いまだ治癒を望むことは難しい状況である。
- 薬物療法の目標は腫瘍の進行を遅延させ、延命と症状コントロールを行うことであるが、薬物療法が奏効し、転移巣が治癒切除された場合には、治癒が得られる場合もある。
- PS 0~2 の患者を対象としたランダム化比較試験のメタアナリシスにおいて、薬物療法群は抗癌薬を用いない対症療法 (BSC) 群よりも有意に生存期間が延長することが示されている¹⁵⁾。

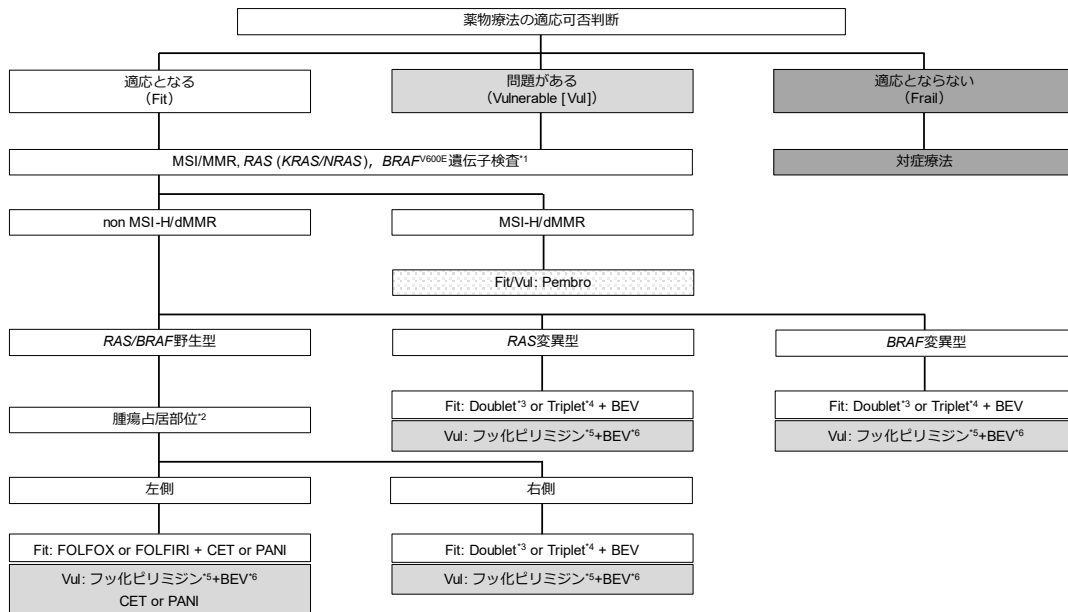
- 1 • 薬物療法を考慮する際には、最初にその適応可否について判断する。
 - 2 • 薬物療法の適応となる (fit) 患者とは、全身状態が良好で、かつ主要臓
 - 3 器機能が保たれ、重篤な併存疾患がなく、一次治療の OX, IRI や分子標的
 - 4 治療薬の併用療法に対する忍容性に問題はない、と判断される患者である
 - 5 (一次治療の方針を決定する際のプロセスを参照)。
 - 6 • 薬物療法の適応に問題がある (vulnerable) 患者とは、全身状態や、主要
 - 7 臓器機能、併存疾患などのため、一次治療の OX, IRI や分子標的治療薬の
 - 8 併用療法に対する忍容性に問題がある、と判断される患者である (一次治
 - 9 療の方針を決定する際のプロセスを参照)。
 - 10 • 薬物療法の適応とならない (frail) 患者とは、全身状態が不良、または
 - 11 主要臓器機能が保たれていない、重篤な併存疾患を有するなどのため、薬
 - 12 物療法の適応がないと判断される患者である (一次治療の方針を決定する
 - 13 際のプロセスを参照)。
- 14 • 薬物療法が適応可能と判断される患者に対しては、一次治療開始前に *RAS*
- 15 (*KRAS/NRAS*) 遺伝子検査, *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査, MSI/MMR 検査を実施する。ただ
- 16 し、術後再発例ですでにこれらの検査結果が判明している場合はその結果を診療に
- 17 用いる。
- 18 • CET, PANI は *RAS* (*KRAS/NRAS*) 遺伝子野生型の患者にのみ適応される。
- 19 • Pembro はミスマッチ修復機能欠損例 (High-frequency Microsatellite
- 20 instability [MSI-H]/Mismatch repair deficient [dMMR]), または腫瘍遺伝子変
- 21 異量が高い (Tumor mutation burden-High [TMB-H] 患者にのみ適応される。Nivo,
- 22 Ipi は MSI-H/dMMR の患者にのみ適応される。
- 23 • ENCO, BINI は *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性例の患者にのみ適応される。
- 24 • PER, TRA は HER2 陽性の患者にのみ適応される。
- 25 • ENTR, LARO は *NTRK* 融合遺伝子陽性の患者にのみ適応される。

27 適応の原則

- 28 (1) 病理組織診断にて結腸または直腸の腺癌であることが確認されている。
- 29 (2) 治癒切除不能と診断されている。
- 30 (3) 全身状態や、主要臓器機能、重篤な併存疾患の有無により薬物療法の適応がある (fit),
- 31 または薬物療法の適応の問題がある (vulnerable) と判断される (各薬剤の添付文書を
- 32 参照)。

一次治療の方針を決定する際のプロセス

推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である。推奨されるレジメンを含む選択可能なレジメンは、「臨床試験において有用性が示されており、かつ保険診療として国内で使用可能なレジメン」の項を参照



Pembro: pembrolizumab, BEV: bevacizumab, CET: cetuximab, PANI: panitumumab

*1: HER2 検査を合わせて実施することも考慮される (コメント⑤を参照)

*2: 腫瘍占居部位の左側とは下行結腸, S 状結腸, 直腸, 右側とは盲腸, 上行結腸, 横行結腸を指す

*3: Doublet: FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI

*4: Triplet: FOLFOXIRI

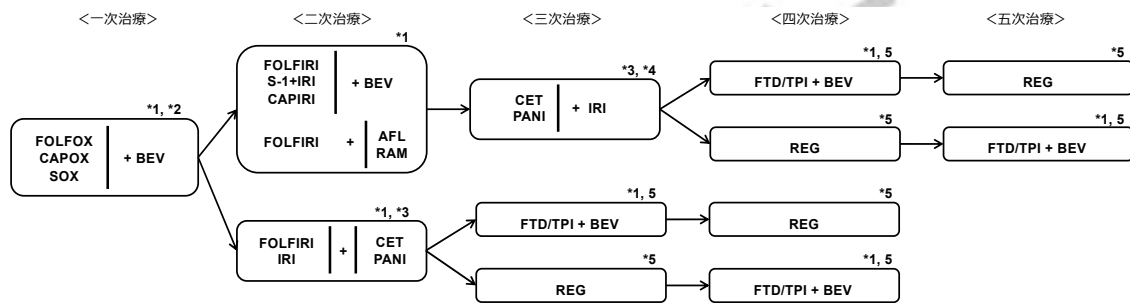
*5: フッ化ピリミジン: 5-FU+I-LV, UFT+LV, S-1, Cape

*6: BEV の併用が推奨されるが, 適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う

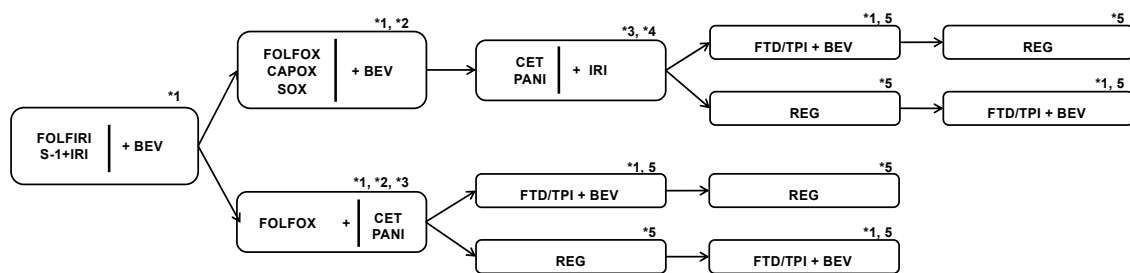
1

2

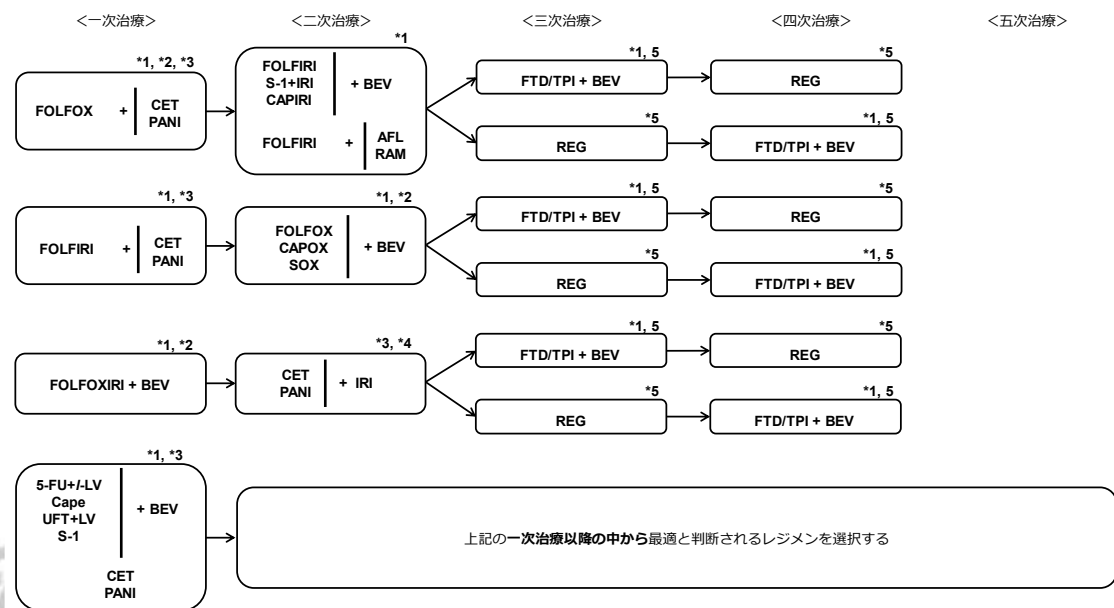
切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

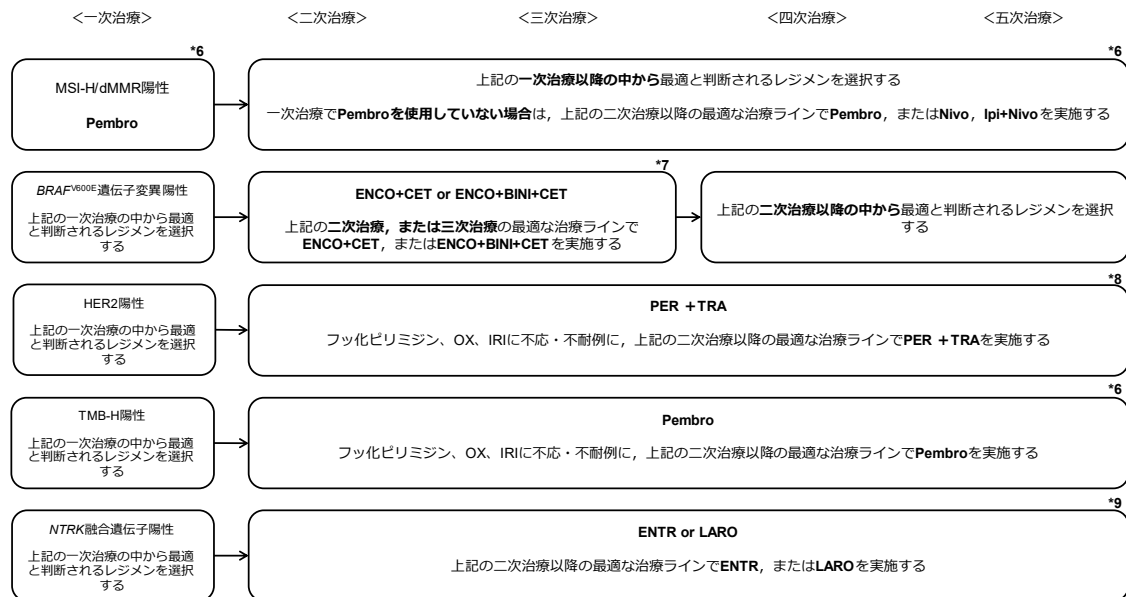


3



4





BEV: bevacizumab, RAM: ramucirumab, AFL aflibercept beta, CET: cetuximab, PANI: panitumumab, REG: regorafenib, FTD/TPI: trifluridine/tipiracil hydrochloride, Pembro: pembrolizumab, Nivo: nivolumab, Ipi: ipilimumab, ENCO: encorafenib, BINI: binimetinib, ENTR: entrectinib, LARO: larotrectinib, PER: pertuzumab, TRA: trastuzumab

*1: BEV, RAM, AFL, CET, PANI などの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う

*2: OX 併用療法を導入療法として開始後、維持療法への移行も考慮される (CQ25 を参照)

*3: CET, PANI は *RAS* (*KRAS/NRAS*) 野生型のみに適応 (コメント②を参照)

*4: IRI 不耐でなければ IRI を併用するのが望ましい

*5: FTD/TPI+BEV, REG については CQ22 を参照

*6: Pembro は MSI-H/dMMR 陽性例, または TMB-H 陽性例にのみ適応, Nivo, Ipi は MSI-H/dMMR 陽性例にのみ適応 (コメント③, ⑥, CQ23 を参照)

*7: ENCO, BINI は *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性例にのみ適応 (コメント④を参照)

*8: PER, TRA は HER2 陽性例にのみ適応 (コメント⑤を参照)

*9: ENTR, LARO は *NTRK* 融合遺伝子陽性例にのみ適応 (コメント⑦を参照)

臨床試験において有用性が示されており, かつ保険診療として国内で使用可能なレジメン

【一次治療】(CQ25 を参照)

・ FOLFOX^{20, 21, 22} + BEV^{16, 17, 23})

・ CAPOX²⁴ + BEV²³)

- 1 • SOX+BEV¹⁶⁾
- 2 • FOLFIRI^{22, 25)} +BEV¹⁷⁾
- 3 • S-1+IRI+BEV²⁶⁾
- 4 • FOLFOX+CET/PANI^{19, 27, 28)} (コメント②を参照)
- 5 • FOLFIRI+CET/PANI^{29, 30)} (コメント②を参照)
- 6 • FOLFOXIRI³¹⁾ +BEV^{18, 32, 33)}
- 7 • Infusional 5-FU+I-LV^{34, 35)} +BEV^{36, 37)}
- 8 • Cape^{38, 39)} +BEV⁴⁰⁾
- 9 • UFT+LV^{41, 42, 43)} +BEV⁴⁴⁾
- 10 • S-1+BEV⁴⁵⁾
- 11 • CET/PANI^{46, 47, 48)}
- 12 • Pembro (コメント③, CQ23 を参照) ⁴⁹⁾
- 13
- 14 【二次治療】
- 15 (a) OXを含むレジメンに不応・不耐となった場合
- 16 • FOLFIRI²²⁾ +BEV^{50, 51)}
- 17 • CAPIRI+BEV⁵²⁾
- 18 • FOLFIRI+RAM^{53, 54)}
- 19 • FOLFIRI+AFL⁵⁵⁾
- 20 • S-1+IRI⁵⁶⁾ +BEV
- 21 • IRI⁵⁷⁾ +BEV⁵⁸⁾
- 22 • FOLFIRI+CET/PANI^{59, 60)}
- 23 • CET/PANI+IRI^{61, 62)}
- 24 • Pembro^{63, 64)} (コメント③, CQ23 を参照)
- 25 • Nivo⁶⁵⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 26 • Ipi+Nivo⁶⁶⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 27 • ENCO+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 28 • ENCO+BINI+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 29 • ENTR⁶⁸⁾ (コメント⑦を参照)
- 30 • LARO⁶⁹⁾ (コメント⑦を参照)
- 31 (b) IRIを含むレジメンに不応・不耐となった場合
- 32 • FOLFOX⁷⁰⁾ +BEV^{50, 71)}
- 33 • CAPOX⁷²⁾ +BEV⁵⁰⁾
- 34 • SOX+BEV
- 35 • FOLFOX+CET/PANI
- 36 • Pembro^{63, 64)} (コメント③, CQ23 を参照)

- 1 • Nivo⁶⁵⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 2 • Ipi+Nivo⁶⁶⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 3 • ENCO+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 4 • ENCO+BINI+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 5 • ENTR⁶⁸⁾ (コメント⑦を参照)
- 6 • LARO⁶⁹⁾ (コメント⑦を参照)
- 7 (c) OX, IRI の両方を含むレジメンに不応・不耐となった場合
- 8 • CET/PANI⁷³⁻⁷⁷⁾ + IRI^{78, 79)} (CQ24 を参照)
- 9 • FTD/TPI + BEV^{注1 80-83)} (CQ24 を参照)
- 10 • FTD/TPI^{84, 85)} (CQ24 を参照)
- 11 • REG⁸⁶⁾
- 12 • Pembro^{63, 64)} (コメント③, ⑥, CQ23 を参照)
- 13 • Nivo⁶⁵⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 14 • Ipi+Nivo⁶⁶⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 15 • ENCO+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 16 • ENCO+BINI+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 17 • PER+TRA^{注2 87, 88)} (コメント⑤を参照)
- 18 • ENTR⁶⁸⁾ (コメント⑦を参照)
- 19 • LARO⁶⁹⁾ (コメント⑦を参照)

20

21 【三次治療以降】

- 22 • CET/PANI⁷³⁻⁷⁷⁾ + IRI^{78, 79)} (CQ24 を参照)
- 23 • FTD/TPI + BEV^{注1 80-83)} (CQ24 を参照)
- 24 • FTD/TPI^{84, 85)} (CQ24 を参照)
- 25 • REG⁸⁶⁾
- 26 • Pembro^{63, 64)} (コメント③, ⑥, CQ23 を参照)
- 27 • Nivo⁶⁵⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 28 • Ipi+Nivo⁶⁶⁾ (コメント③, CQ23 を参照)
- 29 • ENCO+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 30 • ENCO+BINI+CET⁶⁷⁾ (コメント④を参照)
- 31 • PER+TRA^{注2 87, 88)} (コメント⑤を参照)
- 32 • ENTR⁶⁸⁾ (コメント⑦を参照)
- 33 • LARO⁶⁹⁾ (コメント⑦を参照)

34

35 注1 FTD/TPI + BEV

36 FTD/TPI 35mg/m²/回 1日2回内服 5日内服2日休薬を2回繰り返す, その後2週休薬 4

週毎に繰り返す； BEV 5mg/kg 静注 2 週毎に繰り返す。

注 2 PER+TRA

PER 初回 840mg/body 静注，2 回目以降 420mg/body 静注； TRA 初回 8mg/kg 静注，2 回目以降 6mg/kg 静注 3 週毎に繰り返す。

または，PER・TRA・ボルヒアルロトニダーゼ アルファ配合剤を初回各々 1200mg・600mg・30000U/body 皮下注，2 回目以降各々 600mg・600mg・20000U/body 皮下注 3 週毎に繰り返す。

コメント

① 治療実施上の注意点

- 全身状態が不良，または主要臓器機能が保たれていない，重篤な併存疾患を有する (frail) 患者は原則的には薬物療法の適応はない。これらの要因により，標準治療を受けることは難しいが，何らかの薬物療法を受けることはできる (vulnerable) と判断される場合には，一次治療としてフツ化ピリミジン+BEV 併用療法，またはフツ化ピリミジン単独療法，抗 EGFR 抗体薬単独療法が考慮される。ただし，MSI-H/dMMR の患者にはリスクベネフィットの観点から Pembro が考慮される（一次治療の方針を決定する際のプロセスを参照）。
- 治療前には，PS，バイタルサイン，体重，自覚症状などの身体所見，血液検査結果，尿検査所見などを確認し，投与不可と判断される異常を認めた場合は治療の延期を考慮する。
- 治療継続時には，前項のほか，前回投与時後の治療関連有害事象などを検討して薬物療法継続の可否を判断し，また適宜減量などを考慮する。
- 治療コースを繰り返す場合には，蓄積性の有害事象（末梢神経障害，食欲不振，倦怠感，下痢，皮膚障害，味覚障害など）に注意する。必要であれば前治療，あるいは原因となる薬を休止して回復を待つ。
- 有害事象の評価には有害事象共通用語規準 (CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events]；http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210305_v24.0.pdf) を用いることが望ましい。
- 治療効果は，CT，MRI などの適切な画像診断を用いて判定する。腫瘍縮小効果の判定には，RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors；http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf) ガイドラインを用いることが望ましい。
- RECIST もしくは臨床的に治療効果が認められなくなった場合 (不応)，有害事象により治療継続が困難と判断される場合 (不耐)，患者の拒否などの場合には，治療を中止し，可能であれば次治療への移行を検討する。

② *RAS* (*KRAS/NRAS*) 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約 50%に認められ、これらの変異を有する患者に対して抗 EGFR 抗体薬 (CET, PANI) の効果が期待できないことが報告されている。さらに最近では、原発巣占居部位が左側 (下行結腸, S 状結腸, 直腸) の患者に対しては一次治療における抗 EGFR 抗体薬の効果が高いが、右側 (盲腸, 上行結腸, 横行結腸) の患者に対する効果は乏しいことが報告されている^{19,89)}。したがって、薬物療法の実施が可能な患者においては、一次治療前に *RAS* (*KRAS/NRAS*) 遺伝子検査を行うことが推奨される。

③ DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損 (MSI-H/dMMR) は、切除不能大腸癌の約 4%に認められる⁹⁰⁾。切除不能大腸癌一次治療における Pembro の有効性と安全性は、ランダム化第 III 相臨床試験である KEYNOTE-177 試験で検証され⁴⁹⁾、フッ化ピリミジン系薬剤と OX または IRI による前治療歴がある症例に対する Pembro, Nivo/Ipi+Nivo の有効性と安全性は各々非ランダム化第 II 相臨床試験である KEYNOTE-164, Checkmate-142 試験で評価された⁶⁴⁻⁶⁶⁾。

したがって薬物療法の適応に問題のない患者においては、一次治療前に MMR 機能欠損検査を行うことが推奨される (CQ23 を参照)。

④ 本邦において、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約 5%に認められ、これらの変異を有する患者は薬物療法の効果が乏しく予後が極めて不良である⁹¹⁻⁹³⁾。

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の切除不能大腸癌二次治療例および三次治療例における ENCO+CET, ENCO+BINI+CET の有効性と安全性は、ランダム化第 III 相臨床試験である BEACON 試験で検証された⁶⁷⁾。

したがって薬物療法の適応に問題のない患者においては、一次治療前に *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査を行うことが推奨される。また、*BRAF*^{V600E} 遺伝子検査はリンチ症候群の補助診断としても有用であり、MMR 機能欠損を有しリンチ症候群が疑われる患者に対して同検査を行うことが推奨される。なお *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査の基本的要件については JSMO 大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第 5 版を参照。

⑤ HER2 陽性大腸癌は切除不能大腸癌患者の 2-3%に認められ、抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しい可能性が報告されている⁹⁴⁻⁹⁶⁾。

HER2 陽性の切除不能大腸癌既治療例に対する PER+TRA の有効性と安全性は非ランダム化第 II 相臨床試験である TRIUMPH 試験で評価された⁸⁶⁾。本試験ではフッ化ピリミジン, OX, IRI および抗 EGFR 抗体薬に不応・不耐となった *RAS* 遺伝子野生型かつ HER2 陽性の患者が対象となっており、それ以外の患者に対する有効性, 安全性は確認されていない。しかし、前述した通り HER2 陽性大腸癌では抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しいことが報告されていることから、抗 EGFR 抗体薬の治療歴がない患者に対しても PER+TRA 療法は推奨される。

HER2 検査は治療開始前の適切なタイミングで実施することが推奨されるが、複数回の薄切による腫瘍検体の損失や検査担当者の負担を考慮し、一次治療開始前に MMR 機能欠

1 損検査や *RAS/BRAF* 遺伝子検査と合わせて実施することも妥当と考える。また、HER2 検
2 査のコンパニオン診断として「ベンタナ *ultraView* パスウェーHER2 (4B5)」(IHC) お
3 よび「パスビジョン HER-2 DNA プローブキット」(FISH), 「Guadant360® CDx がん遺伝
4 子パネル」が使用可能であるが, 包括的がんゲノムプロファイル検査にて HER2 増幅が
5 認められた場合も, エキスパートパネルが HER2 陽性と判断し PER+TRA を提案すること
6 は妥当と考える。

- 7 ⑥ 大腸癌における TMB-H の多くはミスマッチ修復機能欠損を有しており, non MSI-H かつ
8 TMB-H は約 6%と推定される⁹⁷⁾。

9 標準治療に不応・不耐な TMB-H の固形癌に対する Pembro の有効性と安全性は, 非ラン
10 ダム化第 II 相臨床試験である KEYNOTE-158 試験で評価された⁹⁸⁾。本試験には大腸癌が
11 含まれておらず, TMB-H かつ non MSI-H の大腸癌に対する Pembro の有効性は明らかで
12 はないが, 標準治療に不応・不耐となった状況において TMB-H を有する場合には, Pembro
13 を治療選択肢として考慮することは妥当と考える (CQ23 を参照)。

- 14 ⑦ *NTRK* 融合遺伝子は切除不能大腸癌患者の 0.21% (95%信頼区間 0.16-0.28) に認められ
15 ⁹⁹⁾, これらの変異を有する患者は予後不良な可能性が報告されている¹⁰⁰⁾。

16 *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を含む大腸癌に対する ENTR, LARO の有効性と安全性は,
17 各々進行中の 3 つの国際共同第 I/II 相試験のデータセットを用いて評価された^{68, 69)}。
18 本邦では *NTRK* 融合遺伝子のコンパニオン診断として FoundationOne® CDx が保険償還さ
19 れている。

文献

- 1) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351
- 2) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-1471
- 3) Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al: Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2231-2240
- 4) Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al: S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial) . *Ann Oncol* 2014; 25: 1743-1749
- 5) Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, et al: Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910) : an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 47-56
- 6) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al: Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177-1188
- 7) Yoshino T, Yamanaka T, Kotaka M, et al: Efficacy of 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer (CC) : Results from phase III ACHIEVE trial as part of the International Duration Evaluation of Adjuvant therapy (IDEA) Collaboration. *An Oncol* 2017; 28: mdx440.017
- 8) Kotaka M, Yamanaka T, Yoshino T, et al: Safety data from the phase III Japanese ACHIEVE trial: part of an international, prospective, planned pooled analysis of six phase III trials comparing 3 versus 6 months of oxaliplatin- based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *ESMO Open* 2018; 3: e000354
- 9) Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, et al; SACURA Study Group. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. *Eur J Cancer*. 2018; 96: 54-63
- A1) Sadajoro S, Sakamoto K, Tsuchiya T, et al. Prospective observational study of the efficacy of oral uracil and tegafur plus leucovorin for stage II colon cancer with risk factors for recurrence using propensity score matching (JFMC46-1201). *BMC Cancer* 2022; 22: 170
- 10) Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, et al: Adjuvant oral uracil-tegafur with leucovorin for colorectal cancer liver metastases: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016; 11: e0162400
- A2) Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. 2021; 39: 3789-

- 3799.
- 11) Formica V, Sera F, Cremolini C, et al: KRAS and BRAF Mutations in Stage II/III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2021; djab190. doi: 10.1093/jnci/djab190
- 12) Böckelman , Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015; 54: 5-16
- 13) 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
- 14) Cohen R, Taieb J, Fiskum J, et al: Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol* 2021; 39: 642-651
- 15) Simmonds PC. Colorectal Cancer Collaborative Group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 531-535
- 16) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1278-1286
- 17) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H et al: Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016; 27: 1539-1546
- 18) Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618
- 19) Watanabe J, Muro K, Shitara K et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2023; 329 (15): 1271-1282.
- 20) de Gramont A, Figier A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947
- 21) Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30

- 22) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237
- 23) Saltz LB, Clarke S, Díaz-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
- 24) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-2012
- 25) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047
- 26) Yamada Y, Denda T, Gamoh M, et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2018;29:624-631.
- 27) 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
- 28) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705
- 29) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417
- 30) Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al: First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 65-72
- 31) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al: Gruppo Oncologico Nord Ovest: 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

- 32) Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 497-507.
- 33) Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020: JCO2001225.
- 34) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1559-1565
- 35) de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-815
- 36) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al: Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508
- 37) Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al: Phase II, randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65
- 38) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-2292
- 39) Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al: Xeloda Colorectal Cancer Study Group: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-4106
- 40) Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ, et al: Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191-3198
- 41) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al: Comparison of the efficacy, toxicity, and

- pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3466-3474
- 42) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605-3616
- 43) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3617-3627
- 44) Nishina T, Moriwaki T, Shimada M, et al. Uracil-Tegafur and Oral Leucovorin Combined With Bevacizumab in Elderly Patients (Aged ≥ 75 Years) With Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter, Phase II Trial (Joint Study of Bevacizumab, Oral Leucovorin, and Uracil-Tegafur in Elderly Patients [J-BLUE] Study). *Clin Colorectal Cancer*. 2016; 15: 236-42.
- 45) Yoshida M, Muro K, Tsuji A, et al. Combination chemotherapy with bevacizumab and S-1 for elderly patients with metastatic colorectal cancer (BASIC trial). *Eur J Cancer*. 2015 May;51(8):935-41.
- 46) Pierantonio F, Cremolini C, Aprile G, et al: Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients With Advanced RAS and BRAF Wild-Type Colorectal Cancer: Challenging Drug Label to Light Up New Hope. *Onoclogist* 2015; 20: 1261-1265
- 47) Sastre J, Massuti B, Pulido G, et al: First-line singl-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours *Eur J Cancer* 2015; 51: 1371-1380
- 48) Terazawa T, Kato T, Goto M et al. Phase II Study of Panitumumab Monotherapy in Chemotherapy-Naïve Frail or Elderly Patients with Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer: OGSF 1602. *Oncologist* 2021; 26: 17-e47.
- 49) André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207-2218.
- 50) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37
- 51) Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line

- 1 bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE
2 study. *Ann Oncol*. 2015; 26: 1427-1433.
- 3 52) Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan)
4 versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or
5 without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer
6 (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial.
7 *Lancet Oncol* 2018; 19: 660-671.
- 8 53) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al: Ramucirumab versus placebo in
9 combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal
10 carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab,
11 oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind,
12 multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508
- 13 54) Yasui H, Okita Y, Nakamura M et al. Ramucirumab plus FOLFIRI as second-line
14 treatment for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer
15 previously treated with anti-EGFR antibody: JACCRO CC-16. *ESMO Open* 2023; 8
16 (5): 101636.
- 17 55) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to
18 fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III
19 randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously
20 treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3499-3506
- 21 56) Muro K, Boku N, Shimada Y, et al: Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil
22 and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for
23 metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study
24 (FIRIS study). *Lancet Oncol* 2010; 11: 853-860
- 25 57) Rougier P, Van Custem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus
26 fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients
27 with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998; 352: 1407-1412
- 28 58) Kuramochi H, Ando M, Itabashi M, et al. Phase II study of bevacizumab and
29 irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal
30 cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab.
31 *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 79: 579-585.
- 32 59) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al: Randomized phase III study of
33 panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared
34 with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic
35 colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-4713.
- 36 60) Shitara K, Yonesaka K, Denda T, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either

panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. Cancer Sci. 2016; 107: 1843-1850

61) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319

62) 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.

63) 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.

64) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 2020; 38: 11-19.

65) Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017; 18: 1182-1191

66) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 773-779.

67) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 1632-1643.

68) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020; 21: 271-282.

69) Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020; 21: 531-540.

70) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-2069

71) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with

- oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–1544
- 72) Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al: Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1720–1726
- 73) Jonker DJ, O' Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) Price TJ, Peeters M, Ruff P et al. ASPECCT: panitumumab versus cetuximab for colorectal cancer--authors' reply. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): e303.
- 78) 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
- 79) Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N et al. Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer* 2020; 135: 11–21.
- 80) Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388 (18): 1657–1667.
- 81) Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1172–1181.

- 82) Yoshida Y, Yamada T, Kamiyama H et al. Combination of TAS-102 and bevacizumab as third-line treatment for metastatic colorectal cancer: TAS-CC3 study. *Int J Clin Oncol* 2020.
- 83) Takahashi T, Yamazaki K, Oki E et al. Phase II study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: JFMC51-1702-C7. *ESMO Open* 2021; 6: 100093.
- 84) Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 993-1001
- 85) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-1919
- 86) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: CORRECT Study Group: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312
- 87) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nature medicine* 2021; 27 (11): 1899-1903.
- 88) Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019; 20 (4): 518-530.
- 89) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017; 28: 1713-1729.
- 90) Akagi K, Oki E, Taniguchi H et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 2021.
- 91) 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
- 92) Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104:

- 856-862.
- 93) Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 258.
- 94) Richman SD, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol* 2016; 238: 562-570
- 95) Ingold Heppner B, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 1977-1984
- 96) Sartore-Bianchi A, 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
- 97) Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020; 31: 861-872.
- 98) Marabelle A, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(10): 1353-1365
- 99) Yoshino T, et al. Genomic immunotherapy (IO) biomarkers detected on comprehensive genomic profiling (CGP) of tissue and circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 2021 39:15_suppl: 2541
- 100) Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.

6 放射線療法

- 放射線療法には、直腸癌の術後の再発抑制や術前の腫瘍量減量、肛門温存を目的とした補助放射線療法と切除不能進行再発大腸癌の症状緩和や延命を目的とした緩和的放射線療法がある。

1) 補助放射線療法

- 補助放射線療法には、術前照射、術中照射、術後照射がある。
- 補助放射線療法の目的は直腸癌の局所制御率の向上である。術前照射では、さらに肛門括約筋温存率と切除率の向上が得られることが示唆されている。しかし、生存率の改善に関しては、現時点で補助放射線療法の目的とするだけのエビデンスは存在しない。
- 術前照射は「cT3 以深またはcN 陽性」、術後照射は「pT3 以深またはpN 陽性、外科剥離面陽性 (RM1) または外科剥離面への癌浸潤の有無が不明 (RMX)」、術中照射は「外科剥離面陽性 (RM1) または外科剥離面への癌浸潤の有無が不明 (RMX)」を対象とする。
- 照射方法により外部照射と術中照射に分けられる。

コメント

1 術前照射 (CQ 11)

- 術前照射の利点は、手術時の播種の予防、腫瘍への血流が保たれていて腫瘍細胞に放射線感受性細胞の割合が多いこと、小腸が骨盤腔内に固定していないため消化管への障害が少ないこと、腫瘍縮小によるR0切除率の向上、肛門括約筋温存が期待できることである¹⁾。術前照射の欠点は、早期症例への過剰治療の危険性があること、術後合併症の増加の危険性があることである。
- 術前照射（化学療法なし）に関する12 件のランダム化比較試験が報告され²⁾、このうち5件では術前照射が手術単独に比べ局所制御率が有意に良好であった。ただし、生存率の向上を認めたのは1 件のみであった³⁾。また、2つのメタアナリシスでは、手術単独に比し、術前照射併用にて局所制御率の向上を認め、30Gy以上の群では生存率の改善を認めた。しかし、生存率の改善に関しては議論の余地がある^{4,5)}。
- 1回線量5Gyによる短期照射の試験が欧州を中心に行われた^{3,6)}。放射線の晩期障害は1回線量の大きさに影響を受けることから、肛門機能、腸管障害などを含めた晩期障害を長期的に経過観察していく必要がある。TMEに短期照射を加える意義について、術前照射（25Gy/5 回）+TMEとTME 単独を比較したDutch CKV0 95-04 試験では、5年および10年局所制御率は併用群で有意に良好であったが、5年および10年生存率は両群で差はなかった⁶⁻⁸⁾。また、手術単独群に比し、術前照射併用群では、性機能低下、腸管障害の頻度が高かった^{9,10)}。
- 術前照射の原発巣に対する縮小効果により括約筋温存が可能になることがある。術前

照射の目的が括約筋温存である場合、腫瘍縮小のための適切な期間（放射線治療終了後6～8週）において手術を行うことが望ましい¹¹⁾。

(5) 術前照射に化学療法併用が有用かどうかを比較するランダム化比較試験が欧州などで4つ施行され、術前化学放射線療法は、術前放射線療法単独に比し、急性期有害事象の頻度が有意に高いものの、pCR 割合が有意に高い結果であった。局所再発率は短期照射の試験を除いた2つの試験において術前化学放射線療法群で有意に低い結果であり、括約筋温存、生存率に関しては両群に差を認めなかった¹²⁻¹⁵⁾。併用化学療法としての5-FU とCapecitabine のランダム化比較試験で、両者の有効性と安全性は同等であることが示された^{16, 17)}。また、フッ化ピリミジンに対するOX の上乗せ効果を検討したランダム化比較試験のうち3つの試験ではOX は有害事象を増加させるがpCR 割合、局所制御率、生存率に対する効果は示されず^{16, 18-20)}、1つの試験では有害事象に差はなく、pCR 割合、無病生存率を有意に上昇させた²¹⁾。NCCN ガイドラインでは併用化学療法として、5-FUまたはCape 単剤を推奨している。

(6) 術前化学放射線療法（chemoradiotherapy: CRT）にかわる治療戦略として全身薬物療法を術前治療に組み込んだTotal Neoadjuvant Therapy (TNT)の開発が行われ、複数の第III相試験の結果が報告された。しかし、至適治療レジメンは確立されておらず、本邦における前向き試験の報告も乏しいため、安全性や有効性に関する今後の検証は必要である。(CQ 12)

(7) 術前治療後に臨床的完全奏効（cCR）が達成された場合に手術を行わずに待機的な治療を行う非手術的管理（Non-Operative Management; NOM, 積極的経過観察, Watch and Wait 療法）については、現時点では推奨されない。(CQ 13)

2 術後照射

(1) 術後照射の利点は、pT3以深または pN陽性などの局所再発の高リスク群を選択して照射することができることである。術後照射の欠点は、術中の腫瘍細胞の散布を防止できないこと、骨盤底に癒着した小腸に照射され消化管の有害事象の頻度が高くなることである。また、術後は局所の血流は少なくなり、放射線感受性は低くなることである。

(2) 術後照射は術後 6～8 週までに開始することが望ましい。

(3) 術後照射により局所再発は減少するが、生存率の改善をもたらさないことが報告された²²⁾。また、化学療法との併用では局所再発率は低下するものの急性期有害事象が増加し、GITSG23)および Mayo/NCCTG79-47-51 試験²⁴⁾は、Grade 3 以上の有害事象が25～50%に発生した。

(4) 術前化学放射線療法と術後化学放射線療法を比較するランダム化比較試験では、5 年生存率に差はなかったが、術前照射群で局所再発率が有意に低く、Grade 3 以上の有害事象の頻度も有意に低かった。登録時に（腹会陰式）直腸切断術が必要と判断された症例のうち、括約筋温存が可能であった割合は術前照射群で有意に高かった²⁵⁾。したがって、

NCCN ガイドラインをはじめとする欧米のガイドラインでは術前化学放射線療法を推奨している。

(5) 補助放射線療法または化学放射線療法による腸管障害の症状として、頻便、便意切迫、排便困難感、便失禁、肛門の感覚異常などがある^{26, 27)}。

3 術中照射

局所再発の原因となる不十分な外科剥離面 (RM) , 側方リンパ節などに対して腸管などの周囲正常組織を避けて重点的に腫瘍床に高線量を照射できる。

4 照射法

a. 外部照射法

適応の原則は骨盤内に放射線治療歴がないことである。

〔治療計画〕

- ・ 標的体積には原発巣と転移リンパ節 (術後は腫瘍床) に所属リンパ節領域を含めることが一般的である。所属リンパ節領域として、直腸間膜 (直腸傍リンパ節含む) , 内腸骨リンパ節領域, 閉鎖リンパ節領域, 仙骨前リンパ節領域とし、腹側の臓器 (膀胱, 前立腺, 子宮, 陰) に浸潤する場合には外腸骨リンパ節領域も含めることがある。肛門管腺癌または、肛門管に腫瘍が及ぶ直腸癌において、鼠径リンパ節を含めた照射野設定の妥当性は示されていない。
- ・ 腹臥位での治療体位やベリーボードの使用を考慮するなどして、小腸を可及的に照射体積から避けるように努める。
- ・ 小腸・膀胱の有害事象の発生を回避する観点から3 門照射 (後方および両側方) または4 門照射 (前後および両側方) が推奨される。
- ・ 少なくとも6 MV 以上のX 線発生装置で治療することが望ましい。また、側方からの照射は10 MV 以上での治療が推奨される。
- ・ 術前化学放射線療法における強度変調放射線治療の有用性は認められていない²⁸⁾。

〔線量と分割法〕

- ・ 1回1.8~2.0 Gy, 週5 回の通常分割照射法が一般的である。
- ・ 総線量は、術前照射の場合40~50.4 Gy/20~28 回, 術後照射の場合50~50.4Gy/25~28 回が一般的である。
- ・ 切除不能な肉眼的病変が残存し、小腸などが照射体積内に含まれない場合には55~60 Gy 程度まで線量を増加することを考慮する。

〔併用療法〕

- ・ 術前照射, 術後照射とも、化学療法との同時併用が標準的であり、併用化学療法は5-FU^{注1}またはCape^{注2}が標準である^{16, 17, 29-31)}。

b. 術中照射法

外科剥離面が陽性または剥離面に腫瘍が近接する場合に局所制御の向上を目的とする。

〔治療方法〕

- ・ 照射範囲は断端面，近接部位に対して設定する。
- ・ 電子線照射を施行することが多いが，高線量率小線源を用いることもある^{32, 33)}。
- ・ 使用する電子線のエネルギーは腫瘍の深さに応じておおむね9～15 MeV などを選択する。

〔線量〕

- ・ 外科剥離面が近接または顕微鏡的に陽性の場合は10～15 Gy，肉眼的に陽性の場合は15～20 Gy 照射する。

注1 5-FU 225 mg/m²/日 持続静注 週5 日または7 日（放射線治療期間中）

注2 Cape 825 mg/m²/回 1 日2 回内服 週5 日または7 日（放射線治療期間中）

2) 緩和的放射線療法

a. 骨盤内病変 (CQ 26)

- ・ 骨盤内腫瘍による疼痛，出血，便通障害などの症状緩和を目的とする。

〔線量と分割法〕

- ・ 1 回1.8～2.0 Gy，総線量45～50 Gy 照射する。
- ・ 全身状態，症状の程度によっては1回線量を多くして短期間で照射を終了することもある。

b. 骨盤外病変

(1) 骨転移

- ・ 疼痛の軽減，病的骨折の予防，脊髓麻痺の予防と治療を目的とする。

〔線量と分割法〕

- ・ 通常照射では30 Gy/10 回，20 Gy/5 回，8 Gy/1回などの線量分割を用いることが多く，単回照射と分割照射で疼痛の奏効率や消失率に差はないが，単回照射の方が疼痛再燃時の再照射率が高い傾向にある³⁴⁾。定位放射線治療では，35 Gy/5回，24 Gy/2回などの線量分割が用いられる。

(2) 肝転移

〔線量と分割法〕

- ・ 体幹部定位放射線治療では様々な線量分割が用いられるが，40～60 Gy/5 回を適用することが多い。

(3) 肺転移

〔線量と分割法〕

- ・ I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療で用いられる線量分割を適用することが多く，末梢性の病変では40～55 Gy/3-5 回，中枢性の病変では，60 Gy/8 回や75 Gy/25 回などの線量分割が主に用いられる。

・肺転移による出血や気管支狭窄などの症状に対して、症状緩和を目的とした放射線治療は検討される。20～24 Gy/4～5 回，30 Gy/10 回，40～50 Gy/20～25 回などの線量分割を用いることが多く，全身状態や予後を考慮して選択する。

(4) 脳転移

・4. 血行性転移の項を参照（各論-21ページ）。

〔線量と分割法〕

・全脳照射では 30 Gy/10 回が標準的であるが，全身状態や予後に応じて線量分割や総線量を決定する。

・定位放射線治療は，脳転移の腫瘍径に応じ，線量分割を検討する。小さな脳転移には，標的体積辺縁で 18～25 Gy/1 回とし，3 cmを超え 4～5 cm程度までの脳転移に対しては，分割定位放射線治療の適応となり，27～35 Gy/3～5 回が用いられることが多い²³⁾。

コメント

1 骨盤内病変

・疼痛，出血などの自覚症状，QOL の改善を目的とした放射線治療は有効である。

・遠隔転移を有さない切除不能直腸癌局所再発において，縮小してもR0切除が不可能な場合には，根治的放射線治療が行われることがある。（CQ15）

・45 Gy 以上照射された群での症状緩和率は疼痛89%，出血79%，神経性症状52%，腫瘍の圧排による症状71%，滲出液50%，泌尿器科的症状22%，その他の症状42%であった³⁵⁾。

・症状緩和持続期間は3～10 カ月である。

2 骨盤外病変

・肝転移や肺転移，脳転移に対する定位放射線治療は，腫瘍縮小や消失，またはそれによる生存効果の改善を期待して行う。

(1) 骨転移

・血行性転移の項を参照

(2) 肝転移

・血行性転移の項を参照

・5 cm以内，肺転移個数が3個以内の場合に，体幹部定位放射線治療の適応を考慮する。

(3) 肺転移

・血行性転移の項を参照（26 ページ）。

・5cm以内，肺転移個数が3個以内の場合に，体幹部定位放射線治療の適応を考慮する。

(4) 脳転移

・血行性転移の項を参照

(5) その他の部位

・頸部リンパ節，傍大動脈リンパ節，鼠径リンパ節，縦隔・肺門リンパ節などのリンパ

節転移に対する症状緩和を目的とした放射線治療が考慮されることがある。

文献

1. Skibber JM, Hoff PM, Minsky BD, et al: Cancer of the rectum. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) . Cancer: principles and practice of oncology (6th ed) . Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins 2001; 1271- 1318
2. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al: JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol 2020; 31: 861-872
3. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336: 980-987
4. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. J Am Med Assoc 2000; 284: 1008-1015
5. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 22 randomised trials involving 8507 patients. Lancet 2001; 358: 1291-1304
6. 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
7. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Dutch Colorectal Cancer Group: 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
8. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group: 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
9. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al: Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23: 1847-1858
10. 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]
11. 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: 2396-2402
12. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: EORTC Radiotherapy Group Trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl

- 1 J Med 2006; 355: 1114–1123
- 2 13. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with
3 or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers:
4 results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006; 24: 4620–4625
- 5 14. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al: Long-term results
6 of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with
7 preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.
8 Br J Surg 2006; 93: 1215–1223
- 9 15. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al: Randomized trial of short-
10 course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of
11 local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation
12 Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol 2012; 30: 3827–3833
- 13 16. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al: Chemoradiotherapy with capecitabine
14 versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised,
15 multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 579–588
- 16 17. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al: Neoadjuvant 5-FU or
17 capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer
18 patients: A phase III randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2015;
19 107: djv248
- 20 18. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al: Primary tumor response to
21 preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced
22 rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial.
23 J Clin Oncol 2011; 29: 2773–2780
- 24 19. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Comparison of two
25 neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer:
26 results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol 2010;
27 28: 1638–1644
- 28 20. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Clinical outcome of the
29 ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. J Clin Oncol
30 2012; 30: 4558–4565
- 31 21. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group:
32 Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and
33 postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German
34 CAO/ARO/AIO-04 study) : final results of the multicentre, open-label,
35 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 979–989
- 36 22. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al: Randomized trial of
37 postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for
38 carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
39 protocol R-02. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 388–396
- 40 23. Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ, et al: Survival after postoperative
41 combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 315:1294–1295, 1986.
- 42 24. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al: Effective surgical adjuvant
43 therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324:709–715, 1991.
- 44 25. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study
45 Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal

- cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
26. Gervaz PA, Wexner SD, Pemberton JH: Pelvic radiation and anorectal function: introducing the concept of sphincter- preserving radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 387-394
27. Temple LK, Wong WD, Minsky B: The impact of radiation on functional outcomes in patients with rectal cancer and sphincter preservation. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 469-477
28. Hong TS, Moughan J, Garofalo MC, et al: NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0822: A phase 2 study of preoperative chemoradiation therapy using intensity modulated radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 29-36
29. National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450
30. 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
31. 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
32. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, et al: The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 194-200
33. Strassmann G, Walter S, Kolotas C, et al: Reconstruction and navigation system for intraoperative brachytherapy using the flab technique for colorectal tumor bed irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1323-1329
34. Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126(3):547-557
35. Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, et al: Treatment of locally recurrent rectal carcinoma—results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 427-435

7 緩和医療・ケア

- ・緩和医療・ケアとは、患者のQOL の維持，向上を目的としたケアの総称である。
- ・ 緩和医療・ケアは，がんの診断がついた時点から終末期までを包括する医療であり，病期や症状により，実施すべき内容が異なる。
- ・ がん治療は症状緩和が図られた状態で行うことが原則であり¹⁾，外科治療や薬物療法の当初から緩和医療を導入するのが望ましい。
- ・ 大腸癌終末期におけるQOL 向上のための緩和医療には以下のものが含まれる。
 - (1) 疼痛緩和
 - (2) 外科治療
 - (3) 薬物療法
 - (4) 放射線療法
 - (5) 精神症状に対するカウンセリング

コメント

- 1 疼痛緩和のための薬物療法は，WHOがん疼痛ガイドライン²⁾ および日本緩和医療学会の『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン』³⁾ に基づいて行うことが望ましい。
- 2 骨盤内再発における癌性疼痛（臀部痛など）には神経ブロック⁴⁾ が有効なことがある。
- 3 骨盤内再発や骨転移などによる疼痛には放射線照射⁵⁻⁷⁾ が有効なことがある（各論-60 ページ参照）。
- 4 疼痛の責任病巣（原発巣や皮下転移，リンパ節転移など）に対する姑息的切除，責任病巣のバイパス手術⁸⁾ ・人工肛門造設⁹⁾ などの外科治療が有効なことがある。
- 5 腸管閉塞による経口摂取不能状態の改善や出血のコントロールを目的として，姑息的切除術，バイパス手術，人工肛門造設術を考慮する。外科治療が不可能で薬物治療の予定のない腸管閉塞に対しては経肛門的なステント留置^{10,11)} が推奨される（CQ4）。随伴する嘔気・嘔吐などの消化器症状の緩和には酢酸オクトレオチド^{12,13)} 投与が有効なことがある。
- 6 尿管閉塞に対して，尿管ステント留置や腎瘻造設術などを考慮する。
- 7 疾病や予後に対する不安に対してはカウンセリングが有用である¹⁴⁾。精神症状には，適切な薬物療法による症状緩和を行う。
- 8 大腸癌における緩和医療の生命予後への寄与度は明らかでないが，緩和ケアの早期導入により肺癌患者のQOL が向上し，生存期間が有意に延長したとの報告がある¹⁵⁾。
- 9 緩和医療のアウトカム計測のためのQOL 評価法の確立が課題である。大腸癌術後のQOL 評価法にはEORTC-QLQ-CR38¹⁶⁾ があり，疼痛緩和における代表的なQOL 評価法にはBrief Pain Inventory (BPI) ¹⁷⁾ がある。当面は，これらの評価法を利用しながらQOL を評価し，データを集積していくことが望ましい。

文献

- 1) Chow E, Harris K, Fan G, et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 1423-1436
- 2) WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2019
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>)
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020 年版, 金原出版, 東京, 2020
- 4) Foley KM: The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313: 84-95
- 5) Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, et al: Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. Cancer 1995; 75: 939-952
- 6) Nymann T, Jess P, Christiansen J: Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 1995; 38: 799-802
- 7) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the radiation therapy oncology group. Cancer 1982; 50: 893-899
- 8) Helyer LK, Law CH, Butler M, et al: Surgery as a bridge to palliative chemotherapy in patients with malignant bowel obstruction from colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1264-1271
- 9) 中田 健, 富田尚裕, 岡村 修, 他: 切除不能進行癌・再発癌に対する緩和的人工肛門造設術の検討. 外科治療2007; 96: 101-105
- 10) Law WL, Choi HK, Lee YM, et al: Palliation for advanced malignant colorectal obstruction by self-expanding metallic stents; prospective evaluation of outcomes. Dis Colon Rectum 2004; 47: 39-43
- 11) Khot UP, Lang AW, Murali K, et al: Systemic review of the efficacy and safety of colorectal stents. Br J Surg 2002; 89: 1096-1102
- 12) Baines M, Oliver DJ, Carter RL, et al: Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. A clinical and pathological study. Lancet 1985; 2: 990-993
- 13) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al: Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 2001; 9: 223-233
- 14) Maguire P, Walsh S, Jeacock J, et al: Physical and psychological needs of patients dying from colo-rectal cancer. Palliative Medicine 1999; 13: 45-50
- 15) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733-742
- 16) Sprangers MA, te Verde A, Aaronson NK: The construction and testing of the EORTC Colorectal Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module (QLQ-CR38). Eur J Cancer 1999; 35: 238-247
- 17) Uki J, Mendoza T, Charles MS, et al: A brief cancer pain assessment tool in Japanese: The utility of the Japanese Brief Pain Inventory-BPI-J. J Pain Symptom Manage 1998; 16: 364-373

8 大腸癌手術後のサーベイランス

1) 大腸癌根治度A 切除後の再発に関するサーベイランス

- (1) pStage 0 (pTis 癌) は、切除断端や吻合部の再発を対象とした定期的な内視鏡検査を考慮する。他臓器の再発を対象としたサーベイランスは不要である。
- (2) pStage I～pStage IIIは、肝、肺、局所、吻合部、リンパ節、腹膜などの再発をサーベイランスする。以下の点に留意する。
 - ・サーベイランス期間は術後5 年間を目安とし、術後3 年以内はサーベイランス間隔を短めに設定する。
 - ・直腸癌では肺転移再発と局所再発の頻度が高いことに留意する。
 - ・再発の好発部位、発生頻度、治療効果や、本邦での臨床実状を総合的に判断して導き出された、pStage I～pStage III大腸癌の治癒切除後に推奨されるサーベイランススケジュールの一例を示す。

	術後経過年月				1 年				2 年				3 年				4 年				5 年			
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
結腸癌																								
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部 CT		●		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●		●
腹部 CT		●		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●		●
大腸内視鏡検査				●									●											
直腸癌																								
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
直腸指診		●		●		●		●		●		●		●										
胸部 CT		●		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●		●
腹部・骨盤 CT		●		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●		●
大腸内視鏡検査				●				●				●				●								

●：pStage I～pStage III大腸癌に行う。

○：pStage III大腸癌に行う。pStage I～pStage II大腸癌では省略してもよい。

2) 大腸癌根治度B 切除後および再発巣切除後のサーベイランス

- (1) pStage IV症例のR0 切除後（根治度B）と再発巣切除症例のサーベイランスは、Stage IIIの内容に準ずるが、転移・再発の切除臓器に再発・再々発が多いこと、5 年以降の再発頻度も比較的高いことに留意する。

(2) R1 切除のために根治度B となった症例は、遺残が疑われる臓器を標的とした綿密なサーベイランスを計画する。

3) 異時性多重がんのサーベイランス

・異時性多発癌のサーベイランスを目的として大腸内視鏡検査を行う。

コメント

1 サーベイランスの目的と対象

・再発を早期に発見し治療することで予後を改善することを目的とする¹。したがって、再発が発見された際に治療が可能な患者に対してサーベイランスを行う²。

2 再発率, 再発時期, 再発臓器

・図1~2 および表7~10 (資料-5~8ページ) に, 大腸癌研究会の全国登録「2014年症例」の検討結果を示す。対象は大腸癌研究会参加84 施設での治癒切除大腸癌7215症例で, 追跡期間の中央値は5.5年である。

(1) 再発期間と再発臓器ごとの再発率 (図 2 (資料-8ページ) , 表 7 (資料-5ページ) , 表9~10 (資料-6ページ) 参照) 。

- ・再発は術後3 年以内に約87%以上, 術後5 年以内に97%以上が出現した。
- ・術後5 年を超えてからの再発は全症例の0.5%以下であった。
- ・肝転移に比較して, 肺再発の出現時期は遅い傾向があった。
- ・肺再発と局所再発, 吻合部再発は直腸癌に多く, 腹膜転移再発は結腸癌に多かった。

(2) pStage別特徴 (図 1 (資料-7ページ) , 表7~8 (資料-5ページ) 参照)

1. pStage I

- ・結腸癌, 直腸癌の再発率はそれぞれ3.0%, 7.2%であり, 直腸癌に高かった。
- ・pT1 癌の再発率は3.8%で, pT2 癌の再発率は5.9%であった。
- ・pStage II, pStage III症例と比較して再発の出現時期がやや遅く, 再発症例の約5%が5 年を超えて出現した。一方, これらの症例の全症例に対する割合は約0.2%であった。

2. pStage II, pStage III

- ・pStage II, pStage IIIの再発率はそれぞれ14.2%, 28.7%であった。
- ・両ステージ共に術後3 年以内に再発の85%以上が出現した。
- ・全症例に占める5 年を超えてからの再発症例の割合は, pStage IIで約0.4%, pStage IIIでは0.7%であった。

3 再発巣検索法

(1) 問診・診察

- ・患者の訴えを聴取し, 身体所見をとる (腹部所見, 直腸指診など) 。
- ・直腸指診は, 低位前方切除術後の吻合部再発や直腸子宮窩, 直腸膀胱窩の再発の診断

に有用である。

(2) 腫瘍マーカー

- ・ 血清CEA と血清CA19-9 を測定する。

(3) 胸部 CT

- ・ 胸部CT にて肺転移、縦隔や頸部のリンパ節転移を検索する。
- ・ 胸部CT を省略して胸部単純X 線検査を行う方法もあるが³，単純X線検査は空間分解能が低く，切除可能な肺転移を見逃す危険性があることに留意する⁴。

(4) 腹部 CT

- ・ 腹部CT にて肝転移などの腹部再発巣を検索する。疑診例には腹部MRI を行う。
- ・ 腹部CT を省略して腹部超音波検査を行う方法もあるが³，超音波検査の診断精度は検者の技量や検査臓器周囲の腸管の存在に影響される。造影超音波検査も行われるが⁵，リンパ節転移の検索も同時に行うことができるCT が推奨される⁶⁻⁸。

(5) 骨盤 CT

- ・ 直腸癌の局所（骨盤内）再発を検索する。
- ・ 再発巣と術後の瘢痕との鑑別は困難である。そのため，基準となる骨盤CTを術後早期に行う方法もある⁹。
- ・ 骨盤内再発疑診例には骨盤MRI，endoluminal ultrasonography，PET/CTを考慮する¹⁰⁻¹²。

(6) MRI

- ・ 肝転移巣や骨盤内再発巣の確認にMRI を考慮する。

(7) PET/CT

- ・ 再発疑診例における再発部位の検索と確定に有用であるが¹³，ランダム化比較試験においても，定期的なPET/CTの施行は切除可能な再発巣検出の増加に寄与しないことが示されており¹⁴，サーベイランスを目的とした検査法としては推奨されない⁷。

(8) 大腸内視鏡検査

- ・ 吻合部再発を検索する。経肛門の局所切除，低位前方切除などの局所再発のリスクが高い術式を施行した症例においては吻合部の評価を術後早期（術後3～6 カ月後^{15,16}，術後6～12 カ月後¹⁷）に行うことを推奨するガイドラインもある。
- ・ 異時性多発癌病巣の発見にも有効である（「⑦ 異時性多重がんのサーベイランス」参照）。

(9) CT colonography

- ・ 吻合部再発の検索や異時性多発癌病巣の発見に有効であるとの報告もあるが^{18,19}，その精度に関する評価は十分に検証されておらず¹⁵，6 mm 以上の腺腫の発見率は大腸内視鏡検査に劣ることが示されている²⁰。

4 サーベイランスの有効性

- ・ 欧米で行われたランダム化比較試験の複数のメタアナリシスにおいて，大腸癌治癒切

除術後のサーベイランスが再発巣の切除率向上と予後の改善に寄与することが示されている²¹⁻²⁷。一方、近年の研究においてもintensive なサーベイランスによる再発切除率の向上は示されているが^{28,29}、全生存率の改善には否定的な結果も報告されている²⁹⁻³¹。至適サーベイランスの確立に向けて、サーベイランスがもたらすQOL 低下や精神的負担、検査の合併症、医療経済への影響を含めた包括的な研究が望まれる^{32,33}。

5 大腸癌根治度A 切除後のサーベイランス

- ・ 各論-66ページに示したサーベイランススケジュールは、Stageごとの再発頻度、再発の好発部位や発生時期に加え、本邦におけるサーベイランスの現況などを考慮して作成したものである。
- ・ ガイドラインごとに診断モダリティやスケジュールの疎密度に差があるが、欧米の代表的なガイドライン（NCCN⁷, ESMO⁶, ASCO², ASCRS⁸）と比較すると本邦における現状のサーベイランス方法は概してintensive である。
- ・ 再発後の治療効果に関して、Stage による差はないことが示されている³⁴。したがって進行度の低い癌に対してもサーベイランスによるsurvival benefitは期待できるが、早期発見に関わる費用対効果はより進行度の高い癌に劣る。現在のところ予後への寄与度が高く、医療経済学的に効率的なことが科学的に検証されたサーベイランスプロトコルは存在しない。

6 大腸癌根治度B 切除後と再発巣切除後のサーベイランス

- ・ 肝切除後の残肝、肺切除後の残肺など、切除した転移巣や再発巣と同一部位に再発、再々発することが多い。
- ・ 術後2 年間は転移・再発巣の切除臓器のサーベイランスをよりintensive（3～6 カ月毎）に行う方法もある^{7,35}。
- ・ 推奨すべきサーベイランス期間は定まっていない^{1,36}。本邦22 施設における18,841 例の根治切除症例の後方視的解析では、術後5 年無再発生存の患者がそれ以降に再発する頻度はStage IVにおいて比較的高率であり（Stage I 0.7%, II 1.1%, III 2.2%, IV 7.0%）、Stage IV（根治度B）症例に対する5年以降のサーベイランスの必要性も提唱されている³⁷。

7 異時性多重がんのサーベイランス (CQ 28)

- ・ Stage にかかわらず大腸癌の罹患歴は、異時性大腸癌発生のリスク要因である^{38,39}。
- ・ 推奨される大腸内視鏡検査間隔は報告によって異なるが、異時性大腸癌の発見率は術後3年までに高く⁴⁰、術後1年時に初回の検査を行うことが推奨される⁶⁻⁸。一方、狭窄などのために、術前に全大腸を十分に検索できなかった場合は、術後6カ月以内に残存大腸の検査を行うことが望ましい^{7,8,15}。
- ・ 多重がんを標的としたサーベイランスの要否に関しては、遺伝性大腸癌を鑑別することが重要である⁴¹。散発性大腸癌の手術後に他臓器がん（重複がん）の精査を定期的に行う根拠は乏しい。

文献

1. van der Stok EP, Spaander MCW, Gruñhagen DJ, et al: Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 297–315
2. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al; American Society of Clinical Oncology: 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
3. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Correa MC, Engineer R, Hamashima C, Ho GF, Huitzil FD, Moghani MM, Sharara AI, Stern MC, Teh C, Manjarrez SEV, Verjee A, Yantiss R, Shah MA. Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1–19
4. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology: Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512– 8519
5. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al: Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi64–vi72
6. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1291–1305
7. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology-colon cancer, version 3, 2023.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (accessed 5 October 2023)
8. Hardiman KM, Felder SI, Friedman G, Migaly J, Paquette IM, Feingold DL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surveillance and Survivorship Care of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2021; 64: 517–533
9. 渡辺 正, 豊田美知子, 伊藤勝基, 他: 直腸癌局所再発診断における経時的骨盤部CT撮影の意義. *日本大腸肛門病会誌*1989; 42: 1031–1038
10. Ramirez JM, Mortensen NJM, Takeuchi N, et al: Endoluminal ultrasonography in the follow-up of patients with rectal cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 692–694
11. Löhnert MSS, Doniec JM, Henne-Bruns D: Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrences. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 483–491
12. Moore HG, Akhurst T, Larson SM, et al: A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 22–28
13. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al: Utility of FDG-PET for

- investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 319–323
14. Monteil J, Brun-Ly VL, Cachin F, Zasadny X, Seitz J-F, Mundler O, Selvy M, Smith D, Rullier E, Lavau-Denes S, Lades G, Labrunie A, Lecaille C, Valli N, Leobon S, Terrebonne E, Deluche E, Tubiana-Mathieu N. Comparison of 18FDG-PET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: A randomized prospective study. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 231–237
15. 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
16. Rusiecki J, Cifu AS: Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection. *JAMA* 2017; 318: 2346–2347
17. 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
18. Pickhardt PJ, Edwards K, Bruining DH, et al: Prospective trial evaluating the surgical anastomosis at one-year colorectal cancer surveillance: CT colonography versus optical colonoscopy and implications for patient care. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 1162–1167
19. Porté F, Uppara M, Malietzis G, et al: CT colonography for surveillance of patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of diagnostic efficacy. *Eur Radiol* 2017; 27: 51–60
20. Weinberg DS, Pickhardt PJ, Bruining DH, et al: Computed tomography colonography vs colonoscopy for colorectal cancer surveillance after surgery. *Gastroenterology* 2018; 154: 927–934. e4
21. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 813–816
22. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 6: 26
23. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430–433
24. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD002200
25. Tjandra JJ, Chan MK: Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799
26. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín 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
27. Zhao Y, Yi C, Zhang Y, Fang F, Faramand A. Intensive follow-up strategies after radical surgery for nonmetastatic colorectal cancer: A systematic review

- and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2019; 14: e0220533
28. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al; FACS Trial Investigators: Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014; 311: 263–270
29. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2019; 9: CD002200
30. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, et al: Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. Br J Surg 2016; 103: 1259–1268
31. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al; COLOFOL Study Group: Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: The COLOFOL randomized clinical trial. JAMA 2018; 319: 2095–2103
32. Kuntz KM, Popp J, Beck JR, Zauber AG, Weinberg DS. Cost-effectiveness of surveillance with CT colonography after resection of colorectal cancer. BMJ Open Gastro 2020; 7: e000450
33. Allaire B, Skinner R, King G, Honeycutt A, Esposito D. An economic evaluation of reducing colorectal cancer surveillance intensity. J Comp Eff Res 2022; 11: 99–107
34. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al: Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3671–3676
35. Metcalfe MS, Mullin EJ, Maddern GJ: Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. Arch Surg 2004; 139: 749–754
36. 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
37. Okamura R, Hida K, Nishizaki D, et al: Proposal of a stage-specific surveillance strategy for colorectal cancer patients: A retrospective analysis of Japanese large cohort. Eur J Surg Oncol 2018; 44: 449–455
38. 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
39. 石黒めぐみ, 望月英隆, 杉原健一, 他: 大腸癌に合併する多発癌・重複がんに関するフォローアップについて. 日本大腸肛門病会誌2006; 59: 863–868
40. Fuccio L, Rex D, Ponchon T, Frazzoni L, Dinis-Ribeiro M, Bhandari P, Dekker E, Pellisè M, Correale L, van Hooft J, Jover R, Libanio D, Radaelli F, Alfieri S, Bazzoli F, Senore C, Regula J, Seufferlein T, Rösch T, Sharma P, Repici A, Hassan C. New and recurrent colorectal cancers after resection: a systematic review and meta-analysis of endoscopic surveillance studies. Gastroenterol

- 1 2019; 156: 1309-1323
- 2 41. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版) 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイド
- 3 ライン2020年版, 金原出版, 東京, 2020年
- 4
- 5
- 6
- 7

1 サイドメモ

2 虫垂癌の治療方針

虫垂癌は粘液癌と通常の腺癌に分けられる。さらに粘液癌は組織型によってグレード分類され、グレード1の低異型度虫垂粘液性腫瘍（low-grade appendiceal mucinous neoplasm LAMN）の頻度がもっとも高い。グレード1（LAMN）では、深達度に関わらずリンパ節転移の頻度は極めて低く、海外のガイドライン（1）では、遺残がなければ通常の大腸癌のようなリンパ節郭清目的の追加切除を行う必要はないとされ、大腸癌研究会のプロジェクト研究でも確認された（2）。グレード2、3の粘液癌、および通常の腺癌では、他の大腸癌同様に深達度T1以深ではリンパ節転移のリスクがあり、追加切除（回結腸動脈根部を郭清する回盲部切除）を考慮する。

文献

1) Glasgow SC, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms. Dis Colon Rectum. ;62(12):1425-38. 2019

2) Takeyama H, et al. Clinical Significance of Lymph Node Dissection and Lymph Node Metastasis in Primary Appendiceal Tumor Patients After Curative Resection: a Retrospective Multicenter Cohort Study. J Gastrointest Surg. ;26(1):128-40. 2022

1

Clinical Questions

CQ1 内視鏡切除された pT1 大腸癌の追加治療の適応基準は何か？

- ① 垂直断端陽性（浸潤部）の場合は外科切除を追加することを強く推奨する。（推奨度 1・エビデンスレベル C）
- ② 切除標本の組織学的検索で以下の一因子でも認めれば，追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除を弱く推奨する。（推奨度 2，エビデンスレベル B）
 - (1) T1b（SM 浸潤度 1, 000 μ m 以上）
 - (2) 脈管侵襲陽性
 - (3) 低分化腺癌，印環細胞癌，粘液癌
 - (4) 浸潤先進部の簇出（budding）BD2/3

注）

- ・垂直断端陽性とは，浸潤部で癌が粘膜下層断端に露出しているものである。
- ・脈管侵襲とは，リンパ管侵襲と静脈侵襲をいう。

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ1-①	96% (22/23)	4% (1/23)	0%	0%	0%
CQ1-②	4% (1/23)	96% (22/23)	0%	0%	0%

垂直断端陽性（浸潤部）の場合は断端陰性と比べて，癌の局所遺残や，切除標本による浸潤先進部の正確な病理組織診断ができない，などの問題から，経過観察した場合の再発リスクが高いと考えられる。エビデンスレベルはCであるが，害と益のバランスを考慮し「強い推奨」とした。

浸潤癌である pT1 癌の治療の原則はリンパ節郭清を伴う腸切除である。しかし，転移リスクが極めて低い pT1 癌が存在することも事実であり，そのような症例に対して結果的には過剰治療となる追加切除を可及的に減じることが本基準の作成目的である。現在のところ，リンパ節転移（pN）を確実に予知できる診断法は存在しないが，転移リスクの高低を追加治療実施の判断材料として利用することが可能である。

pT1 癌の所属リンパ節転移リスク因子として，粘膜下層の浸潤距離（SM 浸潤度）¹⁾，低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌などの組織型²⁾，浸潤先進部の低分化領域・粘液結節の存在，簇出，脈管侵襲などが報告されている²⁾³⁾。上記の追加治療の適応基準は，『大腸癌

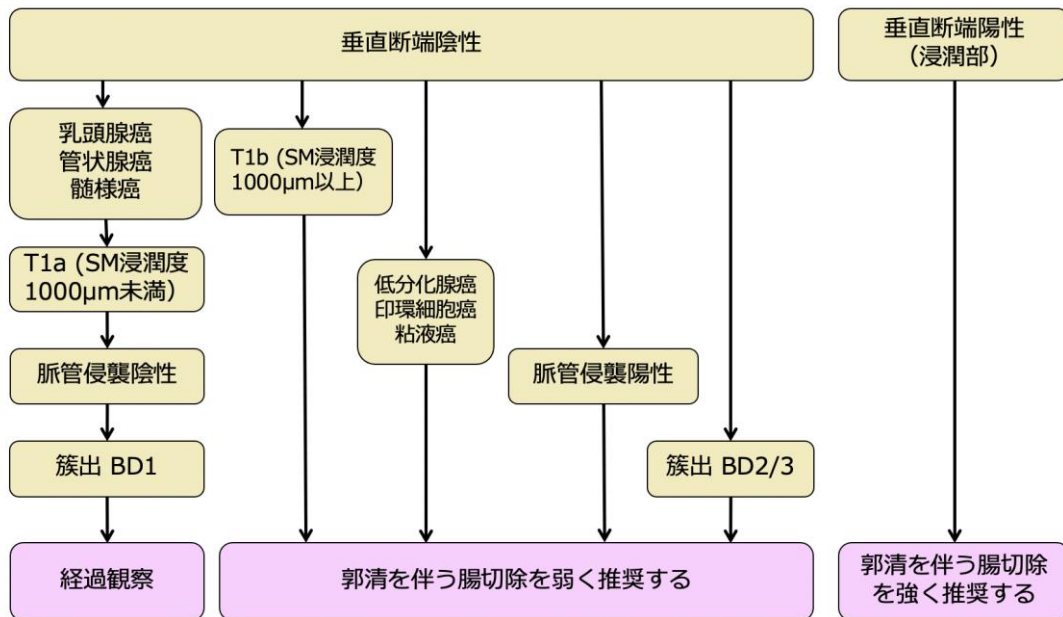
取扱い規約』(第2版, 1980年)⁴⁾に記載されてきたpT1癌の追加腸切除の3項目(①明らかな脈管内癌浸潤, ②低分化腺癌あるいは未分化癌, ③断端近傍までのmassiveな癌浸潤)をもとに作成されたものであり, 「massiveな癌浸潤」は『大腸癌取扱い規約』の第5版(1994年)において「たとえば約200~300 μ mを超えた程度の“きわめて浅い浸潤”より深い浸潤」と具体的記述に改訂された⁵⁾。その後の本邦における症例集積研究から, 追加腸切除を考慮する条件としてSM浸潤度1, 000 μ mが基準とされ, 大腸癌治療ガイドライン医師用2005年版よりリンパ節転移危険因子として記載された⁶⁾。ただし, SM浸潤度1, 000 μ m以上であっても9割程度はリンパ節転移がないわけであり¹⁾⁶⁾⁷⁾, SM浸潤度以外のリンパ節転移危険因子, 病変の局在, 個々の症例の身体的・社会的背景, 患者自身の意思等を十分に考慮し, 内科・外科・病理医における多職種で十分な議論の上で, 追加治療の適応を決定することが重要である。以上を踏まえて, pT1癌のリンパ節転移リスク因子を1つでも認める場合には追加腸切除を「弱い推奨」とした。

なお, SM浸潤度1, 000 μ m以上のみのリスク因子であれば, リンパ節転移率が比較的低いことが報告されている⁸⁾⁹⁾。大腸癌研究会プロジェクト研究において, 癌の組織型を主組織型ではなく最も低い分化度成分で評価した場合, SM浸潤度以外のリンパ節転移リスク因子がすべて陰性のSM浸潤度1, 000 μ m以上のリンパ節転移率は1.3%(95%信頼区間0~2.4%)であった⁹⁾。メタ解析においても, SM浸潤度1, 000 μ m以上あるいはSM2-3はリンパ節転移リスクの独立した予測因子(オッズ比2.14%, 95%信頼区間0.96~3.12%)でないことが報告されている¹⁰⁾。ただし, 最近の大腸癌研究会プロジェクト研究の結果によると, SM浸潤度2, 000 μ m以上のリンパ節転移率は11.0%であり, ノモグラムによるリンパ節転移リスク予測モデルの結果からSM浸潤度2, 000 μ m以上の場合にはリンパ節転移のリスクがより高いことが示されている¹¹⁾。今後さらなるエビデンスの集積が必要ではあるが, SM浸潤度2, 000 μ m以上の場合には他のリンパ節転移リスク因子が陰性であっても追加腸切除をより考慮すべきであろう。

2009年版で追加治療を考慮すべき因子として簇出(budding)を追加したが¹²⁾, さらに他の病理組織学的因子に関するプロジェクト研究も進行中である。また, 転移再発した場合はサルベージ手術が適応できない場合が多く, 癌死の可能性もあり¹³⁾, そのリスクを外科医も含めて議論する必要がある。多施設共同研究からは本基準の妥当性の検討結果が報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。なお, 海外における追加治療の適応基準として, 米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは, 脈管侵襲陽性, 組織分化型Grade3/4の病理学的因子¹⁸⁾, 欧州のEuropean Society for Medical Oncology (ESMO)のガイドラインでは, 脈管侵襲陽性, grade3 differentiation, 簇出(budding)grade>1¹⁹⁾が推奨されている。

〔内視鏡切除後のpT1癌の治療方針〕

内視鏡切除後のpT1癌の治療方針



文献

- 1) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2004; 39: 534-543
- 2) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: 385-394
- 3) Tanaka S, Haruma K, Oh-e H, et al: Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. Oncol Rep 2000; 7: 783-788
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1980
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 1994
- 6) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2005年版, 金原出版, 東京, 2005
- 7) 武田 純, 長廻 紘, 奥山 隆, 他: 5. 大腸 sm 癌の取り扱い. b. 内視鏡治療後の追加手術が必要な条件. 武藤徹一郎 (監), 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大 (編), 大腸疾患 NOW 2004, 日本メディカルセンター, 東京, 2004: 60-69
- 8) Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1057-1062.
- 9) 味岡洋一, 大倉康男, 池上雅博, 他: 早期大腸癌の内視鏡治療の適応拡大 (1) T1b 癌 (1, 000 μ 以深 SM 癌) リンパ節転移リスク層別化の検討. 大腸疾患 NOW 2016, 日本メディカルセンター, 東京, 2016: 63-77
- 10) Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, et al: Deep submucosal invasion is not an independent risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: A meta-analysis. Gastroenterology 2022;163:174-189
- 11) Kajiwar Y, Oka S, Tanaka S, et al: Nomogram as a novel predictive tool for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer treated with endoscopic resection: a nationwide, multicenter study. Gastrointest Endosc 2023;97:1119-1128
- 12) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2009年版, 金原出版, 東京, 2009
- 13) 齊藤裕輔, 岡 志郎, 田中信治, 他: 内視鏡摘除後大腸 T1 (SM) 癌の転移・再発に関する多施設共同研究 大腸癌研究会プロジェクト研究の結果から. 胃と腸 2015;50:448-456
- 14) Oka S, Tanaka S, Kanao H, et al: Mid-term prognosis after endoscopic resection for submucosal colorectal carcinoma: summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection

- 1 standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer
2 of the Colon and Rectum. *Dig Endosc.* 2011;23:190-194
- 3 15) Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al: Long-term outcomes after resection
4 for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013; 144: 551-
5 559
- 6 16) Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, et al: Long-term outcomes after treatment for
7 T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study of
8 Hiroshima GI Endoscopy Research Group. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1169-1179
- 9 17) Oka S, Tanaka S, Kajiwaru Y, et al: Treatment decision for locally resected
10 T1 colorectal carcinoma-Verification of the Japanese guideline criteria for
11 additional surgery based on long-term clinical outcomes. *Am J Gastroenterol*
12 2014 (in press)
- 13 18) In guidelines version 2. 2022 for colon cancer from the National Comprehensive
14 Cancer Network
- 15 19) Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO
16 Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann*
17 *Oncology* 2020;31:1291-1305

CQ2 早期大腸癌の内視鏡切除後にサーベイランスは推奨されるか？

- ① 内視鏡切除の結果が一括切除かつ断端陰性の場合には異時性大腸腫瘍の検索を目的として1年後の内視鏡検査によるサーベイランスを行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルB)
- ② 内視鏡切除の結果が分割切除, 水平断端陽性の場合には局所再発のリスクが上昇するために, 6ヶ月前後での内視鏡検査によるサーベイランスを行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルB)
- ③ pT1 癌で追加腸切除を行わなかった場合には, リンパ節転移や遠隔転移による再発の検索を目的として, 内視鏡検査に加えてCT 検査などの画像診断や腫瘍マーカーなどを用いたサーベイランスを行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルB)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ2-①	4% (1/23)	96% (22/23)	0%	0%	0%
CQ2-②	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ2-③	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%

早期大腸癌を内視鏡切除した後の異時性大腸腫瘍発生を評価した報告はほとんどなく, 多くの報告は high grade dysplasia (HGD) (本邦の pTis 癌に相当) を含む advanced neoplasia (AN) の切除後の検討である。初回検査で HGD を有する場合の経過観察中の異時性 AN の発生リスク比は大腸腫瘍がなかった群の 6.9 倍であり, 10mm 以上の腺腫, 絨毛腺腫と同等である¹。サーベイランスの是非については, 米国の National polyp study の長期コホート研究の結果から, HGD を含む大腸腫瘍に対する内視鏡切除後にサーベイランス検査が定期的 to 実施されれば, 15.8 年の経過観察において大腸癌死亡率が 53%抑制されると報告された²。一方, AN 切除後, サーベイランスを行わない場合, サーベイランス群と比較し, 異時性大腸癌のリスクが 4.26 倍に増加するという報告がある³。以上より早期大腸癌の内視鏡切除後のサーベイランスは必須と考えられる。米国および欧州のガイドラインでは HGD 切除後の推奨サーベイランス間隔は 3 年と設定されている^{4,5}。ポーランドの National screening program を基にした研究から, HGD および 20mm 以上の腫瘍の内視鏡切除後の大腸癌罹患および死亡のリスクがそれ以外の AN の 2 倍以上となることが報告された⁶。また, 本邦で実施された大腸 ESD 症例を対象とした長期コホート研究 (CREATE-J) の結果より, 20 mm 以上 (約 50%が pTis または pT1 癌) の 1437 症例の長期経過観察中 (観察期間中央値 46.0 ヶ月) に 15 例 (1.0 %) の異時性大腸浸潤癌が発生した。異時癌発見までの期間の中央値は 26.8 ヶ月であり, ESD 後 2 回目のサーベイランスで発見された症例が多く, 15 例中 13 例が外科的治療を実施されていた⁷。以上より, 3 年後では頻度は低いが異時性大腸癌が発見さ

れた場合には、内視鏡切除が困難な進行度である可能性が高いために、初回に早期大腸癌の内視鏡切除を行った後のサーベイランス間隔は1年が妥当である。

早期大腸癌の内視鏡切除の結果が分割切除または水平断端陽性であった場合には、内視鏡切除の方法に関わらず局所再発のリスクが上昇する。特に分割切除後の局所再発は9.1～27.5%で2年以内に発生することが多い⁸⁻¹²。分割切除後の最適なサーベイランス期間を検証する目的に、本邦および台湾で多施設無作為化比較試験が実施された。その結果、3ヶ月後と6ヶ月後のサーベイランスで発見された局所再発病変はいずれも内視鏡的にサルベージ可能であり、24ヶ月後の再発率も同等であったために6ヶ月後が最適と結論した¹³。欧州のガイドラインおよび本邦の「大腸EMR/ESDガイドライン（第2版）」では、分割切除後の内視鏡サーベイランスを6ヶ月前後に実施することが推奨されている^{5,14}。また、初回の内視鏡検査における前処置不良や検査精度の低下は、Post colonoscopy colorectal cancerの原因と考えられており1年以内の短い間隔でのサーベイランスが望ましい^{5,15,16}。

本邦の多施設後ろ向きコホート研究（787名、60.5ヶ月）の結果、追加治療考慮因子を有するpT1(SM)癌の内視鏡切除単独群は、5年無再発生存割合が89%で、累積再発割合が6.6%であった¹⁷。特に直腸癌では結腸癌と比較し再発率が著明に高く（1.4% vs 16.2%）、追加切除が施行できない場合には、手術後に準じた画像診断、腫瘍マーカーを含む慎重な経過観察が必須である¹⁸。また、本研究においては追加治療考慮因子を有さない直腸pT1(SM)癌においても6.3%の再発を認めた¹⁸。以上より、pT1癌で追加腸切除を行わなかった症例においては、CTなどの画像診断や腫瘍マーカーなどを用いたサーベイランスが推奨される。

文献

1. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133:1077-85.
2. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
3. Cottet V, Jooste V, Fournel I, et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012;61:1180-6.
4. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;158:1131-1153 e5.
5. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020;52:687-700.

6. Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, et al. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies. *Gastroenterology* 2020;158:875-883 e5.
7. Ohata K, Kobayashi N, Sakai E, et al. Long-term Outcomes After Endoscopic Submucosal Dissection for Large Colorectal Epithelial Neoplasms: A Prospective, Multicenter, Cohort Trial From Japan. *Gastroenterology* 2022;163:1423-1434 e2.
8. Hotta K, Fujii T, Saito Y, et al. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:225-30.
9. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015;64:57-65.
10. Oka S, Tanaka S, Saito Y, et al. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2015;110:697-707.
11. Niimi K, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2010;42:723-9.
12. Shigita K, Oka S, Tanaka S, et al. Long-term outcomes after endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2017;85:546-553.
13. Nakajima T, Sakamoto T, Hori S, et al. Optimal surveillance interval after piecemeal endoscopic mucosal resection for large colorectal neoplasia: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2022;36:515-525.
14. 田中信治, 檜田博史, 斎藤豊, 矢作直久, 山野泰穂, 斎藤彰一, 久部高司. 大腸 ESD/EMR ガイドライン (第2版). *Gastroenterol Endosc* 2019;61:1323-1344.
15. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014;63:957-63.
16. Kim JS, Kang SH, Moon HS, et al. Impact of Bowel Preparation Quality on Adenoma Identification During Colonoscopy and Optimal Timing of Surveillance. *Dig Dis Sci* 2015;60:3092-9.
17. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy* 2013;45:718-24.

- 1 18. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al. Long-term outcomes after resection
2 for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013;144:551-
3 9; quiz e14.
4
5

CQ3 大腸癌に対するロボット支援手術は推奨されるか？

- ①ロボット支援手術は、直腸癌手術の選択肢の1つとして行うことを強く推奨する（推奨度1・エビデンスレベルB）。
- ②また、結腸癌手術の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨する（推奨度2・エビデンスレベルC）。

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ3-①	74% (17/23)	26% (6/23)	0%	0%	0%
CQ3-②	0%	96% (22/23)	0%	0%	4% (1/23)

<ロボット支援手術について>

海外の大規模ランダム化比較試験（RCT）やコクランレビューにおいて^[1-12]，腹腔鏡下手術では開腹手術と比較して，手術時間が長い一方，出血量の減少，術後疼痛軽減，術後腸管蠕動の早期回復や入院期間が短いなどの短期成績が優れていることが報告されている^[1, 4-8]。また，合併症発生率，および長期成績は同等であることが示されている^[3, 5, 9-12]。これらから，腹腔鏡下手術は大腸癌手術の選択肢の1つとして受け入れられている。一方，直線的な鉗子による可動域制限や，術者または助手の手ぶれによる不安定性など，腹腔鏡下手術の技術的課題も指摘されている。ロボット支援手術は，従来型腹腔鏡下手術にはない，多関節で可動域の広い鉗子，手ブレ防止機構，モーションスケールによる精密な操作，安定した高解像度3次元画像下での操作などの特徴を有し，腹腔鏡下手術の技術的課題を克服することが期待されている。ロボット支援手術は，2018年4月から直腸癌に対して，また，2022年4月からは結腸癌に対して保険適用となっている。

<直腸癌に対するロボット支援手術>

多くのコホート研究やメタアナリシスから，直腸癌に対するロボット支援手術は，腹腔鏡下手術に比べて，開腹移行率と泌尿生殖機能障害の減少が示されている^[13-23]。Circumferential resection margin (CRM)陽性率，合併症発生率，在院期間に関しては，ロボット支援手術が優れるまたは同等と報告されている^[13, 15, 17-19, 24]。一方，手術時間が長く，コストが高いことが指摘されている^[25]。また，再発率・生存率は腹腔鏡下手術と同等と報告されている^[13, 19, 26, 27]。

National Clinical Databaseを用いた国内からの大規模コホート研究では，20,220例の低位前方切除術において，ロボット支援手術は腹腔鏡下手術に比べ，開腹移行率が有意に低いことが示された（0.7% vs 2.0%； $p < 0.001$ ）。また出血量，在院死亡率，術後在院期間に関してはロボット支援手術が良好で，手術時間，退院後30日以内の再入院率に関しては腹

1 腔鏡手術が良好であることが示された^[28]。

2 ロボット支援手術に関する最初の大規模 RCT である ROLARR 試験（ロボット支援群 237 例
3 / 腹腔鏡下群 234 例）では、主要評価項目である開腹移行率は、腹腔鏡下手術 12.2% に対し
4 てロボット支援手術 8.1% であるものの、その優越性は統計学的には証明されなかった^[25]。

5 腫瘍学的長期成績を主要評価項目とした RCT である REAL 試験（ロボット支援群 586 例/
6 腹腔鏡下群 585 例）において、副次評価項目の報告として、ロボット支援手術は、腹腔鏡
7 下手術よりも CRM 陽性率が低く（4.0% vs 7.2% ; p=0.023）、術後合併症が少ない（16.2%
8 vs 23.1% ; p=0.023）ことが示された^[29]。

9 < 結腸癌に対するロボット支援手術 >

10 海外の大規模データベースを用いたコホート研究やメタアナリシスからは、結腸癌に対す
11 るロボット支援手術は、腹腔鏡下手術に比べて、開腹移行率と合併症発生率が低い、在院期
12 間が短い、郭清リンパ節個数が多いなど、短期成績で優れていることが示されている^[30-36]。

13 一方、手術時間が長くコストが高いことが指摘されている^[32]。再発率・生存率に関する報
14 告は限定的であるものの、腹腔鏡下手術と同等と報告されている^[36-39]。

15 右側結腸癌に対するロボット支援手術に関する RCT では、腹腔鏡下手術と比べて、短期およ
16 び長期成績に差はないと報告されているが、片群 35 例の小規模試験の結果である^[38]。

17 < 導入に関する注意喚起 >

18 大腸癌に対するロボット支援手術の導入において、日本内視鏡外科学会の「ロボット支援内
19 視鏡手術導入に関する指針（全領域共通）」および「消化器外科領域ロボット支援内視鏡手
20 術導入に関する指針」の術者条件・施設条件を遵守する必要がある。

21 文献

- 22 1. Lacy, A. M., et al., Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy
23 for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet,
24 2002. 359(9325): p. 2224-9.
- 25 2. Weeks, J. C., et al., Short-term quality-of-life outcomes following
26 laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a
27 randomized trial. Jama, 2002. 287(3): p. 321-8.
- 28 3. Nelson, H., et al., A comparison of laparoscopically assisted and open
29 colectomy for colon cancer. N Engl J Med, 2004. 350(20): p. 2050-9.
- 30 4. Veldkamp, R., et al., Laparoscopic surgery versus open surgery for colon
31 cancer: short-term outcomes of a randomised trial. Lancet Oncol, 2005.
32 6(7): p. 477-84.

- 1 5. Leung, K. L., et al., Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma:
2 prospective randomised trial. *Lancet*, 2004. 363(9416): p. 1187-92.
- 3 6. Schwenk, W., et al., Short term benefits for laparoscopic colorectal
4 resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. 2005(3): p. Cd003145.
- 5 7. Guillou, P. J., et al., Short-term endpoints of conventional versus
6 laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC
7 CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005.
8 365(9472): p. 1718-26.
- 9 8. Yamamoto, S., et al., Short-term surgical outcomes from a randomized
10 controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage
11 II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann*
12 *Surg*, 2014. 260(1): p. 23-30.
- 13 9. Jayne, D. G., et al., Randomized trial of laparoscopic-assisted resection
14 of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group.
15 *J Clin Oncol*, 2007. 25(21): p. 3061-8.
- 16 10. Kuhry, E., et al., Long-term results of laparoscopic colorectal cancer
17 resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. 2008(2): p. Cd003432.
- 18 11. Buunen, M., et al., Survival after laparoscopic surgery versus open surgery
19 for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet*
20 *Oncol*, 2009. 10(1): p. 44-52.
- 21 12. Green, B. L., et al., Long-term follow-up of the Medical Research Council
22 CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in
23 colorectal cancer. *Br J Surg*, 2013. 100(1): p. 75-82.
- 24 13. Xiong, B., et al., Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision
25 for rectal cancer: a meta-analysis of eight studies. *J Gastrointest Surg*,
26 2015. 19(3): p. 516-26.
- 27 14. Broholm, M., H. C. Pommergaard, and I. Gögenür, Possible benefits of
28 robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual
29 dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*, 2015.
30 17(5): p. 375-81.
- 31 15. Zhang, X., et al., Robot-assisted versus laparoscopic-assisted surgery
32 for colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc*, 2016. 30(12): p.
33 5601-5614.
- 34 16. Sun, Y., et al., Robotic versus laparoscopic low anterior resection for
35 rectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2016. 14: p. 61.
- 36 17. Prete, F. P., et al., Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive

- 1 Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of
2 Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*, 2018. 267(6): p. 1034-1046.
- 3 18. Ng, K. T., A. K. V. Tsia, and V. Y. L. Chong, Robotic Versus Conventional
4 Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-
5 Analysis with Trial Sequential Analysis. *World J Surg*, 2019. 43(4): p.
6 1146-1161.
- 7 19. Han, C., et al., Clinical, pathological, and oncologic outcomes of
8 robotic-assisted versus laparoscopic proctectomy for rectal cancer: A meta-
9 analysis of randomized controlled studies. *Asian J Surg*, 2020. 43(9): p.
10 880-890.
- 11 20. Wee, I. J. Y., L. J. Kuo, and J. C. Ngu, Urological and sexual function
12 after robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic
13 review, meta-analysis and meta-regression. *Int J Med Robot*, 2021. 17(1):
14 p. 1-8.
- 15 21. Fleming, C. A., et al., Urogenital function following robotic and
16 laparoscopic rectal cancer surgery: meta-analysis. *Br J Surg*, 2021. 108(2):
17 p. 128-137.
- 18 22. Flynn, J., et al., Patient-Related Functional Outcomes After Robotic-
19 Assisted Rectal Surgery Compared With a Laparoscopic Approach: A Systematic
20 Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 2022. 65(10): p. 1191-1204.
- 21 23. Tang, B., et al., Male urogenital function after robot-assisted and
22 laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a prospective
23 cohort study. *BMC Surg*, 2022. 22(1): p. 185.
- 24 24. Wang, X., et al., Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal
25 cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, 2020.
26 16(5): p. 979-989.
- 27 25. Jayne, D., et al., Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic
28 Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing
29 Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *Jama*,
30 2017. 318(16): p. 1569-1580.
- 31 26. Collinson, F. J., et al., An international, multicentre, prospective,
32 randomised, controlled, unblinded, parallel-group trial of robotic-
33 assisted versus standard laparoscopic surgery for the curative treatment of
34 rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2012. 27(2): p. 233-41.
- 35 27. Park, E. J., et al., Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior
36 resection for rectal cancer: a comparative study with laparoscopic surgery.

- 1 Ann Surg, 2015. 261(1): p. 129-37.
- 2 28. Matsuyama, T., et al., Outcomes of robot-assisted versus conventional
3 laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer:
4 propensity-matched analysis of the National Clinical Database in Japan.
5 BJS Open, 2021. 5(5).
- 6 29. Feng, Q., et al., Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low
7 rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised
8 controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. 7(11): p. 991-
9 1004.
- 10 30. Schootman, M., et al., Differences in Effectiveness and Use of Robotic
11 Surgery in Patients Undergoing Minimally Invasive Colectomy. J Gastrointest
12 Surg, 2017. 21(8): p. 1296-1303.
- 13 31. Huang, Y.J., et al., Effects of laparoscopic vs robotic-assisted mesorectal
14 excision for rectal cancer: An update systematic review and meta-analysis
15 of randomized controlled trials. Asian J Surg, 2019. 42(6): p. 657-666.
- 16 32. Ma, S., et al., Short-term outcomes of robotic-assisted right colectomy
17 compared with laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis.
18 Asian J Surg, 2019. 42(5): p. 589-598.
- 19 33. Dohrn, N., M. F. Klein, and I. Gögenur, Robotic versus laparoscopic
20 right colectomy for colon cancer: a nationwide cohort study. Int J
21 Colorectal Dis, 2021. 36(10): p. 2147-2158.
- 22 34. Clarke, E. M., et al., Robotic versus laparoscopic right hemicolectomy:
23 a retrospective cohort study of the Binational Colorectal Cancer Database.
24 J Robot Surg, 2022. 16(4): p. 927-933.
- 25 35. Cuk, P., et al., Short-term outcomes in robot-assisted compared to
26 laparoscopic colon cancer resections: a systematic review and meta-analysis.
27 Surg Endosc, 2022. 36(1): p. 32-46.
- 28 36. Tschann, P., et al., Short- and Long-Term Outcome of Laparoscopic- versus
29 Robotic-Assisted Right Colectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J
30 Clin Med, 2022. 11(9).
- 31 37. Spinoglio, G., et al., Robotic Versus Laparoscopic Right Colectomy with
32 Complete Mesocolic Excision for the Treatment of Colon Cancer: Perioperative
33 Outcomes and 5-Year Survival in a Consecutive Series of 202 Patients. Ann
34 Surg Oncol, 2018. 25(12): p. 3580-3586.
- 35 38. Park, J. S., et al., Long-term oncologic after robotic versus laparoscopic
36 right colectomy: a prospective randomized study. Surg Endosc, 2019. 33(9):

- 1 p. 2975-2981.
- 2 39. Mirkin, K. A., et al., Robotic versus laparoscopic colectomy for stage
- 3 I-III colon cancer: oncologic and long-term *survival outcomes*. Surg Endosc,
- 4 2018. 32(6): p. 2894-2901.
- 5
- 6

CQ4 閉塞性大腸癌にステント治療は推奨されるか？

①薬物療法の適応とならない患者における，症状緩和を目的としたステント治療は，患者の身体的・心理的負担が少なく，治療の選択肢として行うことを弱く推奨する。（推奨度2・エビデンスレベルB）

②薬物療法の適応となる患者におけるステント治療は，行わないことを弱く推奨する。（推奨度2・エビデンスレベルB） ステント留置を行う前に，薬物療法担当医を含む後方治療の担当医と十分に適応について検討する必要がある。

③根治的外科的切除を前提とした術前の閉塞解除処置（bridge to surgery：BTS）としてのステント治療は，行うことを弱く推奨する。（推奨度2・エビデンスレベルB）
ステント留置を行う前に，手術を行う外科医と十分に適応について検討する必要がある。

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ4-①	4% (1/23)	96% (22/23)	0%	0%	0%
CQ4-②	0%	4% (1/23)	87% (20/23)	4% (1/23)	4% (1/23)
CQ4-③	4% (1/23)	87% (20/23)	0%	0%	9% (2/23)

① 薬物療法の適応とならない患者における，症状緩和を目的としたステント治療

原発巣による閉塞症状を伴う切除不能進行再発大腸癌や，切除可能であるが耐術不能な症例に対する姑息的治療としてのステント治療は，人工肛門造設を含む外科手術に比べ，患者の身体的・心理的負担の少ない有益な治療であり，欧州消化器内視鏡学会（ESGE）のガイドラインで推奨されている¹⁾。姑息的ステント治療と外科手術を比較した海外のメタアナリシスでは，ステント治療群で人工肛門造設率や術後早期の合併症発生率，死亡率が低かった²⁻⁵⁾。ただし，腹膜播種を有する患者では技術的成功率が低下し，有害事象が増加することが報告されており⁶⁻⁷⁾，慎重に適応を判断する必要がある。

② 薬物療法の適応となる患者におけるステント治療

薬物療法や放射線療法を予定している患者に対するステント留置は，治療による腫瘍の縮小や組織壊死による穿孔・穿通の可能性があるため，ステント留置の適応は慎重に判断すべきである。ステントを留置した場合，穿孔のリスクが高まるとの報告⁸⁾があるbevacizumabの使用については，近年の海外の後ろ向き研究において，ステント留置をした患者としない患者で穿孔のリスクは変わらなかったとの報告があった⁸⁾。しかしながら，当該報告は実際の治療において考慮されるもう一方の治療選択肢である人工肛門造設と比較した研究ではないこと，切除不能進行再発大腸癌の生存期間中央値が30ヶ月超である現状において長期留置した場合の安全性や開存率が不明であること，穿孔が生じた場合の侵襲や薬物療

法の遅延が予後に与える悪影響等を鑑みると、現時点では、bevacizumab を使用する予定の患者に対するステント留置は避けるべきと考える (regorafenib, ramucirumab, aflibercept についてもこれに準ずる)。ステント留置を行う前に、薬物療法担当医を含む後方治療の担当医と十分に適応について検討する必要がある。また、放射線療法または薬物療法の既往がある患者でも、ステント留置による穿孔の報告があり、注意が必要である⁹⁾。

③ BTSとしてのステント治療

根治的外科的切除を前提としたBTS としてのステント治療では、早急な口側腸管の減圧により緊急手術を回避し、適切な検査・準備を経て待機手術を行うことで、術後合併症を減らすことができる。BTS としてのステント治療と緊急手術を比較した海外のメタアナリシスでは、ステント治療群で人工肛門造設率が低く、一期的吻合率が高く、術後合併症が少ないことが示されている¹⁰⁻¹⁸⁾。また、経肛門イレウス管による減圧に比べ、洗浄が不要、経口摂取ができ一時退院が可能、口側大腸の観察が可能などの利点がある。

左側の閉塞性大腸癌に対するBTSステント治療と緊急手術を比較した、海外の2つのRCTの長期成績が公表され、3年全生存割合、再発割合等に有意差はなかったと報告された¹⁹⁻²⁰⁾。一方で、過去のRCT 等より、ステント留置の際の穿孔が局所再発や腹膜転移を惹起し、予後を悪化させる可能性が指摘されている。2020年版のESGEガイドライン¹⁾では、左側の閉塞性大腸癌に対するBTSとしてのステント治療は、治療チームの技術、穿孔のリスク、長期予後等を含む様々な因子について担当医と患者の間で適応について十分に相談することを推奨している。なお、直腸癌に対するBTSとしてのステント治療では、のちに行う根治的手術の術式に影響を及ぼす（特に、肛門温存が不可能になる場合がある）ため、手術を行う外科医と十分に適応について検討する必要がある。

いずれにしても、ステント治療は穿孔などの重大な偶発症のリスクを伴うことに留意し、手技に精通した医師が、偶発症に対する十分な対策（緊急手術など）がとれる環境で行うべきである。本邦の多施設共同前向き観察研究では、技術的・臨床的成功率は90%以上である一方、偶発症の発生率は姑息的ステント留置では穿孔2～5%、閉塞10.3%、逸脱1～10%、BTS 目的のステント留置では穿孔1.9%、逸脱1.2%と報告されている²¹⁾。

臨床的に閉塞症状がない症例や、細径内視鏡が通過可能な程度の狭窄に対する予防的なステント留置は、不必要な偶発症の発生を惹起するだけでなく、ステント逸脱の可能性も高くなるため、施行すべきではない¹⁾。

文献

- 1) van Hooft JE, Veld JV, Arnold D, et al: Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. Endoscopy 2020;

- 52: 389-407
- 2) Zhao XD, Cai BB, Cao RS, et al: Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5565-5574
 - 3) Liang TW, Sun Y, Wei TC, et al: Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: a self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis. *Surg Today* 2014; 44: 22-33
 - 4) Ribeiro IB, Bernardo WM, Martins BDC, et al: Colonic stent versus emergency surgery as treatment of malignant colonic obstruction in the palliative setting: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2018; 6: e558-e567
 - 5) 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
 - 6) Park YE, Park Y, Park SJ, et al: Outcomes of stent insertion and mortality in obstructive stage IV colorectal cancer patients through 10 year duration. *Surg Endosc* 2019; 33: 1225-1234
 - 7) Park JJ, Rhee K, Yoon JY, et al: Impact of peritoneal carcinomatosis on clinical outcomes of patients receiving self-expandable metal stents for malignant colorectal obstruction. *Endoscopy* 2018; 50: 1163-1174
 - 8) Imbulgoda A, MacLean A, Heine J, et al: Colonic perforation with intraluminal stents and bevacizumab in advanced colorectal cancer: retrospective case series and literature review. *Can J Surg* 2015; 58: 167-171
 - 9) 厚生労働省医薬食品局: 消化管用ステントに係る使用上の注意の改訂について. 薬食安発1107 第1 号, 薬食機発1107 第1 号, 平成24 年11 月7 日 <http://www.pmda.go.jp/files/000148167.pdf>
 - 10) Yang P, Lin XF, Lin K, et al: The role of stents as bridge to surgery for acute left-sided obstructive colorectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Invest Clin* 2018; 70: 269-278
 - 11) Foo CC, Poon SHT, Chiu RHY, et al: Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc* 2019; 33: 293-302
 - 12) Wang X, He J, Chen X, et al: Stenting as a bridge to resection versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer with malignant obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 48: 64-68
 - 13) Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, et al: Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 416-426
 - 14) Amelung FJ, Burghgraef TA, Tanis PJ, et al: Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer; a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 131: 66-75
 - 15) Zhang J, Zhu H, Yang W, et al: Endoscopic stent versus diverting stoma as a bridge to surgery for obstructive colorectal cancer: a systematic review

- and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407: 3275-3285
- 16) Cirocchi R, Arezzo A, Sapientza P, et al: Current Status of the Self-Expandable Metal Stent as a Bridge to Surgery Versus Emergency Surgery in Colorectal Cancer: Results from an Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 268
- 17) Hu Y, Fan J, Xv Y, et al: Comparison of safety between self-expanding metal stents as a bridge to surgery and emergency surgery based on pathology: a meta-analysis. *BMC Surg* 2020; 20: 255
- 18) Cao Y, Gu J, Deng S, et al: Long-term tumour outcomes of self-expanding metal stents as 'bridge to surgery' for the treatment of colorectal cancer with malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 1827-1838
- 19) CReST Collaborative Group: Colorectal Endoscopic Stenting Trial (CReST) for obstructing left-sided colorectal cancer: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2022; 109: 1073-1080
- 20) Arezzo A, Forcignan ó E, Bonino MA, et al: Long-term Oncologic Results After Stenting as a Bridge to Surgery Versus Emergency Surgery for Malignant Left-sided Colonic Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial (ESCO Trial). *Ann Surg* 2020; 272: 703-708
- 21) 大腸ステント安全手技研究会: 大腸ステント安全留置のためのミニガイドライン. 大腸ステント安全留置のポイント (2021. 11. 16 改訂). https://colon-stent.com/?318_page.html

CQ5 切除不能な遠隔転移を有する Stage IV 大腸癌に対する原発巣切除は推奨されるか？

①他の治療では制御困難な原発巣による症状があり，過大侵襲とならない切除であれば，原発巣を切除して全身薬物療法を行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルC)

②原発巣による症状がない場合は，原発巣を切除せず全身薬物療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルB)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ5-①	96% (22/23)	4% (1/23)	0%	0%	0%
CQ5-②	22% (5/23)	78% (18/23)	0%	0%	0%

切除不能な遠隔転移を有する大腸癌の原発巣切除の適応は議論の多い問題である。閉塞や出血など，保存的療法では制御困難な症状を緩和する目的で行われる原発巣切除については異論が少ない。過大侵襲とならない切除であれば，原発巣を切除して早期に全身薬物療法を行うことが強く推奨される。

一方，無症状ないし症状が軽微な症例に対する適応にはさまざまな考え方があり，予測される症状の出現に先んじて原発巣切除を行うことの有用性が問題となる。限られた生命予後のなかで原発巣の切除が症状緩和などのQOLの改善にどれほど寄与するかを予測することは容易ではない^{1, 2)}。本病態は高度の進行担癌状態であり，手術合併症や手術死亡のリスクが高いことから，原発巣を切除せず全身薬物療法を行う治療方針を考慮する必要がある^{3, 4)}。

このような症例に対し，原発巣切除を先行したほうが薬物療法を先行した症例より生存期間が延長し，症状に対する緊急的な対応が回避できたとの後方視的研究のメタアナリシスの報告が複数ある^{5, 6)}。

一方，近年本邦から，切除不能な転移を伴う無症状の大腸癌（下部直腸癌を除く）における原発巣切除に関する無作為化比較試験（JCOG1007）の結果が発表され，主要評価項目である全生存期間（OS）は原発巣切除を行って薬物療法（mFOLF0X6またはCape0X+bevacizumab）を行った患者群と薬物療法単独の患者群との間に差がない（生存期間中央値25.9か月vs. 26.4か月）ことが報告された⁷⁾。副次評価項目である有害事象，薬物療法の転移巣に対する奏効の結果R0切除が行われた症例の頻度にも両群間で差はなかった。しかしながら，本試験では，全周性の病変やスコープ通過不能病変など，現時点では無症候であるが癌の進行や薬

物療法の効果によっては原発巣による症状が早期に出現する可能性がある症例における原発巣切除の意義については、サブグループ解析の結果等からも示されていない。また、患者のQOLに関しても検証されていない。原発巣切除を行わずに薬物療法を行った場合の懸念の1つは原発巣による症状の出現であるが、本試験の薬物療法単独群において、原発巣による症状が出現して手術を要した患者の割合は13%であった。既報においては原発巣を切除せず分子標的治療薬併用の薬物療法を行った場合に、閉塞や穿孔などの原発巣合併症の2年累積発生率は16%と報告されており^{3,8)}、同様の頻度であった。

現在海外においても複数の無作為化比較試験が進行中であり⁹⁻¹¹⁾、それらの結果が待たれる。CAIRO4試験はオランダ・デンマークにて行われた試験であり、主要評価項目であるOSについてはまだ論文化されていないが、60日死亡率は原発巣切除群で11%、薬物療法単独群で3%と有意差を認めた ($P = 0.03$)¹²⁾。

以上より、近年の無作為化比較試験の結果からは、切除不能な遠隔転移を有する無症状の原発巣に対する切除の意義は乏しいと考えられる。ただし、原発巣による症状が無いもしくは軽微な症例にも様々な病態が含まれており、原発巣の症状、転移の状態、全身状態のほか、生命予後、手術のリスク、切除による症状緩和の効果予測などの臨床的な状況を総合的に判断する必要がある。

文献

- 1) Cummins ER, Vick KD, Poole GV: Incurable colorectal carcinoma: the role of surgical palliation. *Am Surg* 2004; 70: 433-437
- 2) Seo GJ, Park JW, Yoo SB, et al: Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 94-99
- 3) 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
- 4) Aslam MI, Kelkar A, Sharpe D, et al: Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers. *Int J Surg* 2010; 8: 305-313
- 5) Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH: Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010; 34: 797-807
- 6) Sterpetti AV, Costi U, D'Ermo G. National statistics about resection of the primary tumor in asymptomatic patients with Stage IV colorectal cancer and

- unresectable metastases. Need for improvement in data collection. A systematic review with meta-analysis. *Surg Oncol* 2020; 33: 11-18
- 7) Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. : Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1098-1107.
- 8) Tanabe T, Shida D, Boku N, et al. : Primary Tumor-Related Complications Among Patients With Unresectable Stage IV Colorectal Cancer in the Era of Targeted Therapy: A Competing Risk Regression Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(9):1074-1082.
- 9) Biondo S, Frago R, Kreisler E, et al: Impact of resection versus no resection of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: protocol for a randomized multicenter study (CR4). *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1085-1090
- 10) 't Lam-Boer J, Mol L, Verhoef C, et al: The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer--a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2014; 14: 741
- 11) Rahbari NN, Lordick F, Fink C, et al; SYNCHRONOUS trial group: Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV) : SYNCHRONOUS--a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer* 2012; 12: 142
- 12) van der Kruijssen DEW, Elias SG, Vink GR, et al. Sixty-day mortality of patients with metastatic colorectal cancer randomized to systemic treatment vs primary tumor resection followed by systemic treatment: the CAIRO4 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2021; 156(12):1093-101.

CQ6 Stage III大腸癌に術後補助化学療法は推奨されるか？

① Stage III大腸癌に対してoxaliplatin 併用療法を行うことを強く推奨する。

(推奨度 1・エビデンスレベル A)

② Stage III大腸癌に対してフッ化ピリミジン単独療法を行うことを弱く推奨する。

(推奨度 2・エビデンスレベル A)

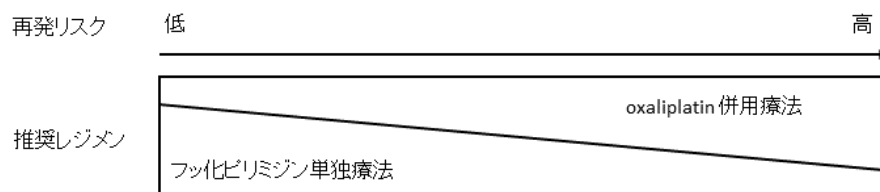


図1 再発リスクに応じた治療戦略

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ6-①	91% (21/23)	9% (2/23)	0%	0%	0%
CQ6-②	9% (2/23)	91% (21/23)	0%	0%	0%

<Stage III結腸癌に対するoxaliplatin 併用療法のエビデンス>

Dukes' B およびDukes' C を対象とした欧米での3つのランダム化比較試験の統合解析において、5-FU+I-LVは手術単独と比較して無再発生存期間および全生存期間の延長を示した¹⁾。その後、Stage III結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、6カ月のoxaliplatin (OX) 併用療法 (CAPOX療法およびFOLFOX療法) は、6 カ月の5-FU+ I-LVに比べて再発・死亡の相対リスクを約20% 減少させることが確認された^{2, 3, 4-6)}。本邦でハイリスクStage III に対して行われたACTS-CC 02試験⁷⁾ では、UFT/LVに対するSOX療法が優越性を示せなかったが、予定症例数に未到達であった試験であり、過小評価は行えない。CAPOX療法およびFOLFOX 療法は、欧米での結果を外挿し、本邦においても有効な治療選択肢として強く推奨される。

<Stage III結腸癌に対するフッ化ピリミジン単独療法のエビデンス>

Stage III結腸癌を対象とした術後補助化学療法においてフッ化ピリミジン単独療法も推奨される：(1) 5-FU+ I-LVに対する (2) Cape (X-ACT試験⁸⁾) および (3) UFT+LV (NSABP C-06試験⁹⁾, JCOG0205試験¹⁰⁾) の非劣性、UFT+LVに対する (4) S-1の非劣性 (ACTS-CC 試験¹¹⁾) が示された一方、Capeに対するS-1の非劣性は証明されていない (JCOG0910 試験¹²⁾)。なお MSI-H大腸がんは予後良好であり、5つのランダム化比較試験の統合解析において、Stage III

に対するフッ化ピリミジン単独療法による術後補助化学療法の、手術単独に対するベネフィットは示されていない¹³⁾。

＜治療期間に関する検討＞

OX 併用療法は5-FU + L-LVに比べて有意にGrade 3～4の治療関連有害事象の発生が高いことが報告されている^{2, 3, 4-6)}。特に末梢神経障害は、治療期間中だけでなく長期に残存することが問題となるが、現時点で強く推奨される有効な予防・治療法はない。このような有害事象と期待される効果のバランスをとるべく、治療期間に関する検討も行われた。Stage III結腸癌を対象としたOX併用療法（FOLFOX, CAPOX）による術後補助化学療法の検討で、国内のRCT（JFMC47-1202：ACHIEVE試験¹⁴⁾）を含む6つのRCT（TOSCA試験, SCOT試験, IDEA France試験, C80702試験, HORG試験, ACHIEVE試験）の統合解析が行われた（IDEA試験^{15) 16)}）。3カ月投与群（試験群）の6カ月投与群（対照群）に対する非劣性は、主評価項目の無病生存率においても、副評価項目である全生存率においても統計学的には証明されなかった（3年無病生存率（N=12,834）¹⁵⁾：74.6% vs. 75.5%, ハザード比1.07, 95%信頼区間1.00-1.15, 5年生存率（N=12,835）¹⁶⁾：82.4% vs. 82.8%, ハザード比1.02, 95%信頼区間0.95-1.11）。一方、有害事象発生割合は3カ月投与群で低く、特にGrade 2以上の感覚性末梢神経障害の発現頻度も大幅に低いことが示された（6か月群FOLFOX/CAPOX 48%/45%, 3カ月群FOLFOX/CAPOX 17%/14%）。また、治療効果と治療レジメン（FOLFOX群とCAPOX群）との間に交互作用が認められ、FOLFOX群では6カ月投与群の3カ月群に対する優越性が示される一方で、CAPOX群では3カ月群の6カ月群に対する非劣性が示された。また、事前に計画されたサブグループ解析ではないが、再発低リスク症例（T1-3かつN1）ではCAPOX 3カ月投与群の非劣性が確認された。本邦で実施されたACHIEVE試験でも同様の傾向が確認された^{14) 17)}。その後、予定症例数に未到達ではあったが、韓国から報告されたハイリスクStage II とStage III結腸癌を対象としたOX併用療法（FOLFOX, CAPOX）による術後補助化学療法の検討でも、治療効果と治療レジメン（FOLFOX群とCAPOX群）との間に交互作用が認められた¹⁸⁾。

＜総合的判断による治療レジメン決定＞

Stage III結腸癌に対してOX併用療法による術後補助化学療法を行うことが推奨されるが、特に再発低リスク例においてはCAPOX 3か月間投与やフッ化ピリミジン単独療法（6カ月）も治療選択肢となり得る。考慮すべき再発リスク因子としては、病理学的ステージ・T 因子・N 因子が挙げられる。Stage III結腸癌3,051例の臨床試験登録患者における個人レベルでの統合解析にて、IDEA 試験で使用されたリスク分類（低リスク：T1-3N1, 高リスク：T3 or N2）を用いて、またさらに高リスク群をT1-3N2とT4N1-2に分類し、OX併用療法（6カ月）の意義が検討された¹⁹⁾。低リスク群、高リスク群のいずれにおいても、OX 併用療法（FOLFOX, FLOX）による術後補助化学療法は、フッ化ピリミジン単独療法に対して有意に良好な全生存率を示したが（低リスク群：ハザード比0.79, 95%信頼区間0.66-0.95, 高リスク群：ハザー

ド比0.84, 95%信頼区間0.71-0.99), CAPOX療法では, 低リスク群のみで優位性が示された。
一方, 高リスク群の中でもT4N1-2においては, OX併用療法の優越性は示されなかった(ハザード比0.95, 95%信頼区間0.71-1.27)。

コストについては, MOSAIC試験(Stage III結腸癌を対象にOX併用療法とフッ化ピリミジン単独療法を比較)²⁾の患者レベルデータをもとに本邦で実施された費用対効果解析の報告²⁰⁾を含め, OX併用療法は費用対効果に優れた治療であると報告されている。

以上より, 実地臨床では, 上述した海外データや, CQ9で記載のあるRAS, BRAF, ミスマッチ修復機能欠損検査などのバイオマーカーを参考に, 再発リスクと期待される効果(図1), 有害事象, 治療コスト, 通院回数などの十分な情報提供のもとに, 患者の全身状態や治療意欲等も含め, 総合的な判断のもとに治療レジメンと治療期間を選択することが望ましい。

<直腸癌におけるエビデンス>

Stage III直腸癌におけるUFT単独(1年間)の手術単独に対する無再発生存における優越性(ハザード比0.52, 95%信頼区間0.33-0.81, $P=0.0014$) (NSAS-CC 試験)^{21, 22, 23)}, Stage II/III直腸癌におけるS-1(1年間)のUFT単独(1年間)に対する優越性(ハザード比0.77, 95%信頼区間0.63-0.96, $P=0.0165$) が示されている (ACTS-RC試験)²⁴⁾。一方, upfront surgery後の術後補助化学療法としてのOXの有用性については検証されておらず, 結腸癌での有効性を外挿して推奨するものとする。

海外では直腸癌に対しては術前治療が実施されることが多く, 本邦でも増加傾向にある(CQ11 参照)。術前放射線療法後の術後補助療法については EORTC22921 試験において検証され, 化学放射線療法後および短期化学放射線療法後いずれにおいても, フッ化ピリミジンベースの術後補助化学療法は全生存率や無再発生存率に影響を与えない事が示された²⁵⁾。術前化学放射線療法後の ypStage II/ III 直腸癌治療切除症例で術後補助化学療法が施行可能な患者に対する, 術後 FOLFOX と 5-FU+1-LV のランダム化比較試験において, OX 併用による有意に優れた再発抑制効果が示されている(ハザード比 0.657, 95%信頼区間 0.434-0.944)²⁶⁾。一方, pCR 例や ypStage I に対する効果については明らかでない。

文献

- 1) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995; 345: 939-944
- 2) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343-2351

- 1 3) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al: Capecitabine plus oxaliplatin compared
2 with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer.
3 J Clin Oncol 2011; 29: 1465-1471
- 4 4) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly
5 bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage
6 II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198-
7 2204
- 8 5) André T, Boni C, Navarro M, et al: Improved overall survival with oxaliplatin,
9 fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon
10 cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3109-3116
- 11 6) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al: Oxaliplatin as adjuvant therapy
12 for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and
13 subset analyses. J Clin Oncol 2011; 29: 3768-3774
- 14 7) Sunami E, Kusumoto T, Ota M, et al: S-1 and Oxaliplatin Versus Tegafur-uracil
15 and Leucovorin as Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-
16 risk Stage III Colon Cancer (ACTS-CC 02) : A Randomized, Open-label, Multicenter,
17 Phase III Superiority Trial. Clin Colorectal Cancer 2020; 19: 22-31
- 18 8) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for
19 stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704
- 20 9) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus
21 leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II
22 and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast
23 and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 2006; 24: 2059-2064
- 24 10) Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al: Randomised phase III trial of adjuvant
25 chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous
26 fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who
27 have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205.
28 Eur J Cancer 2014; 50: 2231-2240
- 29 11) Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al: S-1 as adjuvant chemotherapy for stage
30 III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial) . Ann Oncol 2014;
31 25: 1743-1749
- 32 12) Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, et al: Capecitabine versus S-1 as adjuvant
33 chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910) : an open-
34 label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet
35 Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 47-56
- 36 13) 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
- 14) Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, et al: Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer The ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1574-1581
- 15) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al: Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177-1188
- 16) Thierry André, Jeffrey Meyerhardt, Timothy Iveson, Alberto Sobrero, Takayuki Yoshino, Ioannis Souglakos, Axel Grothey, Donna Niedzwiecki, Mark Saunders, Roberto Labianca, Takeharu Yamanaka, Ioannis Boukovinas, Dewi Vernerey, Jeffrey Meyers, Andrea Harkin, Valter Torri, Eiji Oki, Vassilis Georgoulas, Julien Taieb, Anthony Shields, Qian Shi. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1620-1629
- 17) Kotaka M, Yamanaka T, Yoshino T, et al: Safety data from the phase III Japanese ACHIEVE trial: part of an international, prospective, planned pooled analysis of six phase III trials comparing 3 versus 6 months of oxaliplatin- based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *ESMO Open* 2018; 3: e000354
- 18) Seung Tae Kim, Sun Young Kim, Jeeyun Lee, Seong Hyeon Yun, Hee Cheol Kim, Woo Yong Lee, Tae Won Kim, Yong Sang Hong, Seok-Byung Lim, Ji Yeon Baek, Jae Hwan Oh, Joong Bae Ahn, Sang Joon Shin, Sae-Won Han, Seong Geun Kim, Seok Yun Kang, Sun Jin Sym, Dae Young Zang, Yeul Hong Kim, In Sil Choi, Jung Hun Kang, Min-Ji Kim, and Young Suk Park. Oxaliplatin (3 months v 6 months) With 6 Months of Fluoropyrimidine as Adjuvant Therapy in Patients With Stage II/III Colon Cancer: KCSG C009-07. *J Clin Oncol* 2022;40, 3868-3877
- 19) Ofer Margalit, Ben Boursi, Manel Rakez, André Thierry, Greg Yothers, Norman Wolmark, Daniel G. Haller, Hans-Joachim Schmoll, Qian Shi, Einat Shacham-Shmueli, Aimery de Gramon. Benefit of Oxaliplatin in Stage III Colon Cancer According to IDEA Risk Groups: Findings from the ACCENT Database of 4934 Patients. *Clinical Colorectal Cancer* 2021;20, 130-136
- 20) Shiroiwa T, Takeuchi T, Fukuda T, et al: Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage III colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health* 2012; 15: 255-260
- 21) Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, et al: An individual patient data meta-

- analysis of adjuvant therapy with uraciltegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1170-1177
- 22) Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 386: 575-581
- 23) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al: Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 237-244
- 24) Oki E, Murata A, Yoshida K, et al: A randomized phase III trial comparing S-1 versus UFT as adjuvant chemotherapy for stage II/III rectal cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC) . *Ann Oncol* 2016; 27: 1266-1272
- 25) Jean-François Bosset, Gilles Calais, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Suzana Stojanovic-Rundic, René-Jean Bensadoun, Etienne Bardet, Alexander Beny, Jean-Claude Ollier, Michel Bolla, Dominique Marchal, Jean-Luc Van Laethem, Vincent Klein, Jordi Giralt, Pierre Clavère, Christoph Glanzmann, Patrice Cellier, Laurence Collette; EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15, 184-90
- 26) 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

CQ 7 Stage II 大腸癌に術後補助化学療法は推奨されるか？

①行わないことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル A)

②再発高リスクの場合には補助化学療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル B)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ7-①	0%	0%	90% (19/21)	10% (2/21)	0%
CQ7-②	0%	100% (21/21)	0%	0%	0%

3, 238 名の結腸・直腸癌 (Stage II: 91%, 結腸癌: 71%) を対象とした 5-FU+LV± levamisole と手術単独を比較した QUASAR 試験では、化学療法群の再発率および生存率は有意に良好で、5 年生存率で 3~4% の上乗せ効果がみられたが、Stage II の 2, 146 名のみでは有意差は認められなかった¹⁾。国内のランダム化比較試験においても、Stage II 結腸癌に対する 1 年間の UFT 投与は、手術単独に対し 5 年生存率はそれぞれ 94.5%, 94.3% (ハザード比 0.93; 95%信頼区間 0.66-1.31) と有意な再発抑制効果は証明されなかった (SACURA 試験²⁾。メタアナリシス^{3, 4)}や SEER database review⁵⁾でも、化学療法群の生存期間が良好な傾向があるものの有意差は示されていない。また、フッ化ピリミジンベース治療と比較して oxaliplatin ベース治療の優位性を検証した MOSAIC 試験⁶⁾及び NSABP C-07 試験⁷⁾では、それぞれ 40%, 29% の Stage II の患者が含まれたが、Stage II 結腸癌のサブグループ解析において再発、生存ともに上乗せ効果は証明されていない。以上より、Stage II 大腸癌では、再発リスクを考慮せず一律に術後補助化学療法を行うことは推奨されない。海外のガイドラインでは、Stage II 結腸癌のなかに再発高リスク群を設定し、期待される効果と予想される副作用を十分説明したうえで術後補助化学療法を行うか決定することが推奨されている (表 1)。現在 Stage II 結腸癌の再発高リスク因子は、臨床病理学的因子で定義されているが、高レベルのエビデンスに基づくものではない。エビデンスは不足するものの、これら予後不良なサブグループに絞って補助化学療法を行うという戦略は妥当と考えられる。R0 手術が行われた再発危険因子を持つ Stage II 大腸癌における手術単独群に対する UFT/LV 療法の臨床的有用性を比較検討する前向き観察研究 (JFMC46-1201) が国内で施行され、T4 病変、穿孔・穿通、低分化腺癌・粘液癌、郭清リンパ節個数 12 個未満のうち、少なくとも 1 つの条件を満たす高リスクの Stage II 結腸癌患者に対して、UFT/LV による術後化学療法は、手術単独よりも生存率が高いことが示された⁸⁾。現時点では再発高リスク群

において患者とエビデンスを共有して、患者の価値観を踏まえて一緒に治療方針を決定することが推奨される（shared decision making アプローチ）。なお、臨床病理学的因子を元に個々の再発リスクを予測するいくつかの Web ツールが利用可能であるが、患者と治療の検討するため、大腸癌研究会のホームページにも日本人データを用いた結腸癌術後予後予測ノモグラムが用意されている (<http://nomogram.jscrc.jp/nomograms>)⁹⁾。再発高リスクとは逆にミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損を有する Stage II 結腸癌は、頻度は低いものの (5% から 8% 程度) 極めて予後は良好である。国内外の臨床試験結果からフッ化ピリミジン単独療法は再発リスクが高まる可能性があり行わないことが推奨されるため、治療前の MMR もしくは MSI 検査 (保険収載) が必要である¹⁰⁾。

再発高リスク Stage II 大腸癌に対する治療レジメンと治療期間については、議論が続いている。原則的には Stage III 結腸癌に準じた治療法と投与期間が妥当と考えられる。フッ化ピリミジンベース治療であれば 6 カ月である。Oxaliplatin ベース治療の投与期間については CQ6 にあるように、IDEA collaboration の結果から Stage III 結腸癌 T1~3 かつ N1 症例においては CAPOX 3 カ月も推奨されている¹¹⁾。一方、再発高リスク Stage II 大腸癌の至適投与期間の検討をした IDEA collaboration の統合解析の結果は、6 カ月投与に対する 3 カ月投与の非劣性は示されなかったが、Stage III 同様、CAPOX であれば 3 カ月と 6 カ月投与の有効性は臨床的に同程度であった¹²⁾。CAPOX の 3 カ月投与は末梢神経障害をはじめ毒性が抑えられることから、再発高リスク Stage II 大腸癌においても治療選択肢の一つである。統合解析に含まれる本邦の試験¹³⁾においても、oxaliplatin ベースの補助化学療法の治療期間の短縮は Grade 2 以上の末梢神経障害を有意に減少させ、有効性も、3 年 DFS は 3 カ月投与と 6 カ月投与は同等で 3 カ月投与が選択肢として肯定される結果であった。T4 における 3 カ月投与は 6 カ月投与に比較しやや治療成績が不良な傾向が見られるが、治療選択にあたっては長期投与の毒性とのバランスを考慮することが望まれる。

表 1 ASCO, ESMO, NCCN ガイドライン¹⁴⁻¹⁶⁾であげられているリスク因子

郭清リンパ節個数 12 個未満

T4

低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌症例

穿孔例

脈管リンパ管侵襲

傍神経浸潤

断端陽性

CEA 高値

Tumor budding MSI-H 除く

文献

- 1)QUASAR Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007; 370: 2020-2029
- 2)Kajiwar Y, Ishiguro M, Teramukai S, et al: A randomized phase III trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil (UFT) vs. surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. J Clin Oncol 2016; 34: 3617
- 3)Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22: 1797-1806
- 4)Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004; 22: 3395-3407
- 5)Schrage D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al: Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3999-4005
- 6)André T, Boni C, Navarro M, et al: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3109
- 7)Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198
- 8)Sadahiro S, Sakamoto K, Tsuchiya T, et al: Prospective observational study of the efficacy of oral uracil and tegafur plus leucovorin for stage II colon cancer with risk factors for recurrence using propensity score matching (JFMC46-1201) BMC Cancer volume 22, Article number: 170 (2022)
- 9)Kanemitsu Y, Shida D, Tsukamoto S, et al: Nomograms predicting survival and recurrence in colonic cancer in the era of complete mesocolic excision. BJS Open 2019; 3: 539-548
- 10)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

- 1 11) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al: Duration of adjuvant chemotherapy
2 for stage III colon cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1177-1188
- 3 12) Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al: Duration of Adjuvant Doublet
4 Chemotherapy(3 or 6 months)in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer.
5 J Clin Oncol 2021; 39: 631-641
- 6 13) Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al: Oxaliplatin-based adjuvant
7 chemotherapy duration(3 versus 6 months)for high-risk stage II colon cancer: the
8 randomized phase III ACHIEVE-2 trial. Ann Oncol 2021; 32: 77- 84
- 9 14) Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al: Adjuvant Therapy for Stage II
10 Colon Cancer: ASCO Guideline Update J Clin Oncol. 2022 Mar 10;40(8):892-910.
- 11 15) Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al: Localised colon cancer: ESMO
12 Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol
13 2020; 31: 1291
- 14 16) National Comprehensive Cancer Network(NCCN): NCCN clinical practice guidelines
15 in oncology. [https://www. nccn. org/professionals/physician_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls)(Accessed on May
16 06, 2021)

CQ8 80 歳以上の高齢者に術後補助化学療法は推奨されるか？

①PS が良好で化学療法に関してリスクとなる基礎疾患，併存症がなく主要臓器機能が保たれていれば，80 歳以上の高齢者でも術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。

(推奨度 2・エビデンスレベル C)

②Oxaliplatin 併用療法の実施に関しては，フッ化ピリミジンに対する oxaliplatin の上乗せ効果は明確ではないため，行わないことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル C)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ8-①	9% (2/23)	65% (15/23)	9% (2/23)	0%	17% (4/23)
CQ8-②	0%	0%	83% (19/23)	4% (1/23)	13% (3/23)

これまでに 80 歳以上の高齢者のみを対象とした術後補助化学療法の前向き試験は存在しないが，欧米で実施された 5-FU ベースの術後補助化学療法に関するランダム化比較試験の pooled analysis 等では，80 歳以上の高齢者も対象として含まれていた¹⁻⁶⁾。また米国の National Cancer Database (2006 年～2011 年) を用いた 80 歳台 8,141 名を対象とした後方視的研究では，42.8%が補助化学療法を受けており，補助化学療法を受けた症例の予後が良好であった⁷⁾。

OX 併用療法が高齢者において選択される割合は，約 20～40%程度と若年者と比較し有意に低率ではあるものの，80 歳以上の高齢者においても，一定頻度で oxaliplatin (OX) 併用療法が選択されていることが米国より報告されている⁶⁻⁸⁾。

有効性に関しては，欧州 5 カ国における 80 歳以上の高齢者を対象とした検討では，術後補助化学療法による生存期間延長効果は認められなかった⁹⁾。一方で，米国からの報告では，80 歳以上の高齢者におけるフッ化ピリミジンによる生存期間延長効果は，若年者と同程度であった¹⁰⁾。

有害事象については，80 歳以上の高齢者のみの検討はこれまでになされていない。70 歳以上の高齢者に対するフッ化ピリミジンを用いた術後補助化学療法に関する検討では，白血球減少が強くなる傾向にはあったが，その他の項目に関しては 70 歳未満の症例と差はなかったことが報告されている⁵⁾。

よって，80 歳以上の高齢者に対する術後補助化学療法に関しては，再発リスクも考慮したうえで，Performance Status や主要臓器機能，化学療法に関してリスクとなるような基礎疾患や併存症がなければ，術後補助化学療法を行うことを推奨する。

フッ化ピリミジン単独療法に OX を上乗せする有用性については，80 歳以上の高齢者のみ

を対象とした検討は、これまでに実施されていない。70 歳以上の高齢者に対する OX 併用の有用性に関する検討は複数存在するが、無再発生存期間や全生存期間の改善に至る有効性については一貫した結果は得られていない^{1, 11-13)}。さらに、75 歳以上を対象とした米国からの報告でも、OX 併用療法による生存期間延長効果について有意差はなかった⁸⁾ (SEER-Medicine, ハザード比 0.84, 95%信頼区間 0.69-1.04, NYSCR-Medicine, ハザード比 0.82, 95%信頼区間 0.51-1.33)。

以上より、80 歳以上の高齢者に対する OX 併用療法に関しては、個々の症例ごとに、リスクベネフィットを検討したうえで、その適用について慎重に判断する必要がある。

文献

- 1) Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26:715-724.
- 2) Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 2004; 15:1330-8.
- 3) Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4085-91.
- 4) Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307:1383-93.
- 5) Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001 11; 345:1091-7.
- 6) Abrams TA, Brightly R, Mao J, et al. Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3255-62.
- 7) Bergquist et al. Benefit of Postresection Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer in Octogenarians: Analysis of the National Cancer Database. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 1142-1149
- 8) Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy

- on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol. 2012; 30:2624-34.
- 9) Vermeer NCA, Claassen YHM, Derks MGM, et al. Treatment and Survival of Patients with Colon Cancer Aged 80 Years and Older: A EURECCA International Comparison. Oncologist. 2018; 23:982-990.
- 10) Jessup JM, Stewart A, Greene FL, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. JAMA. 2005; 294:2703-11.
- 11) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol. 2011; 29:3768-74.
- 12) Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol. 2012 ; 30:3353-60.
- 13) McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol. 2013; 31:2600-6.

CQ9 周術期薬物療法の前にバイオマーカー検査は推奨されるか？

- ①RAS, BRAF, ミスマッチ修復機能欠損 (MSI もしくは MMR) 検査を行うことを弱く推奨する。 (推奨度 2・エビデンスレベル B)
- ②Stage II/III 大腸癌の術後についてはミスマッチ修復機能欠損検査を行うことを強く推奨する。 (推奨度 1・エビデンスレベル A)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ9-①	22% (5/23)	78% (18/23)	0%	0%	0%
CQ9-②	96% (22/23)	4% (1/23)	0%	0%	0%

周術期薬物療法としては「Stage II/III 大腸癌に対する術後補助化学療法」「直腸癌に対する術前化学放射線療法」「肝（肺）転移に対する周術期化学療法」が考えられる。。これまでに薬物療法による治療効果および予後予測としてバイオマーカーの有用性が示唆されている。現在、大腸癌診療において測定可能なバイオマーカーとしてはRAS 遺伝子変異（大腸癌全体の～50%）、BRAF 遺伝子変異（～7%）、ミスマッチ修復機能欠損（MSI-H/dMMR：～15%）およびHER2 遺伝子増幅（～5%）があるが、現在までに周術期薬物療法においてこれらバイオマーカーに基づく前向き比較試験は行われていないため、後ろ向きにバイオマーカー解析を行った研究のメタ解析ないしプール解析による検討を行った。なお周術期薬物療法とHER2 遺伝子増幅の関係については十分な情報が得られなかった。

- Stage II/III 大腸癌に対する 5-FU-based の術後補助化学療法については、複数の第 III 相試験のメタ解析において、RAS 遺伝子変異は野生型に比してDFS(HR, 1.36; 95%CI, 1.15-1.61; p<0.001), OS (HR, 1.27; 95%CI, 1.03-1.55; p=0.03) ともに有意に不良であることが示されている¹。BRAF 遺伝子変異も複数の第 III 相試験のメタ解析の結果、不良なDFS (HR, 1.33; 95%CI, 1.00-1.78; p=0.05) およびOS (HR, 1.49; 95%CI, 1.31-1.70; p<0.001) と有意に相関することが示された¹。なお、BRAF 遺伝子変異に対しては、5-FU/LV より FOLFOX を使用した群でOS が良好な傾向がみられた²。手術単独で予後良好なMSI-H/dMMR は、5-FU による術後補助化学療法のメリットに乏しく^{3, 4}、特にStage II に対しては手術単独に劣る傾向があり、5-FU 単独の術後補助化学療法を行うべきではない⁵⁻⁷。同様にStage III MSI-H/dMMR 大腸癌に対して5-FU 単独での術後補助化学療法は手術単独と比較しての予後を改善しないことがACCENT データベースでのプール解析において示された⁸。一方でオキサリプラチンを併用した場合は、5-FU

単独と比して DFS (HR, 0.47; 95% CI, 0.27-0.82) および OS (HR, 0.52; 95% CI, 0.28-0.93) を改善する傾向を示した⁸。

● 直腸癌術前化学放射線療法については、これまでに RAS 遺伝子変異, MSI-H/dMMR についてメタ解析が行われている。RAS 遺伝子変異は, pCR や down staging といった短期的な治療効果においては野生型と差を認めなかったが^{9, 10}, DFS (HR, 1.55; 95%CI, 1.19-2.02) と OS (HR, 1.33; 95%CI, 1.13-1.56) は不良であることが近年の解析で示されている¹⁰。一方, MSI-H/dMMR は MSS/pMMR と比較して治療効果および生存に有意な違いは認められなかった^{11, 12}。MSI-H/dMMR 局所進行直腸癌に対しては免疫チェックポイント阻害剤の高い有効性が示され¹³, 臨床試験が進行中である。

● 肝転移切除の予後とバイオマーカーとの関係において、複数のメタ解析が行われている。解析に含まれた研究のほとんどで周術期化学療法が行われていたが、いずれのメタ解析においても RAS 遺伝子変異¹⁴⁻¹⁶は有意に不良な RFS (HR, 1.89; 95%CI, 1.54-2.32), OS (HR, 2.24; 95%CI, 1.76-2.85) と相関した¹⁴。また, BRAF 遺伝子変異¹⁵⁻¹⁷も同様に不良な RFS (HR, 1.89; 95%CI, 1.54-2.32), OS (HR, 2.24; 95%CI, 1.76-2.85) を示した¹⁷。肺転移切除後については KRAS 遺伝子変異でのメタ解析があり, やはり RFS (OR, 1.49; 95%CI, 1.01-2.21), OS (OR, 1.981; 95%CI, 1.61-2.43) が有意に不良であった¹⁸。ただし, 一般的に肝 (肺) 切除可能症例に対しては肝 (肺) 切除を行うほうが予後を延長できる可能性があり, こうしたバイオマーカーの存在のために肝 (肺) 切除を回避すべきかについては不明である。したがって, RAS もしくは BRAF 遺伝子変異を有する症例では, 肝 (肺) 切除後の注意深いフォローアップが必要である。

周術期薬物療法の前のバイオマーカー検査を実施するデメリットはない一方で, RAS 遺伝子変異, BRAF 遺伝子変異は予後予測に役立つ可能性があり, これらに対する検査を行うことが強く推奨される。また, ミスマッチ修復機能欠損 (MSI-H/dMMR) 検査は Stage II/III の術後における治療選択に有用であり, 行うことを強く推奨する。なお将来的にはこれらに ctDNA など新たなバイオマーカーが加わる可能性がある。

文献

- 1 Formica, V. et al. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst 114, 517-527, doi:10. 1093/jnci/djab190 (2022).
- 2 André, T. et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. Journal of Clinical Oncology 33, 4176-4187, doi:10. 1200/jco. 2015. 63.

4238 (2015).

3 Des Guetz, G. et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 45, 1890-1896, doi:10. 1016/j. ejca. 2009. 04. 018 (2009).

4 Guastadisegni, C., Colafranceschi, M., Ottini, L. & Dogliotti, E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 46, 2788-2798, doi:10. 1016/j. ejca. 2010. 05. 009 (2010).

5 Ribic, C. M. et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349, 247-257, doi:10. 1056/NEJMoa022289 (2003).

6 Hutchins, G. et al. Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29, 1261-1270, doi:10. 1200/jco. 2010. 30. 1366 (2011).

7 Sargent, D. J. et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28, 3219-3226, doi:10. 1200/jco. 2009. 27. 1825 (2010).

8 Cohen, R. et al. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol* 39, 642-651, doi:10. 1200/JCO. 20. 01600 (2021).

9 Clancy, C., Burke, J. P., Kalady, M. F. & Coffey, J. C. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 15, e711-718, doi:10. 1111/codi. 12427 (2013).

10 Peng, J., Lv, J. & Peng, J. KRAS mutation is predictive for poor prognosis in rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 36, 1781-1790, doi:10. 1007/s00384-021-03911-z (2021).

11 O'Connell, E., Reynolds, I. S., McNamara, D. A., Prehn, J. H. M. & Burke, J. P. Microsatellite instability and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 34, 57-62, doi:10. 1016/j. suronc. 2020. 03. 009 (2020).

12 Swets, M. et al. Microsatellite instability in rectal cancer: what does

it mean? A study of two randomized trials and a systematic review of the
 literature. *Histopathology* 81, 352-362, doi:10. 1111/his. 14710 (2022).
 13 Cercek, A. et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally
 Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 386, 2363-2376, doi:10.
 1056/NEJMoa2201445 (2022).
 14 Brudvik, K. W. et al. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after
 resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 102, 1175-1183, doi:10.
 1002/bjs. 9870 (2015).
 15 Passiglia, F. et al. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of
 liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic
 review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 99, 150-157, doi:10.
 1016/j. critrevonc. 2015. 12. 015 (2016).
 16 Tosi, F. et al. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic
 Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-
 Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 16, e153-e163, doi:10. 1016/j. clcc.
 2017. 01. 004 (2017).
 17 Gau, L. et al. Impact of BRAF mutations on clinical outcomes following
 liver surgery for colorectal liver metastases: An updated meta-analysis.
Eur J Surg Oncol 47, 2722-2733, doi:10. 1016/j. ejso. 2021. 05. 039 (2021).
 18 Huang, J. et al. Prognostic value of KRAS mutation in patients undergoing
 pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: A systematic review and
 meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 160, 103308, doi:10.1016/j.critrevonc.
 2021. 103308 (2021).

CQ10 直腸癌に対して側方郭清は推奨されるか？

腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、壁深達度が cT3 以深の直腸癌には側方郭清を推奨する。側方リンパ節転移の診断基準は確立されておらず、現時点では側方郭清を省略できる症例の基準は明らかではない。

① 術前または術中診断にて側方リンパ節転移陽性の場合は、側方郭清を行うことを強く推奨する。（推奨度 1・エビデンスレベル C）

② 術前または術中診断にて側方リンパ節転移陰性の場合の側方郭清の生存率改善効果は限定的であるが、局所再発の抑制効果が期待できるため行うことを弱く推奨する。（推奨度 2・エビデンスレベル B）

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ10-①	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ10-②	4% (1/23)	96% (22/23)	0%	0%	0%

本邦での後方視的研究によると、下部直腸癌の 15-20%^{(1), (2), (3), (4), (5)}に側方リンパ節転移が存在する。側方リンパ節転移は欧米では全身性疾患の兆候と捉えられる傾向があり、一般にこれらの予後は不良であるが、R0 切除し得た症例では 45-55%^{(1), (3), (4), (5)}に 5 年生存が得られることが多数報告されている。特にリンパ節転移個数が少ない症例⁽⁶⁾や内腸骨領域⁽⁷⁾に転移が限局した症例の側方郭清効果は高い。大腸癌研究会全国登録における 1995～2004 年の pT3・T4 下部直腸癌症例の傾向スコア解析法を用いた解析では、側方郭清例の 5 年全生存率は非郭清例と比較して良好であり (68.9% vs. 62.0%)⁽⁸⁾、術前画像上で側方リンパ節が軽度腫大する症例には側方郭清の予後改善効果が存在することを示した多施設研究もある⁽⁹⁾。また D3 リンパ節郭清の対象となる下腸間膜根リンパ節転移に比べ、側方リンパ節転移の郭清効果は高い^{(5), (10)}。後方視的研究の限界として一定のバイアスがかかっている可能性があるものの、複数の研究において郭清効果を示唆する一貫した結果が得られており、側方郭清により生存改善が期待される意義は大きいと考えられる。術前化学放射線療法を施行した症例においても、治療前に腫大した側方リンパ節が存在する場合には治療後も側方リンパ節転移が高率であることが報告されており、側方郭清の省略は推奨されない^{(11), (12), (13)}。

明らかな側方リンパ節転移のない症例における側方郭清の意義に関して、JCOG0212 試験では術前 CT または MRI にて短径 10 mm 以上の側方リンパ節が存在せず、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側に位置する直腸癌を対象に、無再発生存期間を主要評価項目として直腸間膜切除 (ME) 群の直腸間膜切除+側方郭清 (ME+LLND) 群に対する非劣性が検討された。その結果、無再発生存期間において、ME+LLND 群に対する ME 群のハザード比は 1.07 (90.9%

信頼区間 0.84-1.36) であり、非劣性マージンの上限を 1.34 とした本試験において、ME 群の ME+LLND 群に対する非劣性は統計学的に証明されなかった (P non-inferiority =0.0547) ⁽¹⁴⁾。局所再発の頻度は ME 群 (12.6%) に比べて ME+LLND 群で有意に低率 (7.4%) であったが、両群の無再発生存曲線は極めて近似しており、副次的評価項目である全生存率、無局所再発生存率のいずれにも有意差はなかった。一方、近年報告された長期追跡データでは、7 年局所無再発生存率 (ME+LLND vs ME; 82.9% vs 78.9%) と 7 年側方無再発生存率 (ME+LLND vs ME; 85.3% vs 80.3%) はともに ME+LLND 群の方が良好であり、cStage III を対象とするサブグループ解析において、ME+LLND 群の無再発生存期間は有意に良好であった ⁽¹⁵⁾。短期手術成績において、ME+LLND 群には約 100 分の手術時間延長と約 240 ml の出血量増加が認められ、Grade 3~4 の手術合併症は ME 群 (16.0%) と比較して ME+LLND 群 (21.7%) で多い傾向があった ⁽¹⁶⁾。排尿機能、男性性機能には有意な差がないものの ^{(17) (18)}、中等度以上の勃起機能障害の発生は ME 群よりも ME+LLND 群に多い傾向を認めた ⁽¹⁸⁾。

側方郭清が高難度手術に位置づけられている欧米では、側方リンパ節転移が陰性と判断される症例に関しては、側方郭清を行わないことが推奨されている ⁽¹⁹⁾。しかしながら、JCOG0212 試験の結果からは、側方領域に腫大したリンパ節が存在しない症例においても側方郭清を一律に省略することは局所制御の観点から推奨されない。局所制御や生存改善に関して側方郭清に期待される効果の程度を認識し、手術リスク・術後機能障害とのバランスを総合的に考慮して適応を決定すべきである。なお、術前化学放射線療法が施行された側方転移陰性症例における側方郭清の意義は明らかでなく、局所制御治療を併用することの侵襲性にも留意する。

現時点では側方郭清を省略できる症例の基準は明らかでない。術前放射線療法に側方リンパ節郭清と同等の治療効果があるとの RCT の結果が本邦から報告されているが検討症例数が少なく ⁽²⁰⁾、この結果の再現性を検証した試験もない。また、側方リンパ節転移の術前診断の精度については十分でなく、診断基準の確立は今後の課題である。大腸癌研究会の後方視的研究によると、MRI による側方リンパ節転移の診断能は短径 10 mm をカットオフとするよりも短径 5 mm をカットオフとしたほうが良好であるが、従来の撮影法によるリンパ節径のみを基準とした診断能の限界も示されている ⁽²¹⁾。現在、高解像度 MRI を用いた側方転移の診断基準の確立に関する大腸癌研究会の多施設研究が進行中であり、リンパ節の長径と短径の組み合わせによって 90%以上の感度でリンパ節転移の抽出が可能であることが報告されている ⁽²²⁾。

文献

- (1) Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2006; 49: 1663-1672
- (2) Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, et al: Outcomes of surgery alone for

- lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 567-576
- (3) Ueno M, Oya M, Azekura K, et al: Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 756-763
- (4) Kanemitsu Y, Komori K, Shida D, et al: Potential impact of lateral lymph node dissection (LLND) for low rectal cancer on prognoses and local control: A comparison of 2 high-volume centers in Japan that employ different policies concerning LLND. *Surgery* 2017; 162: 303-314
- (5) Inoue H, Sakai K, Nozawa H, et al: Therapeutic significance of D3 dissection for low rectal cancer: a comparison of dissection between lateral pelvic lymph nodes and the lymph nodes along the root of the inferior mesenteric artery in a multicenter retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36:1263-1270
- (6) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Prognostic determinant of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 234: 190-197
- (7) Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, et al; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? *Ann Surg* 2012; 255: 1129-1134
- (8) Ozawa H, Kotake K, Hosaka M, et al: Impact of lateral pelvic lymph node dissection on the survival of patients with T3 and T4 low rectal cancer. *World J Surg* 2016; 40: 1492-1499
- (9) Hida K, Nishizaki D, Sumii A, et al: Prognostic impact of lateral pelvic node dissection on the survival of patients in low rectal cancer subgroup based on lymph node size. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:6179-6188
- (10) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Potential prognostic benefit of lateral pelvic node dissection for rectal cancer located below the peritoneal reflection. *Ann Surg* 2007; 245: 80-87
- (11) Yang X, Yang S, Hu T, et al: What is the role of lateral lymph node dissection in rectal cancer patients with clinically suspected lateral lymph node metastasis after preoperative chemoradiotherapy? A meta-analysis and systematic review. *Cancer Medicine* 2020; 9:4477-4489
- (12) Ogura A, Konishi T, Cunningham C, et al: Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local

- recurrence in enlarged nodes: results of the multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:33-43
- (13) Kim MJ, Chang GJ, Lim H-K, et al: Oncological impact of lateral lymph node dissection after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:3525-3533
- (14) Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection for clinical stage II/III lower rectal cancer (JCOG0212) : a multicenter, randomized controlled, noninferiority trial. *Ann Surg* 2017; 266: 201-207
- (15) Tsukamoto S, Fujita S, Ota M, et al: Long-term follow-up of the randomized trial of mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection in rectal cancer (JCOG0212). *Br J Surg.* 2020;107(5):586-594
- (16) Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212) : results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 616-621
- (17) Ito M, Kobayashi A, Fujita S, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery: Results from a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or III lower rectal cancer (Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0212). *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 463-468
- (18) Saito S, Fujita S, Mizusawa J, et al; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery: Results of a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for patients with lower rectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0212. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1851-1858
- (19) You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al : The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2020; 63:1191-1222
- (20) Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, et al: Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1274-1280

- (21) Ogawa S, Hida J, Ike H, et al: Selection of lymph node-positive cases based on perirectal and lateral pelvic lymph nodes using magnetic resonance imaging: study of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Ann Surg Oncol 2016; 23: 1187-1194
- (22) Kawai K, Shiomi A, Miura T, et al. Optimal diagnostic criteria for lateral lymph node dissection using magnetic resonance imaging: a multicenter prospective study. ANZ J Surg 2023; 93: 206-213

CQ11 切除可能な直腸癌に対して術前治療は推奨されるか？

①局所再発リスクが高い症例に対しては，術前化学放射線療法を行うことを弱く推奨する。
(推奨度 2・エビデンスレベル B)

②局所再発リスクが高い症例に対しては，術前化学療法(放射線療法なし)は，行わないことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル C)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ11-①	9% (2/23)	91% (21/23)	0%	0%	0%
CQ11-②	0%	13% (3/23)	78% (18/23)	4% (1/23)	4% (1/23)

本邦では，下部直腸進行癌に対してはTME(あるいは TSME)＋自律神経温存側方郭清が標準的に行われ，生存率，局所再発率ともに良好な成績が報告されており^{1, 2)}，欧米で標準である術前放射線療法は積極的には行われていないのが現状である。

側方リンパ節転移がないと診断された症例において，術前放射線単独療法後における側方リンパ節郭清の有無を比較した本邦におけるランダム化比較試験では，両群の無再発率，全生存率に差はなく，側方郭清を施行しない群で有意に排尿障害，性機能障害が少ないことが報告されているが³⁾，45 例と少数例の検討であることから，この報告の意義は限定的である。

以上より，本邦における術前放射線療法の局所再発低減における上乗せ効果，あるいは側方郭清の代替としての有効性については，現時点で明らかなエビデンスはなく，標準治療は upfront surgery である。

切除可能な直腸癌に対する術前治療は，側方郭清が行われない欧米において，局所再発率の低減と拡大郭清の合併症回避を目的に治療開発がなされた。筋層外浸潤，またはリンパ節転移陽性の直腸癌に対する治癒切除後の症例に対する術後補助療法として，補助療法なし，化学療法単独，放射線療法単独，放射線療法と化学療法を組み合わせた治療の 4 群がランダム化比較された試験において，放射線療法と化学療法群を組み合わせた治療で最も再発率が低かった⁴⁾。その結果も踏まえ，NIH コンセンサス会議において，Stage II または III の直腸癌に対する術後補助療法として，化学療法と放射線療法を組み合わせた治療が推奨された⁵⁾。その後，術後化学放射線療法と術前化学放射線療法をランダム化比較した試験が行われ，術前化学療法群で局所制御率が高かったことが報告された⁶⁾。

その他の複数の臨床試験及びメタアナリシスにて，術前放射線療法により，生存率の向上は認めないものの，局所再発率の低下が示されている^{7, 8, 9)}。このため欧米では，局所進行直腸癌に対して術前放射線療法を行うことが標準であるが，適応は様々なリスク因子

[NCCN/ESMO ガイドラインで挙げられているリスク因子：占居部位(下部直腸)，T3/4，リンパ節転移陽性，CRM involved，EMVI[+] によって層別化されており，欧州と米国でも同一ではない^{10, 11)}。また，術前放射線療法を実施した場合，腸管障害，排便機能障害，性機能障害，2次癌発生などの有害事象の発生率が増加する^{12, 13, 14)}。

以上より，欧米のエビデンスを参照すれば，局所再発リスクが高いと予想される症例において術前放射線療法を行うことが考慮される。

術前放射線療法の方法として，術前化学放射線療法(long course CRT，LC-CRT)が標準的であるが，欧州を中心に術前短期放射線単独療法(short course RT，SCRT)も実施されている。LC-CRT と SCRT の比較では LC-CRT が pCR 率は高いものの，局所制御率，生存率及び遅発性有害事象は同等と報告されている^{15, 16)}。強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy：IMRT)を用いた術前化学放射線療法の第 II 相試験においては，急性期消化器毒性の軽減効果は認められておらず，今後遅発性有害事象軽減も含めた IMRT の有用性についての評価が必要である¹⁷⁾。

術前化学放射線療法が標準である海外においては，主に低リスク症例を対象として放射線照射による有害事象を回避し，遠隔転移の制御による生存率の向上を目指した，放射線照射を伴わない術前化学療法の有効性を示唆するデータも出てきている。PROSPECT 試験は括約筋温存手術が可能な cT2N1，T3N0，or T3N1 (Stage IIA，IIIA，or IIIB)の低リスク症例を対象に術前化学放射線療法群と術前化学療法群(mFOLFOX6)にランダム化し，術前化学療法群では non-responder のみに選択的に術前化学放射線療法を実施する第 II/III 相試験である。主要評価項目の 5 年無病生存率が FOLFOX 群で 80.8% (95% CI，77.9～83.7)，化学放射線療法群では 78.6% (95% CI，75.4～81.8) と FOLFOX 群の非劣性が証明され，病理学的完全寛解も FOLFOX 群で 21.9%，化学放射線療法群で 24.3%であった。なお，術前化学療法群では，10.4%の症例で術前または術後に放射線治療が実施されている¹⁸⁾。FOWARC 試験は，T4 や下部直腸原発といった高リスク症例を含む cStage II (T3-4N0)/III (T1-4N1-2)を対象とした 5-FU/LV 併用術前化学放射線療法(FU+RT)と mFOLFOX 併用術前化学放射線療法(mFOLFOX6+RT)，術前化学療法単独(mFOLFOX6)の 3 群の比較で，mFOLFOX を含む治療群の 3 年無病生存率における優越性を検証する第 III 相試験である。なお，術後補助化学療法は FU+RT 群では 5-FU/LV，その他の 2 群では mFOLFOX であった。結果，3 年無病生存率に有意差はなく (FU+RT：72.9%，mFOLFOX+RT：77.2%，mFOLFOX：73.5%；p=0.709)，mFOLFOX を含む治療群の優越性は示されなかったものの，全生存率および局所再発率にも有意差は認められなかった¹⁹⁾。現在，cT2N+ or cT3-4aNany，MRF uninvolved を対象とした，化学放射線療法に対する術前化学療法(CAPOX) + 選択的放射線療法の非劣性を見る CONVERT 試験が進行中であり，pCR 率は両群同等であることが報告されているが，今後の主要評価項目の公表が待たれる²⁰⁾。

術前化学療法については，上記のごとく，PROSPECT 試験により局所再発リスクが比較的低い対象では LC-CRT と術前化学療法+選択的放射線療法の非劣性が証明されているもの

の、本邦の標準治療である upfront の手術療法との比較試験はない。さらに、局所再発リスクが高い症例に対しては、術前化学療法のための有効性は現時点では明確ではないことから、行わないことを弱く推奨する。

なお、Total neoadjuvant therapy (TNT)およびNon operative management (NOM)については、それぞれ CQ12 および CQ13 を参照されたい。

文献

- 1) Fujita S, et al. ; Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. Ann Surg. 2017;266:201-207.
- 2) Ozawa H, et al. ; Impact of Lateral Pelvic Lymph Node Dissection on the Survival of Patients with T3 and T4 Low Rectal Cancer. World J Surg. 2016;40:1492-9.
- 3) Nagawa H, et al. ;Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. Dis Colon Rectum. 2001;44:1274-80.
- 4) Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med. 1985;312:1465-1472.
- 5) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. Jama. 1990;264:1444-1450.
- 6) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:1731-1740.
- 7) Van Gijn W, 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
- 8) Sauer R 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
- 9) Rahbari NN, et al. ; Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg Oncol. 2013;20:4169-4182.
- 10) ESMO guideline
- 11) NCCN guideline
- 12) Peeters KC, 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: 6199-206
- 13) Wiltink LM, et al. ; Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50:2390-8.
- 14) Birgisson H, et al. ; Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6126-31.
- 15) Bujko K, 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(10):1215-23.
- 16) Ngan SY, 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;30:3827-33.
- 17) Hong TS, et al. ; NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0822: A Phase 2 Study of Preoperative Chemoradiation Therapy Using Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:29-36.
- 18) Schrag D, et al. ; Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Eng J Med.* 2023 Jun 4. Online ahead of print.
- 19) Deng Y, et al. ; Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:3223-3233.
- 20) WJ Mei, et al ; Neoadjuvant Chemotherapy With CAPOX Versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer With Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): Initial Results of a Phase III Trial. *Ann Surg.* 2023; 277: 557-564

CQ12 直腸癌に対する Total Neoadjuvant Therapy (TNT) は推奨されるか？

直腸癌に対する TNT は行わないことを弱く推奨する。(推奨度 2, エビデンスレベル C)

TNT とは、局所制御は改善するが、遠隔転移の抑制や予後改善効果が示されていない術前化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) の弱点を補完するため、忍容性の低い術後補助化学療法に代わり全身薬物療法を術前治療に組み込んだ治療戦略である。全身薬物療法を、術前照射前に行う induction chemotherapy (INCT), 照射後に手術までの待機期間に行う consolidation chemotherapy (CNCT) の開発が行われてきたが、照射法 (long course CRT, 5x5Gy 短期照射 (SCRT)), 薬物療法のレジメンや期間にも一定のコンセンサスが得られていないのが現状である。

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ12	0%	4% (1/23)	70% (16/23)	4% (1/23)	22% (5/23)

<TNT (INCT/CNCT) vs. CRT>

TNT と CRT を無作為化比較した試験は、現時点で表に示す 5 つが報告されている [1-9]。有効性に関して、病理学的完全奏功 (pCR) 率については、RAPIDO 試験 (28% vs. 14%) [6], PRODIGE23 試験 (28% vs. 12%) [3] では、pCR 率の有意な向上が報告しているが、有意差なしとする報告もある。一方、手術症例での R0 切除率が有意に改善したとする報告はない。局所再発率については有意に改善したとする報告はない一方、RAPIDO 試験の最新の報告では、手術症例における 5 年局所再発率は TNT 群で高く (12% vs. 8%), その多くは術中穿孔をきたした症例であったとしている [8]。RAPIDO 試験 [7], PRODIGE23 試験 [3] では遠隔転移再発率はそれぞれ (TNT 群 vs CRT 群), 23% vs. 30% (5 年), 17% vs. 25% (3 年), 無病生存率については 72% vs. 66% (5 年), 76% vs. 69% (3 年) で有意な改善を報告しているが、有意差なしとする試験の報告もある。一方、5 年以上経過観察を行ったうえで、全生存率 (OS) が改善したとする報告はない。

毒性に関しては、CRT に薬物療法を加えることで、毒性は増すとする報告が多いが、GCR-3 試験では、術後補助化学療法と比較して、術前投与では投与量を保ちつつ、薬物療法の毒性 (G3/4) が低かったと報告している (19% vs. 54%) [1]。

これらのランダム化試験を含む 3 つの CRT と TNT を比較したメタ解析の結果では、いずれも TNT で高い pCR 率が得られているものの、無病生存率 (DFS), OS に関しては一貫した結果が得られておらず議論の残るところである [13-15]。

<INCT (全身薬物療法 + long course CRT) vs. CNCT (long course CRT + 全身薬物療法)>

CAO/ARO/AIO-12 試験は、ドイツで行われた long course CRT に 3 サイクルの FOLFOX を加えた INCT および CNCT の有効性を比較した試験である[10, 11]。CR 率は CNCT 群で有意に高く (21% vs. 28%), 無増悪生存率, 毒性, QOL には差がなく, 臓器温存を重要視するならば CNCT が推奨されると結論づけている。また, CAO/ARO/AIO-04 試験との統合解析では, long course CRT に対する TNT の全生存率への上乗せ効果はなく, TNT は臓器温存を目指す一部の患者にとっての選択肢だと結論付けている[16]。OPRA 試験は, 米国で行われた long course CRT に FOLFOX または CAPOX を加えた INCT と CNCT の有効性をヒストリカルコントロールと比較した試験である[12]。主評価項目である DFS はコントロールと比較して両群で差を認めなかったものの, 探索的な試験治療群間の比較では, 根治切除 (total mesorectal excision: TME) を回避できる, TME-free survival という新しい副次的評価項目が, CNCT 群で有意に上回ることが示され, CNCT が非切除治療 (nonoperative management: NOM) を目指す場合には有用であることが示唆された。NOM の解説については, CQ13 を参照頂きたい。

一方, 本邦からの TNT に関するデータは乏しく, 単施設からの単アーム第 II 相試験結果が報告されているのみである。Konishi らは FOLFOX + bevacizumab 後に S-1/RT を行う INCT の有効性・安全性を評価し, 術後合併症率を上昇させることなく pCR 率が 37. 2% と高率で, 安全で妥当な治療だと報告している[17]。

これまでの大規模臨床試験の結果から, TNT により pCR 率や NOM のチャンスが上昇することが期待できるものの, 全生存率の改善効果は未だ明らかでない。また, 本邦の標準治療である手術先行治療と比較し, 手術の難易度や術後合併症率を比較した報告は皆無であり, 治療の安全性に対する評価は不十分であると言わざるを得ない。加えて, 治療が過剰となる可能性, 半年以上にわたる治療期間の延長, 医療費の増加も問題である。

以上より, 現状では直腸癌に対する TNT は日常臨床として行わないことを弱く推奨する。特に術前放射線治療に精通していない施設での安易な TNT の導入は控えるべきであり, TNT は適切に計画された臨床試験として行い, 本邦での治療成績を明らかにしたうえで, 治療対象および最適なレジメンを検討すべきである。

文献

1. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, 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 28:859-65, 2010.
2. 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* 26:1722-8, 2015.
3. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:702-15, 2021.
4. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 27:834-42, 2016.
5. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 30:1298-303, 2019.
6. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:29-42, 2021.
7. Bahadoer RR, Hospers GAP, Marijnen CAM, et al. Risk and location of distant metastases in patients with locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment or chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer* 185:139-49, 2023.
8. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy followed by Chemotherapy and Surgery Compared to Long-course Chemoradiotherapy and Surgery - A Five-year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg*, 278:e766-e772 2023..
9. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 40:1681-92, 2022.
10. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 37:3212-22, 2019.

- 1 11. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus
2 Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for
3 Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the
4 CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 8:e215445, 2022.
- 5 12. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in
6 Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy.
7 *J Clin Oncol*. 2022 40:2546-2556, 2022.
- 8 13. Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard
9 Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-
10 analysis. *JAMA Netw Open* 3:e2030097, 2020.
- 11 14. Liu S, Jiang T, Xiao L, et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus
12 Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A
13 Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* 26:e1555-e1566, 2021.
- 14 15. Kong JC, Soucisse M, Michael M, et al. Total Neoadjuvant Therapy in
15 Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis of
16 Oncological and Operative Outcomes. *Ann Surg Oncol* 28:7476-7486, 2021.
- 17 16. Diefenhardt M, Fleischmann M, Martin D, et al. Clinical outcome after
18 total neoadjuvant treatment (CAO/ARO/AIO-12) versus intensified neoadjuvant
19 and adjuvant treatment (CAO/ARO/AIO-04) a comparison between two multicenter
20 randomized phase II/III trials. *Radiother Oncol* 179:109455, 2023.
- 21 17. Konishi T, Shinozaki E, Murofushi K, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant
22 Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and Laparoscopic Surgery with Selective
23 Lateral Node Dissection for Poor-Risk Low Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*
24 26:2507-13, 2019.

CQ13 直腸癌術前治療後 cCR 症例に対する Non-Operative Management (NOM) は推奨されるか？

行わないことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル C)

推 奨 度	行うことを強 く推奨する	行うことを弱 く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨度なし
CQ13	4% (1/23)	4% (1/23)	39% (9/23)	52% (12/23)	0%

欧米では、cStage I～III 直腸癌の再発リスクに応じて術前化学放射線治療（nCRT）を行うことが標準治療とされている。さらに、2018 年から、米国 NCCN ガイドラインでは、術後補助療法を術前に行う Total neoadjuvant therapy (TNT) が推奨される治療選択に加えられた [1]。そして、それらの直腸癌の術前治療後に臨床的完全奏効（cCR）が達成された場合、手術を行わずに待機的な治療を行う非手術的管理（Non-Operative Management; NOM, 積極的経過観察, Watch and Wait 療法）が検討されることがある。

直腸癌に対する NOM は、2004 年に Habr-Gama ら [2] により、nCRT 後に cCR を達成した一部の患者に対する有効な選択肢として世界で初めて提案された。切除可能な下部直腸腺癌患者 265 人に、術前補助療法として 5-FU, ロイコボリン, 50. 4Gy の放射線治療が行われ、27%の患者が cCR を達成した。その後、平均追跡期間 57. 3 ヶ月の間に、3 名（4%）が遠隔転移を、2 名（3%）が局所再発を発症したが、局所再発は、小線源療法または経肛門的切除術により救済された。再発率および癌関連死亡率は、NOM 群でそれぞれ 7. 0%および 0%, 手術群で 13. 6%および 9%であった。Maas ら [3] は、NOM が選択された cCR 患者 21 名と、外科的切除を受けた pCR 患者 20 名の対照群との転帰を比較した。NOM 群では、対照群と比べて、失禁スコア、腸機能スコアが低く、平均排便回数が少ないことが報告された。2 年無病生存率 (DFS), 全生存率 (OS) については、両群間に統計的な差は認められなかった (NOM 群 : 89%, 100%, 対照群 : 93%, 91%)。その他にも、NOM の有効性と安全性を示す類似の研究結果が幾つか報告されている。しかし、そのほとんどがレトロスペクティブ研究であり、患者数も多岐にわたる [4-9]。レトロスペクティブ研究以外では、複数の単一施設による前向き研究、NOM 患者 (n=880) の世界最大のデータセットである International Watch & Wait Database (IWWD) [10], および幾つかのメタアナリシス [11-13] からも NOM の良好な成績が報告されている。

2022 年に発表された OPRA 試験 [14] は、腫瘍の奏効率を高めることを目的とした TNT に NOM を組み込んだ最初の前向き無作為化第 II 相試験であった。この試験では、TNT を受けた直腸癌患者の半数で臓器温存が可能であること、nCRT 後に地固め化学療法を行うことが、pCR 率を最大化する最適な戦略である可能性が示された。その他の第 II/III 相試験の結果

も合わせると、nCRT を単独で受けた直腸癌患者の約 10-20%が pCR を獲得する[15, 16]一方で、TNT レジメンを導入した場合、pCR 率は 20-60%に達する可能性がある[14, 17, 18]。

NOM についての良好な結果がある一方で、NOM の大きな不確定要素の一つは、腫瘍学上の長期的な治療成績の不足である [19] 。NOM は長期に積極的なサーベイランスが必須で、現在、直腸指診、内視鏡、MRI による密な評価が標準的な方法とされるが、検討が十分なされたとはいえない。腫瘍の再増殖が cCR 患者の 25-30%で起こり [10] , その多くは最初の 1 年間に生じ 2 年を過ぎるとほとんどプラトーとなる。再増殖しても局所制御ができないことは少ないとされるが、遠隔転移の割合が高くなり、予後が低下する可能性があることも懸念材料の一つである[10, 20, 21]。また、術前治療後に NOM を行った後の再発例に対して救済手術を行うと、通常の手術単独療法に比べて有害事象や機能（排尿/性機能）的障害の増加も予想される。実際に、最新のオランダからの多施設研究では、NOM 後に患者が手術を必要とした場合、QOL と機能的転帰は悪化した[22]。本邦からも CRT 後に NOM を行った患者の 41. 7%に局所制御不能な増大があったとの報告があり、適切な監視プロトコルのない非手術的管理は、腫瘍学的転帰を悪化させる可能性あることに注意する必要がある[23]。

以上から、術前治療が標準治療として行われる環境下においては、NOM は術前治療後の cCR を伴う直腸癌患者にとって今後の治療選択肢のオプションとなる可能性がある。しかし、このような戦略が広く実施される前に必要な、患者と医療提供者が共有する臨床データが不足している。NOM は、外科的切除を安全で積極的なサーベイランスに置き換えることを基本としており、現段階では、術前治療のレジメン、cCR の定義、疾患モニタリングのための確立された診断方法など包括的サーベイランス方法を含めて、腫瘍学的安全性を損なうことなく NOM 戦略の適切な候補を特定するための客観的な標準化がなされていない。したがって、cStage I~III 直腸癌における安易な NOM の実施は控えるべきで、原則的にプロトコルと客観的な評価基準を備えたプロスペクティブ試験のもとで行われるべきである。

文献

1. NCCN NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
2. 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 240:711-717, 2004
3. 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 29: 4633-4640, 2011

- 1 4. Lai CL, Lai MJ, Wu CC, et al: Rectal cancer with complete clinical
2 response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or “watch and
3 wait”. *Int J Colorectal Dis* 31:413-419, 2016
- 4 5. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, et al: A single-centre experience of
5 chemoradiotherapy for rectal cancer: Is there potential for nonoperative
6 management? *Colorectal Dis* 14:567-571, 2012
- 7 6. Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, et al: Surveillance after neoadjuvant
8 therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have
9 comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis*
10 30:769-774, 2015
- 11 7. Li J, Li L, Yang L, et al: Wait-and-see treatment strategies for rectal
12 cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant
13 chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*
14 7:44857-44870, 2016
- 15 8. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al: Nonoperative management of rectal
16 cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg*
17 256: 965-972, 2012
- 18 9. Araujo RO, Valadão M, Borges D, et al: Nonoperative management of rectal
19 cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical
20 response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol* 41:1456-1463, 2015
- 21 10. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al: Long-term outcomes of
22 clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in
23 the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre
24 registry study. *Lancet* 391:2537-2545, 2018
- 25 11. Li J, Li L, Yang L, et al: Wait-and-see treatment strategies for rectal
26 cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant
27 chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*
28 7:44857-44870, 2016
- 29 12. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al: A watch-and-wait approach for
30 locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following
31 neoadjuvant chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*
32 *Gastroenterol Hepatol* 2:501-513, 2017
- 33 13. Sammour T, Price BA, Krause KJ, Chang GJ. Nonoperative Management or
34 'Watch and Wait' for Rectal Cancer with Complete Clinical Response After
35 Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Critical Appraisal. *Ann Surg Oncol*. 2017
36 Jul;24(7):1904-1915.

- 1 14. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al: Organ preservation in
2 patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant
3 therapy. *J Clin Oncol* 40:2546-2556, 2022
- 4 15. van der Sluis FJ, van Westreenen HL, van Etten B, et al: Pretreatment
5 identification of patients likely to have pathologic complete response after
6 neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*
7 33:149-157, 2018
- 8 16. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al: Adoption of Total Neoadjuvant
9 Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 4:e180071, 2018
- 10 17. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al: Short-Course radiotherapy
11 followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus
12 preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in
13 locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3
14 trial. *Lancet Oncol* 22:29-42, 2021
- 15 18. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, et al: Neoadjuvant chemotherapy with
16 Folfirinox and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally
17 advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised,
18 open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:702-15, 2021
- 19 19. Park I. J. , You Y. N. , Agarwal A. , et al: Neoadjuvant treatment
20 response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J*
21 *Clin Oncol* 30:1770-1776, 2012
- 22 20. Cotti GC, Pandini RV, Braghiroli OFM, et al: Outcomes of Patients With
23 Local Regrowth After Nonoperative Management of Rectal Cancer After
24 Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 65:333-339, 2022
- 25 21. Smith J. J. , Strombom P. , Chow O. S. , et al: Assessment of a Watch-and-
26 Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After
27 Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol*;5:e185896, 2019
- 28 22. Custers PA, van der Sande ME, Grotenhuis BA, et al; Dutch Watch-and-Wait
29 Consortium. Long-term Quality of Life and Functional Outcome of Patients
30 With Rectal Cancer Following a Watch-and-Wait Approach. *JAMA Surg*
31 158:e230146, 2023
- 32 23. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, et al. Prediction of pathological
33 complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who
34 underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis*
35 *Colon Rectum* 60:368-375, 2017
- 36

CQ14 直腸癌局所再発の切除は推奨されるか？

直腸癌局所再発で R0 切除が可能と判断した場合に手術を行うことを弱く推奨する。ただし、手術侵襲とリスク、術後の QOL を考慮した上で適応を決定すべきである。骨盤内臓器全摘、骨性骨盤壁切除などは高難度であり、個々の手術チームの習熟度を十分に考慮する必要がある。

(推奨度 2・エビデンスレベル C)

推 奨 度	行うことを強 く推奨する	行うことを弱 く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨度なし
CQ14	4% (1/23)	96% (22/23)	0%	0%	0%

直腸癌局所再発に対し、外科治療と放射線療法を比較したランダム化試験はないが、再発切除例の報告は 1980 年代にはじまり¹⁾、我が国からもいくつか報告されている²⁻⁷⁾。R0 切除が最も受容性の高い予後因子であるが、近年の報告に限っても R0 切除率は 43-78. 6%とばらつきは大きい⁸⁻¹¹⁾。局所再発手術においては骨盤内臓器全摘、骨性骨盤壁切除などの技術的高難度手術が必要になる場合も少なくなく、泌尿器科や整形外科なども含めた個々の手術チームの習熟度を十分に考慮し、R0 切除が可能と判断した場合に限り切除を考慮する。術後の高い合併症率やダブルストマなどの術後 QOL について、本人および家族への十分なインフォームド・コンセントも必要不可欠である。R2 切除例では予後、局所制御とも明らかに不良であり、また QOL の改善も期待できないため、R0 切除が見込めない場合の切除は推奨できない¹²⁻¹⁴⁾。吻合部再発・前方再発例と比較し、側方再発例での R0 切除率は大きく下がる^{3, 15-17)}。仙尾骨や恥坐骨など骨性骨盤壁合併切除により R0 切除が可能となるものがある^{1-6, 18-23)}が、仙骨切除は第 2 仙骨下縁に留めるのが一般的である²⁾。同時性の遠隔転移を伴う局所再発は遠隔転移のない局所再発に比べて予後不良であるが、遠隔転移切除の既往は予後に影響しないとの報告がある^{24, 25)}。また、少数の遠隔転移を有する症例に対して、同時または分割切除により全病変を切除できれば根治が得られる場合もあり、適応は慎重かつ厳格に考慮すべきである²⁴⁻²⁸⁾。

術前放射線(再)照射は R0 切除率を向上させ、予後を改善するとの報告があり^{4, 6, 10, 29-33)}、放射線既治療例に対しても、照射法を工夫することで比較的安全に実施可能と報告されている³³⁻³⁶⁾。一方、初回放射線既治療例での手術成績は未治療例と比較し予後が悪いとの報告や^{31, 37)}、術前放射線照射や化学療法は予後改善に寄与せず、術後合併症率や再入院率が有意に増加したとの報告もある³⁸⁾。根治切除可能な直腸癌局所再発に対し、放射線未治療例を対象とした本邦で行われているランダム化試験(JCOG1801; NCT04288999)や、放

1 射線既治療例を対象としたフランスを中心に行われているランダム化試験（GRECCAR15；
2 NCT03879109）において、術前放射線（再）照射の有用性を検証しており、その結果が待たれ
3 る。

4 術中照射は、実施可能な施設に限られるものの、術前化学放射線療法後に 10～20 Gy の
5 術中照射を行い、予後が改善したという報告があり^{39, 40)}、特に他臓器浸潤例または再発例
6 で切除断端が陽性もしくは近接している場合には局所制御率の向上のために考慮してもよ
7 い治療法である^{29, 32-34, 41-43)}

8 切除可能症例に対する周術期化学療法の有効性および安全性を示したエビデンスは皆無
9 であり、化学療法の適応について慎重に検討する必要がある。近年、induction setting で
10 術前化学療法および放射線（再）照射併用後に根治切除を行う戦略が有用とする報告が少数
11 ある^{44, 45)}。現在、根治切除可能な直腸癌局所再発に対して術前化学放射線療法に術前化学
12 療法の上乗せ効果を検証するため、オランダを中心に行われているランダム化比較試験
13 （PelvEx-II；NCT04389086）が進行中である。

14 また、2022 年 4 月から、手術による根治的な治療が困難である局所再発大腸癌に対し、
15 粒子線治療が保険適応となった。粒子線治療では局所に対して高線量を照射することが可
16 能であることから、従来の放射線治療（X 線治療）と比較して良好な成績が報告されている
17 ⁴⁶⁻⁴⁸⁾。放射線治療の既往がある症例に対しても重粒子線は比較的安全に照射することが可能
18 ⁴⁸⁾である。したがって、R0 切除が困難な症例や手術拒否例などでは粒子線治療も選択肢の
19 1 つと成り得る。

20 21 22 文献

- 23 1. Wanebo HJ, Gaker DL, Whitehill R, et al: Pelvic recurrence of rectal cancer.
24 Options for curative resection. Ann Surg 1987; 205: 482-495
- 25 2. Moriya Y, Akasu T, Fujita S, et al: Total pelvic exenteration with distal
26 sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. Dis Colon Rectum
27 2004; 47: 2047-2053
- 28 3. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al: Patterns of pelvic invasion are prognostic
29 in the treatment of locally recurrent rectal cancer. Br J Surg 2001; 88: 988-
30 993
- 31 4. Saito N, Koda K, Takiguchi N, et al: Curative surgery for local pelvic
32 recurrence of rectal cancer. Dig Surg 2003; 20: 192-199
- 33 5. Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, et al: Prediction of residual disease or
34 distant metastasis after resection of locally recurrent rectal cancer. Dis
35 Colon Rectum 2010; 53: 779-789
- 36 6. Ogawa H, Uemura M, Nishimura J, et al: Preoperative Chemoradiation Followed

- by Extensive Pelvic Surgery Improved the Outcome of Posterior Invasive Locally Recurrent Rectal Cancer without Deteriorating Surgical Morbidities: A Retrospective, Single-Institution Analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4325-4334
7. Matsuyama T, Yamauchi S, Masuda T, et al: Treatment and subsequent prognosis in locally recurrent rectal cancer: a multicenter retrospective study of 498 patients. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 1243-1250
8. Nielsen MB, Rasmussen PC, Lindegaard JC, Laurberg S: A 10-year experience of total pelvic exenteration for primary advanced and locally recurrent rectal cancer based on a prospective database. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1076-1083
9. Ghouti L, Pereira P, Filleron T, et al: Pelvic exenterations for specific extraluminal recurrences in the era of total mesorectal excision: is there still a chance for cure?: a single-center review of patients with extraluminal pelvic recurrence for rectal cancer from March 2004 to November 2010. *Am J Surg* 2015; 209: 352-362
10. Harris CA, Solomon MJ, Heriot AG, et al: The Outcomes and Patterns of Treatment Failure After Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg* 2016; 264: 323-329
11. You YN, Skibber JM, Hu CY, et al: Impact of multimodal therapy in locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2016; 103: 753-762
12. Hagemans JAW, van Rees JM, Alberda WJ, et al: Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 448-454
13. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Selvaggi F: Effect of Surgery on Health-Related Quality of Life of Patients With Locally Recurrent Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 753-761
14. Rausa E, Kelly ME, Bonavina L, et al: A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2017; 19: 430-436
15. Moore HG, Shoup M, Riedel E, et al: Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1599-1606
16. Kusters M, Dresen RC, Martijn H, et al: Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1444-1449
17. Sorrentino L, Belli F, Guaglio M, et al: Prediction of R0/R+ surgery by

- different classifications for locally recurrent rectal cancer. *Updates Surg* 2021; 73: 539-545
18. Uehara K, Ito Z, Yoshino Y, et al: Aggressive surgical treatment with bony pelvic resection for locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 413-420
19. Bosman SJ, Vermeer TA, Dudink RL, et al: Abdominosacral resection: long-term outcome in 86 patients with locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 699-705
20. Colibaseanu DT, Dozois EJ, Mathis KL, et al: Extended sacropelvic resection for locally recurrent rectal cancer: can it be done safely and with good oncologic outcomes? *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 47-55
21. Milne T, Solomon MJ, Lee P, et al: Assessing the impact of a sacral resection on morbidity and survival after extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 1007-1013
22. Solomon MJ, Brown KG, Koh CE, et al: Lateral pelvic compartment excision during pelvic exenteration. *Br J Surg* 2015; 102: 1710-1717
23. Austin KK, Herd AJ, Solomon MJ, Ly K, Lee PJ: Outcomes of Pelvic Exenteration with en Bloc Partial or Complete Pubic Bone Excision for Locally Advanced Primary or Recurrent Pelvic Cancer. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 831-835
24. Tanaka A, Uehara K, Aiba T, et al: The role of surgery for locally recurrent and second recurrent rectal cancer with metastatic disease. *Surg Oncol* 2020; 35: 328-335
25. Voogt ELK, van Zoggel DMGI, Kusters M, et al: Impact of a history of metastases or synchronous metastases on survival in patients with locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2021; 23: 1120-1131
26. Hartley JE, Lopez RA, Paty PB, et al: Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases: can it be justified? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 227-233
27. Rahbari NN, Ulrich AB, Bruckner T, et al: Surgery for locally recurrent rectal cancer in the era of total mesorectal excision: is there still a chance for cure? *Ann Surg* 2011; 253: 522-533
28. Chen Y, Li Y, Mo S, et al: The pattern and treatment outcomes for rectal cancer with concurrent locoregional recurrence and distant metastases after total mesorectal excision. *BMC Cancer* 2022; 22: 1088
29. Vermaas M, Ferenschild FT, Nuyttens JJ, et al: Preoperative radiotherapy improves outcome in recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 918-

- 1 928
- 2 30. Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG, et al: Results of a pooled analysis of
3 IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer:
4 Results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol* 2017;
5 43: 107-117
- 6 31. Nordkamp S, Voogt ELK, van Zoggel D, et al: Locally recurrent rectal cancer:
7 oncological outcomes with different treatment strategies in two tertiary
8 referral units. *Br J Surg* 2022; 109: 623-631.
- 9 32. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al: Radical resection after IORT-
10 containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome
11 in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;
12 15: 1937-1947.
- 13 33. Sorrentino L, Belli F, Valvo F, et al: Neoadjuvant (re)chemoradiation for
14 locally recurrent rectal cancer: Impact of anatomical site of pelvic recurrence
15 on long-term results. *Surg Oncol* 2020; 35 : 89-96.
- 16 34. Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, et al: Intraoperative irradiation for
17 locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J*
18 *Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1267-1274
- 19 35. Mohiuddin M, Marks G, Marks J: Long-term results of reirradiation for patients
20 with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1144-1150
- 21 36. Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GAP, et al: Feasibility of reirradiation
22 in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 1280-
23 1289.
- 24 37. Rombouts AJ, Koh CE, Young JM, et al: Does radiotherapy of the primary
25 rectal cancer affect prognosis after pelvic exenteration for recurrent rectal
26 cancer? *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 65-73
- 27 38. The PelvEx Collaborative: Factors affecting outcomes following pelvic
28 exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 650-657
- 29 39. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, et al. The impact of 5-fluorouracil
30 and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients
31 with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;
32 228: 194-200.
- 33 40. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. Locally advanced primary
34 colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-
35 FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 601-614.
- 36 41. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al: Intraoperative electron and

- external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1379-1395
42. Hashiguchi Y, Sekine T, Kato S, et al: Indicators for surgical resection and intraoperative radiation therapy for pelvic recurrence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 31-39.
43. Fahy MR, Kelly ME, Foley MP, et al: The role of intraoperative radiotherapy in advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2021; 23: 1998-2006
44. van Zoggel D, Bosman SJ, Kusters M, et al: Preliminary results of a cohort study of induction chemotherapy-based treatment for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 447-452
45. Voogt ELK, van Zoggel D, Kusters M, et al: Improved Outcomes for Responders After Treatment with Induction Chemotherapy and Chemo(re)irradiation for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 3503-3513
46. Yamada S, Kamada T, Ebner DK, et al: Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 93-101.
47. Shinoto M, Yamada S, Okamoto M, et al: Carbon-ion radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1404 Rectum. *Radiother Oncol* 2019; 132: 236-240.
48. Yamada S, Takiyama H, Isozaki Y, et al: Carbon Ion Radiotherapy for Locally Recurrent Rectal Cancer of Patients with Prior Pelvic Irradiation. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 99-106.

CQ15 遠隔転移のない切除不能直腸癌局所再発に対する放射線治療は推奨されるか？

- ①腫瘍縮小により R0 切除が可能になると期待される症例に対しては、切除を指向した化学放射線療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル B)
- ②切除が望めない症例において、粒子線治療や X 線による高精度放射線治療、小線源治療等を用いた高線量の投与を行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル C)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ15-①	0%	100% (23/23)	0%	0%	0%
CQ15-②	0%	95% (21/22)	0%	0%	5% (1/22)

直腸癌局所再発は放射線治療抵抗性を有する代表的な疾患のひとつであり、根治的外科切除が第一選択となる^{1, 2)}。局所再発症例に対する外科的切除と 45～54 Gy 程度の補助放射線療法を組み合わせた治療を対象として行われた報告^{3, 4)}によれば、根治的切除達成群において非達成群と比較して優位に生存率の改善を認めた。従って、R0 切除可能かどうかの境界にあるような症例については、まず切除を指向した化学放射線療法を行うことで腫瘍の縮小を図り、改めて切除可能性について判断することが望ましい^{4, 5)}。切除可能性の判断基準や根治的放射線治療の適応判断については各施設間で差異が大きいことから、治療方針についてはあらかじめ各領域担当医の間で十分なディスカッションを経てから決定することが望ましい。

明らかに R0 切除が望めないような症例や外科的切除を拒否する症例においては、根治的(化学)放射線治療が選択肢となる。後方視的研究ではあるが、62.5 Gy 以上の照射を行った場合に有意に局所制御率が向上し⁶⁾、総線量中央値 66.5 Gy の化学放射線療法により、5 年全生存率 40.6%、局所制御率 55.9%と良好な成績を示した⁷⁾。また、優れた線量集中性を有する体幹部定位照射(SBRT)の報告⁸⁾によれば、74.8～114.8 Gy 相当の照射により 4 年局所制御率 74.3%とさらに良好な成績を示したが、SBRT に関する報告はまだ少なく本邦においても十分な経験と設備を有する施設において探索的に施行されている段階である。小線源治療は最も線量集中性に優れた照射法であり、少数ながらも有用性が報告されているが、その手技に精通した放射線治療医や施設が必要である⁹⁾。粒子線治療(重粒子線治療・陽子線治療)については、手術による根治的な治療が困難である局所再発大腸癌に対し、2022 年 4 月から保険適応となったが、2022 年 10 月の時点で稼働している本邦の粒子線治療施設は 25 か所(重粒子線：6 か所、陽子線：18 か所、両方：1 か所)と少ない。保険適応の根拠となった報告¹⁰⁾では、粒子線治療全体による 3 年生存率 81.8%、3 年局所制御率 76.4%と良好な成績を示し、一般的な X 線治療に関する文献報告と比較して粒子線治療の成

績が良好である可能性が示唆された。陽子線治療の報告は少ないが、81.2 Gy 相当（一部化学療法併用）の照射を行い、3 年全生存率 71%、局所制御率 80%であった¹¹⁾。重粒子線治療は線量増加試験の結果¹²⁾から 84.5~89.5 Gy 相当の治療が行われており、多施設後方視的な成績報告によれば¹³⁾重粒子線治療後の 5 年全生存率 51%、局所制御率 88%であった。重粒子線に関しては本邦で多施設前向き試験が進行中であり今後エビデンスレベルの高い報告が期待される。

いずれの報告でも有害事象発生の頻度については臨床上の許容範囲内と考えられた。X 線による高精度放射線治療・陽子線治療・重粒子線治療の成績を直接比較した報告はなく、かつ、治療法によって患者・腫瘍背景が異なるため、治療法別の推奨度について議論できるほどのエビデンスはない。従って、照射の適応と照射法（粒子線治療や X 線による高精度放射線治療等）の選択については、期待される効果と予測される有害事象をふまえて、十分な経験を有する放射線治療医を交えて判断されることが望ましい。

なお、骨盤部への照射歴を有する局所再発症例への再照射は、リスク臓器の耐容線量内で再発巣へ高線量を投与することが困難なこともあり、実施しない施設も多い。腫瘍やリスク臓器の位置関係、前回の照射範囲等をもとに高線量の再照射が行われることがあるが、設備・スタッフとバックアップ体制などが整った限定的な施設に限られる。X 線による高精度放射線治療や重粒子線治療の報告によれば 3 年全生存率は 37%~61%と比較的良好であったが、有害事象の発生頻度は 21%~37%と高かったことに注意すべきである^{14~18)}。なお、リスク臓器への線量低減を図りつつ腫瘍に高線量を投与する目的で、放射線治療に先行してスペーサーを腫瘍とリスク臓器の間に挿入することがある^{13, 18)}。患者の全身状態や、骨盤内の腫瘍や癒着の状況、期待される生命予後などを十分に考慮した上で、安全にスペーサー挿入が行えると判断される場合においては検討することが可能である。

（註：本 CQ 中の Gy 表記は、いずれも Equivalent Dose in 2Gy fraction: 2 Gy 換算等価線量に換算したものである）

文献

- 1) Hagemans JAW, van Rees JM, Alberda WJ, et al. Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(3): 448-454
- 2) Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003; 237(4): 502-508
- 3) Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):502-8.

- 4) Lee J, Kim CY, Koom WS, Rim CH. Practical effectiveness of re-irradiation with or without surgery for locoregional recurrence of rectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol.* 2019;140:10-9.
- 5) Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, Brændengen M, Dueland S, Spindler KL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;113(2):151-7.
- 6) Tanaka H, Yamaguchi T, Hachiya K, et al. Radiotherapy for locally recurrent rectal cancer treated with surgery alone as the initial treatment. *Radiat Oncol J* 2017; 35(1): 71-77
- 7) Lee JH, Kim DY, Kim SY, et al. Clinical outcomes of chemoradiotherapy for locally recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol* 2011; 6: 51
- 8) Kim MS, Choi CW, Yoo SY, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(10): 695-700
- 9) 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* 46 : 895-899, 2003.
- 10) Murayama S, Yamada S, Hiroshima Y, et al. Particle beam therapy for pelvic recurrence of colorectal cancer: a registry data analysis in Japan and a systematic review. *J Radiat Res.* 2023.
- 11) Hiroshima Y, Ishikawa H, Murakami M, et al: Proton Beam Therapy for Local Recurrence of Rectal Cancer. *Anticancer Res* 2021; 41: 3589-3595.
- 12) Yamada S, Kamada T, Ebner DK, et al: Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 93-101.
- 13) Shinoto M, Yamada S, Okamoto M, et al: Carbon-ion radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1404 Rectum. *Radiother Oncol* 2019; 132: 236-240.
- 14) Cai G, Zhu J, Palmer J, et al. CAPIRI-IMRT: a phase II study of concurrent capecitabine and irinotecan with intensity-modulated radiation therapy for the treatment of recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol* 2015; 10: 57
- 15) Hu JB, Sun XN, Yang QC, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy combined with FOLFOX4 chemotherapy for unresectable recurrent rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(16): 2610-2614
- 16) Dagoglu N, Mahadevan A, Nedeia E, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) reirradiation for pelvic recurrence from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2015; 111(4): 478-482

- 1 17) Defoe SG, Bernard ME, Rwigema JC, et al. Stereotactic body radiotherapy for
2 the treatment of presacral recurrences from rectal cancers. J Cancer Res Ther
3 2011; 7(4): 408-411
- 4 18) Yamada S, Takiyama H, Isozaki Y, et al: Carbon Ion Radiotherapy for Locally
5 Recurrent Rectal Cancer of Patients with Prior Pelvic Irradiation. Ann Surg
6 Oncol 2022; 29: 99-106.

CQ16 薬物療法が奏効して画像上消失した肝転移巣の切除は推奨されるか？

薬物療法にて造影 CT 上消失した肝転移巣に対しては、術前に EOB-MRI を併施し、術中は造影超音波を用いて病変を同定し、切除することを弱く推奨する。

(推奨度 2・エビデンスレベル C)

推 奨 度	行うことを強 く推奨する	行うことを弱 く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨度なし
CQ16	57% (13/23)	43% (10/23)	0%	0%	0%

化学療法後に大腸癌肝転移巣の 5-25%が造影 CT 上同定されなくなることがあり^{1) 2)}、化学療法後に画像診断で確認できなくなった病変は disappearing liver metastasis (DLM) と呼ばれている。目下、DLM に対する最適な治療方法についてはコンセンサスが得られているとはいえない。

DLM を生じやすい条件として、腫瘍径 2cm 未満、化学療法回数の増加、oxaliplatin を用いた化学療法、腫瘍数 3 個以上、同時性肝転移が挙げられる^{1) 2)}。ただし、画像上の完全奏効が認められたとしても、病理学的な完全奏効 (complete pathological response, CPR) が常に得られているわけではなく³⁾、DLM の 34-83%ではがん細胞が生存しているとされる^{4) 5) 6)}。これらの DLM は、術前あるいは術中の同定が困難であり、すでに薬物療法が著効した DLM を切除する腫瘍学的な意義は不明であり、DLM をどこまで切除すべきかについては様々な見解がある。

現在のところ、DLM の治療報告は単独施設で行われた後方視的観察研究に限られている。DLM といえども生存がん細胞が存在している確率が高率のため、ethoxybenzyl diethylenetriamine penta-acetic acid-enhanced magnetic resonance imaging (EOB-MRI) や contrast-enhanced intraoperative ultrasonography (CE-IIOUS, 造影術中超音波検査) を用いた積極的な切除が報告されている。CE-IIOUS は通常の IIOUS では同定できない腫瘍を高率に同定できるため、特に化学療法後の転移性肝がんの切除では、最終的な画像診断法となる⁷⁾。

造影 CT では同定できなくなった 59 人の患者の 275 個の DLM のうち、EOB-MRI で同定して切除できたのは 26%で、そのうち 92%に生存癌細胞がみられたとする報告がある⁶⁾。さらに CE-IIOUS を用いると造影 CT で同定できなくなった DLM の 60%が指摘され、切除した DLM の 77%に生存癌細胞がみられた。一方、EOB-MRI でも CE-IIOUS でも同定されなかったが切除された DLM の 4%に生存癌細胞がみられ、切除しなかった DLM のうち 14%が再発した。総じて、EOB-MRI でも CE-IIOUS でも同定されない DLM が生存癌細胞を含む割合は 8%だった。この結果から、EOB-MRI と CE-IIOUS を用いた DLM の検索と切除の重要性が示唆される⁶⁾。

また、20 人の患者に同定された 111 個の DLM に対して、EOB-MRI と CE-IOUS を用いた検証では、切除病変での癌の残存や非切除病変の再増大が見られた病変の割合は、EOB-MRI と CE-IOUS で同定された病変では 100%に、EOB-MRI で同定できたが CE-IOUS では同定できず非切除した病変では 71%、EOB-MRI で同定されないが CE-IOUS で同定した病変では 15%、EOB-MRI でも CE-IOUS でも同定されない病変では 7%であった⁸⁾。

以上の報告のように、EOB-MRI と CE-IOUS を用いても定されない DLM に癌細胞が生存している確率は 10%未満と推測される。画像では同定できない DLM に対して、化学療法前の腫瘍存在領域を参考にして腫瘍の位置を予測して切除する方法もある。しかし、この方法では切除範囲が広くなり、肝切除の付加による出血量の増加、手術時間の延長、胆汁漏や肝不全などの合併症の増加を伴うことが予想される。また、大腸癌肝転移に対する肝切除後の再発率は 70%と高率であり、残肝容量を極力温存するために CE-IOUS を駆使した部分切除が望ましい^{9) 10)}。したがって、造影 CT、EOB-MRI、CE-IOUS の 3 つの画像検査でも同定できない腫瘍を、化学療法前の腫瘍位置を予想して積極的に切除するべきとはいいたい。

米国やフランスでは、薬物療法前にコイルや金のマーカーを留置した後に切除する試みも行われている¹¹⁾¹²⁾。薬物療法前の腫瘍径が 20mm 未満で、深度 1cm 以上の肝転移巣 19 個にマーキングをおこなった。薬物療法後にこれらの腫瘍の 46%が画像上消失したが、マーキングを頼りに切除やラジオ波焼灼を行った。結果的に、化学療法による CPR の割合は 29%と算出された⁹⁾。

切除せずに経過を観察した場合、再増大した DLM に対しては再切除、薬物療法、薬物療法後の切除¹³⁾などの選択肢が存在する。ただし、化学療法の発達した現在でも、治癒を得るためには肝切除による腫瘍の切除は重要であり、画像上同定可能な再発腫瘍に対しては積極的な切除が望ましい¹⁴⁾。薬物療法が奏効して画像上消失した大腸癌肝転移病変に対する、DW-MRI の術前診断能の妥当性に関する日欧共同の観察研究 (DREAM study, JCOG1609INT) が 2016 年に開始された。解析に必要な 199 個の DLM が登録されたため 2021 年 3 月に登録終了となり、2023 年度末に主たる解析が予定されている。

文献

- 1) van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al: Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2010; 14: 1691-1700.
- 2) Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Paredes AZ, et al: Disappearing liver metastases: A systematic review of the current evidence. Surgical oncology 2019; 29: 7-13.
- 3) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al: Complete pathologic response after

preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of
Clinical Oncology 2008; 26: 1635-1641.

4) Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al: Predictors of a true complete response
among disappearing liver metastases from colorectal cancer after
chemotherapy. Cancer 2010; 116: 1502-1509.

5) Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al: Complete response of colorectal
liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? Journal of clinical
oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology
2006; 24: 3939-3945.

6) Oba A, Mise Y, Ito H, et al: Clinical implications of disappearing
colorectal liver metastases have changed in the era of hepatocyte-specific
MRI and contrast-enhanced intraoperative ultrasonography. HPB : the
official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association
2018; 20: 708-714.

7) Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al: Usefulness of contrast-enhanced
intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from
colorectal carcinoma after chemotherapy. Annals of surgical oncology 2014;
21 Suppl 3: S390-397.

8) Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, et al: Management of disappearing lesions
after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between
detectability and residual tumors. Journal of surgical oncology 2018; 117:
191-197.

9) Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical
major resection versus non anatomical limited resection for liver metastases
from colorectal carcinoma. Am J Surg. 2001 Feb;181(2):153-9.

10) Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwartz L, Vauthey JN, Conrad C.
Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves
salvageability and survival. Ann Surg 2016; 263:146-52.

11) Passot G, Odisio BC, Zorzi D, et al: Eradication of Missing Liver Metastases
After Fiducial Placement. Journal of gastrointestinal surgery : official
journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2016; 20: 1173-
1178.

12) Kepenekian V, Muller A, Valette PJ, et al: Evaluation of a strategy using
pretherapeutic fiducial marker placement to avoid missing liver metastases.
BJS open 2019; 3: 344-353.

- 1 13) Goèré D, Gaujoux S, Deschamp F, et al: Patients operated on for initially
2 unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience
3 a favorable long-term outcome. *Annals of surgery* 2011; 254: 114-118.
- 4 14) Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al: Discrepancy between recurrence-
5 free survival and overall survival in patients with resectable colorectal
6 liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical
7 failure. *Annals of surgical oncology* 2014; 21: 1817-1824.

CQ17 大腸癌肝転移に対する低侵襲手術は推奨されるか？

- ①腹腔鏡下肝切除の短期予後および長期予後は開腹肝切除に比較して同等ないし良好であるため、安全性や適応を十分に考慮した上で行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル C)
- ②一方、ロボット支援肝切除の安全性や有効性については、不明点が多い。(推奨度なし・エビデンスレベル D)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ17-①	0%	100% (23/23)	0%	0%	0%
CQ17-②	0%	13% (3/23)	0%	4% (1/23)	83% (19/23)

日本の National Clinical Database の集計によれば、2011 年から 2017 年の 6 年間に施行された腹腔鏡下肝切除（以下、LLR）は 27,146 件で、24.8%の肝切除が腹腔鏡下に行なわれている。2011 年では 9.9%であり、LLR の普及は急速に進んでいる。特に、肝部分切除、区域切除、外側区域切除という基本的な術式では 30.8%に腹腔鏡が用いられている。死亡率は 1.0%で、開腹肝切除（以下、OLR）では 2.0%である [1]。

大腸癌肝転移を含めた肝腫瘍に対する肝切除において、LLR と OLR の成績を比較した単施設 [2-4]、多施設共同 [5-8] の後方視的研究やランダム化比較試験 [9-12]、システマティックレビュー [13, 14] が報告されている。その多くは、出血量や術後合併症、在院期間を減少させるが、R0 切除率、全生存期間や無再発生存期間は同等である、とするものである。

スペインで 2005-2016 年に 193 例の大腸癌肝転移患者を 96 例の LLR 群と 97 例の OLR 群に振り分け、合併症率を主要評価項目としたランダム化比較試験が行われた (LapOpHuva) [9]。結果的に、合併症率は LLR で有意に低率 (11.5% vs. 23.7%, $p = 0.025$) で、在院期間の短縮も認められた (4 vs. 6 日, $p < 0.001$) が、手術時間、出血量、R0 切除割合、無再発生存期間や全生存期間には有意差を認めなかった。ノルウェーでは 2012-2016 年に 280 名の大腸癌肝転移患者を 133 例の LLR 群と 147 例の OLR に振り分け、術後 30 日以内の合併症率を主要評価項目としたランダム化比較試験 (OSLO-COMET) [10] が行われた。短期成績は LapOpHuva 試験の結果とほぼ同様であった。術後の生活の質を HRQoL という 8 領域に渡る評価票で比較したところ、術後 1 カ月では 4 領域、4 カ月では 1 領域において LLR 群で生活の質は良好だった [11]。一方、無再発生存期間や全生存期間には有意差を認めなかった [12]。このように、欧州で行われた 2 つのランダム化比較試験は同様の結果を示した。LLR では OLR に比較して術後補助療法の導入を早めることができるとする報告もある [15] が、補助療法の早期導入が予後に与える影響は不明である。

LLR を安全に導入するための基準が報告されており、Iwate criteria [16]、IMM criteria

[17], Hasegawa criteria[18]が代表的である。適応基準を施設ごとに十分に検討し、安全性に留意するならば、LLR では、長期予後を損なうことなく、OLR と同等ないし良好な短期予後を期待できる。安全な施行が可能な適応において、LLR での大腸癌肝転移の切除は推奨される。

一方、ロボット支援肝切除についても、単施設[19]あるいは多施設[7, 8, 20]からの報告が散見されるが、その数は十分とはいえず、未だロボット支援肝切除の方法は標準化されているとはいえない。ロボット支援肝切除では、LLR に比較して用いることのできる鉗子の数が1本少なく、助手の鉗子の操作はロボットアームが存在するために自由度に制限がある。また、LLR で汎用する超音波切開凝固装置がない、肝臓の展開が困難である、などの不具合もある。ロボット支援肝切除は LLR に比較して十分な安全性や汎用性が認められているとは言えず、現時点では先進的なアプローチ方法であり、限られた施設で行われるべきである。

文献

1. Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, et al. Safe dissemination of laparoscopic liver resection in 27, 146 cases between 2011 and 2017 from the National Clinical Database of Japan. *Ann Surg* 2021; 274:1043-50.
2. Aghayan DL, Kazaryan AM, Fretland AA, et al. Evolution of laparoscopic liver surgery: 20-year experience of a Norwegian high-volume referral center. *Surg Endosc* 2022; 36:2818-6.
3. Shin JK, Kim HC, Lee WY, et al. Comparative study of laparoscopic versus open technique for simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases with propensity score analysis. *Surg Endosc* 2020; 34:4772-80.
4. 大村仁昭, 武田裕, 桂宜輝, ら. 大腸癌肝転移に対する腹腔鏡下肝切除術の検討. *癌と化学療法* 2022; 49:1835-7.
5. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:711-20.
6. Cacciaguerra AB, Görges B, Cipriani F, et al. Risk factors of positive resection margin in laparoscopic and open liver surgery for colorectal liver metastases: a new perspective in the perioperative assessment. A European multicenter study. *Ann Surg* 2022; 275:e213-21.
7. Gumbs AA, Lorenz E, Tsai TJ, et al. Study: international multicentric minimally invasive liver resection for colorectal liver metastases (SIMILR-CRLM). *Cancers* 2022; 14:1379. Doi: 10. 3390/cancers14061379.

- 1 8. Gumbs AA, Croner R, Lorenz E, et al. Survival study: international
2 multicentric minimally invasive liver resection for colorectal liver
3 metastases (SIMMILR-2) *Cancers* 2022; 14:4190. Doi: 10.
4 3390/cancers14174190.
- 5 9. Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, et al. Open versus minimally
6 invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a
7 prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2019; 33:3926-36.
- 8 10. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al. Laparoscopic versus open
9 resection for colorectal liver metastases. The OSLO-COMET randomized
10 controlled trial. *Ann Surg* 2018; 267:199-207.
- 11 11. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al. Quality of life from a
12 randomized trial of laparoscopic or open liver resection for colorectal
13 liver metastases. *Br J Surg* 2019; 106:1372-80.
- 14 12. Aghayan DL, Kazaryan AM, Dagenborg VJ, et al. Long-term oncologic
15 outcomes after laparoscopic versus open resection for colorectal liver
16 metastases. *Ann Intern Med* 2021; 174:175-82.
- 17 13. Alvikas J, Lo W, Tohme S, et al. Outcomes and patient selection in
18 laparoscopic vs. open liver resection for HCC and colorectal cancer liver
19 metastasis. *Cancers (Basel)* 2023; 15:1179. doi: 10. 3390/cancers15041179.
- 20 14. Chen Y, Zhang L, Li H, et al. Laparoscopic versus open liver resection
21 for colorectal liver metastases: a systemic review. *J Surg Res* 2017;
22 220:234-6.
- 23 15. Kawai T, Goumard C, Jeune F, et al. Laparoscopic liver resection for
24 colorectal liver metastasis patients allows patients to start adjuvant
25 chemotherapy without delay: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018;
26 32:3273-81.
- 27 16. Ban D, Tanabe M, Ito H, et al. A novel difficulty scoring system for
28 laparoscopic liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21:745-
29 53.
- 30 17. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, et al. Difficulty of laparoscopic liver
31 resection. Proposal for a new classification. *Ann Surg* 2018; 267:13-7.
- 32 18. Hasegawa Y, Wakabayashi G, Nitta H, et al. A novel model for prediction
33 of pure laparoscopic liver resection surgical difficulty. *Surg Endosc* 2017;
34 31:5356-63.
- 35 19. Kato Y, Sugioka S, Kojima M, et al. Initial experience with robotic
36 liver resection: Audit of 120 consecutive cases at a single center and

1 comparison with open and laparoscopic approaches. J Hepatobiliary Pancreat
2 Sci 2023; 30:72-90.

- 3 20. Guerra F, Guadagni S, Pesi B, et al. Outcomes of robotic liver
4 resections for colorectal liver metastases. A multi-institutional analysis
5 of minimally invasive ultrasound-guided robotic surgery. Surg Oncol 2019;
6 28:14-8.

CQ18 肝転移巣に対する熱凝固療法は推奨されるか？

- ①切除可能な大腸癌肝転移巣に対しては肝切除が標準療法であり，熱凝固療法を第一選択とはしないことを強く推奨する。(推奨度 1, エビデンスレベル C)
- ②完全な切除が不能な多発肝転移巣に対する薬物療法や肝切除と熱凝固療法の併用を弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル D)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ18-①	0%	4% (1/23)	4% (1/23)	91% (21/23)	0%
CQ18-②	0%	78% (18/23)	9% (2/23)	0%	13% (3/23)

肝腫瘍に対する熱凝固療法では，ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation, RFA) やマイクロ波凝固療法 (microwave ablation therapy, MWA や microwave coagulation therapy, MCT) が用いられている。大腸癌肝転移病変は腺癌が主体で，肝細胞癌と異なり，熱凝固療法後の局所再発率は高率であるが，最近 10 年以内の報告では 5.1-32.0% と改善してきている [1-9]。肝切除施行後の局所再発率は 3-12% [1-3] であり，局所制御能は肝切除が熱凝固療法を明らかに上回っている。大腸癌肝転移に対する肝切除と熱凝固療法を比較したシステマティックレビューやメタ解析論文では，局所再発率は肝切除で有意に低く，無再発生存率や全生存率も肝切除が良好であるとされている [1, 10-13]。したがって，切除可能な大腸癌肝転移には肝切除が第一選択となる。ただし，切除と RFA では前者で合併症率が高率 [10, 12, 14] で，入院期間が長期であること [14] は留意しなければならない。

両葉多発肝転移巣に対して，手術による過大侵襲を避ける目的で，一部の腫瘍には RFA を施行する治療の成績が海外で報告されている。肝切除の技術がしっかりと確立された施設での切除 + RFA 併用群と切除単独群の比較では，切除 + RFA 群の局所再発率が 29% と高率であったにもかかわらず，化学療法などの集学的治療を含めれば，無再発生存率や全生存率に有意差を認めなかった [2]。同様の報告は他にも認められている [3, 15-17]。大腸癌肝転移に対する肝切除では，70% 以上とされる高い残肝再発率が予想されるため，系統的切除よりも残肝を温存した部分切除が望ましく [18, 19]，特に両葉多発の肝転移に対する肝切除では，一度の肝切除による腫瘍の完全切除が必ずしも最終目標ではなく，再肝切除や集学的治療も視野に入れた戦略が必要となる。病変の全切除は困難であると判断された場合に，肝切除と術中 RFA を組み合わせた治療は選択肢のひとつとなる。

また，欧州の大腸癌治療における国際グループで行った第Ⅱ相ランダム化比較試験では，切除不能大腸癌肝転移に対して FOLFOX とベバシツマブをベースにした薬物療法に RFA を併用した上乗せ効果を検証した。RFA 併用 60 例と化学療法単独 59 例の 5 年生存率は 43.1%

vs. 30.3%で、RFA 併用群が有意に良好で、無増悪生存期間でも良好だった[20]。結果的に、切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法と RFA の併用療法の効果が示された。また、欧州では、3cm 未満で 10 個以下の大腸癌肝転移に対して、全生存期間を主要評価項目とした肝切除と熱凝固療法のランダム化比較試験 (COLLISION) が進行中である。また、イギリスとオランダ共同の非劣性ランダム化比較試験で、肝切除群に対する熱凝固療法の非劣性を検証する試験 (LAVA) も進行中である[21]。すでにスウェーデンで施行された 3cm 未満の大腸癌肝転移巣に対して、切除(n =53)と MWA(n =52)を比較する準ランダム化比較試験 (MAVERRIC trial)の結果では、切除群で合併症率が高く、入院期間が長く、治療費は高額であるが、5年生存率は切除群で 54%、MWA 群で 50% (p =0.95) という結果も得られている[14]。

熱凝固対象とする転移巣の腫瘍径については十分留意しなければならない。一般には 3cm 未満が適応だが、局所再発率を低率にするには、2cm 未満に制限することも考慮される。18mm あるいは 20mm を超えると局所再発率が上昇するとする報告がある[22, 23]。化学療法前には 25mm を超えていたが、化学療法後に縮小して 25mm 未満となった病変に対する RFA 後の局所再発率は 64%と高率で、化学療法前から 25mm 未満だった症例の 16%や 25mm を超えていた症例の 32%と比較しても高率だったことから、化療後に縮小した病変に対する RFA は禁忌であるとする報告もある[6]。

同じ熱凝固療法でも、RFA と MWA の比較では、後者で焼灼時間が短時間で、局所再発率も低率であるとする報告がある[8, 9]。一方、両群で局所再発率や生存率に有意差をみとめていないとする最近の報告もあり[5]、最適な熱凝固療法の選択は施設ごとに異なっている。一般に RFA の適応や技術には施設間格差が大きく、局所再発率も高率なために一様に許容できるものではない。しかし、十分な技術力のある施設での、切除不能大腸癌肝転移に対する RFA と肝切除、また、RFA と化学療法の併用療法は、許容されると考えられる。

文献

1. Mao R, Zhao JJ, Bi XY, et al. Resectable recurrent colorectal liver metastasis: can radiofrequency ablation replace repeated metastatectomy? ANZ J Surg 2019; 89:908-13.
2. Imai K, Allard MA, Benitez CC, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. Br J Surg 2017; 104:570-9.
3. Lee BC, Lee HG, Park IJ, et al. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer. Medicine 2016; 95(39):e49999.
4. De Cobelli F, Calandri M, Della-Corte A, et al. Multi-institutional analysis of outcomes for thermosphere microwave ablation treatment of

- colorectal liver metastases: the SMAC study. *Eur Radiol* 2022; 32:4147-59.
5. Krul MF, Gerritsen SL, Vissers FL, et al. Radiofrequency versus microwave ablation for intraoperative treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48:834-40.
6. Benhaim L, Hajiman ME, Malafosse R, et al. Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25mm but downsized by neo-adjuvant chemotherapy is associated with increased rate of local tumor progression. *HPB* 2018; 20:76-82.
7. Aksoy E, Aliyev S, Taskin HE, et al. Clinical scenarios associated with local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of colorectal liver metastases. *Surgery* 2013; 154:748-54.
8. Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, et al. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB* 2018; 20:1157-62.
9. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:4278-83.
10. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PD, et al. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB* 2017; 19:749-56.
11. De Martino M, Rompianesi G, Mora-Guzman I, et al. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46:772-81.
12. Meijerink MR, Puijks RS, van Tiborg AAJM, et al. Radiofrequency and microwave ablation compared to systemic chemotherapy and to partial hepatectomy in the treatment of colorectal liver metastases: a systemic review and meta-analysis. *Canriovac Intervent Radiol* 2018; 41:1189-204.
13. Yang G, Wang G, Sun J, et al. The prognosis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for patients with colorectal liver metastases: A systemic review and meta-analysis based on 22 studies. *Int J Surg* 2021; 87:105896.
14. Triguely P, Laurell G, Enander A, et al. Ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases - health care related cost and survival analysis from a quasi-randomised study. *Eur J Surg Oncol* 2023; 49:416-25.

- 1 15. van Amerongen MJ, van der Stok EP, Futterer JJ, et al. Short term and
2 long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing
3 surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol* 2016;
4 42:523-30.
- 5 16. Karanikolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, et al. Long-term outcomes
6 following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver
7 metastases. *JAMA Surg* 2016; 178:597-601.
- 8 17. Liu M, Wnag K, Wang Y, et al. Shor- and long-term outcomes of
9 hepatectomy combined with intraoperative radiofrequency ablation for patients
10 with multiple primarily unresectable colorectal liver metastases: a
11 propensity matching analysis. *HPB* 2021; 23:1586-94.
- 12 18. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al.
13 Anatomical major resection versus non anatomical limited resection for liver
14 metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2001 Feb;181(2):153-9.
- 15 19. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwartz L, Vauthey JN, Conrad C.
16 Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves
17 salvageability and survival. *Ann Surg* 2016; 263:146-52.
- 18 20. Ruers T, van Coevorden F, Punt CJA, et al. Local treatment of
19 unresectable colorectal liver metastases: Results of a randomized Phase II
20 trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109:djx015. Doi: 10. 1093/jnci/djx015.
- 21 21. Gurusamy K, Corrigan N, Croft J, et al. Liver resection surgery versus
22 thermal ablation for colorectal liver metastases (LAVA): study protocol for a
23 randomized controlled trial. *Trial* 2018; 19:105. Doi. 1186/s13063-018-2499-
24 5.
- 25 22. 大和田善之, 村田幸平, 三上恒治ら. 大腸癌肝転移に対する全身化学療法後ラジオ
26 波焼灼療法(RFA)の有効性. *癌と化学療法* 2013; 40:1984-6.
- 27 23. 中島隆善, 相原司, 生田真一ら. 大腸癌肝転移に対する経皮的ラジオ波焼灼療法.
28 *癌と化学療法* 2018; 45:1791-3.
- 29
30
31

CQ19 切除可能肝転移に対する術前化学療法は推奨されるか？

切除可能な肝転移に対する術前化学療法は行わないことを弱く推奨する。(エビデンスレベル C 推奨度 2)

推 奨 度	行うことを強 く推奨する	行うことを弱 く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨度なし
CQ19	0%	9% (2/23)	91% (21/23)	0%	0%

切除可能肝転移に対する最も有効な治療法は外科的切除である。しかし根治切除後の残肝再発率も依然高く、より一層の予後改善を目的とした集学的治療が求められている。

肝転移切除を考慮する際には、「技術的な切除可能性」つまり重要脈管温存、残肝容量を考慮した評価により切除の可能性を判断することに加え、「腫瘍学的な切除可能性」つまり原発巣部位、肝転移個数、肝転移最大径、同時異時性肝転移、腫瘍マーカー、RAS、BRAF 遺伝子変異 (CQ9 参照のこと) などもの肉眼的な根治性以外の悪性度も考慮することが求められる⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾。ただし、切除の可能性は施設ごとに大きく異なり、外科医、内科医、放射線科医など多職種チーム (以下 MDT; multi-disciplinary team) で検討し最終的な切除可能肝転移診断を行うことが望ましい⁽⁸⁾。

切除可能肝転移症例に対する術前化学療法の利点は、腫瘍縮小による肝切除量の減少による残肝量の確保⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾や切除断端の確保、画像上とらえきれない微小転移巣の治療⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾、薬物療法の奏効判定から術後の補助療法を行う際の参考にすることができる⁽¹⁰⁾、悪性度の高い肝転移に対する手術回避⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾が挙げられる。一方、欠点は非奏効例では腫瘍増大による肝転移切除の機会を失う可能性がある⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾、抗がん剤による肝機能障害や周術期合併症・死亡割合の増加⁽¹⁰⁾、化学療法によって消失した肝転移巣の切除が困難となり腫瘍を取り残す可能性がある⁽¹⁰⁾ことである。これまでに切除可能肝転移に対して、術前化学療法が手術単独に比べ生存率を改善したというエビデンスはない。現在、技術的に切除は可能であるが、腫瘍学的には早期再発が想定される症例に対する術前化学療法後の有用性については、臨床試験として探索中である⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。

一方、肝転移切除の術前および術後の周術期化学療法に関しては EORTC40983 試験⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾、New EPOC 試験⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾の 2 つの第 III 相試験が行われた。EORTC40983 試験は、切除可能な肝転移 (最大 4 個) を有する 364 症例を、手術単独もしくは手術前後に FOLFOX4 を 6 サイクルずつ行う群に無作為に割り付けて検証された。周術期に FOLFOX4 を行うことで、手術単独に比べて主評価項目である無増悪生存期間は有意に延長したが、最終的に生存率を改善することはできなかった⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾。New EPOC 試験⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾では、切除可能または切除可能境界領域の肝転移を有する KRAS エクソン 2 野生型大腸癌患者を肝転移の切除前後に化学療法 (oxaliplatin + fluorouracil, oxaliplatin + capecitabine, irinotecan +

fluorouracil) に cetuximab を併用する群と併用しない群に無作為化, 比較検証された。Cetuximab による治療が奏効した患者数が多かったにもかかわらず, 中間解析で PFS に悪い影響が認められたため試験は中止され, 最終的に cetuximab 投与群で OS が 26 ヶ月短縮した。

これらの臨床試験結果を踏まえ, NCCN ガイドラインや ESMO ガイドラインでは肝切除±術後化学療法とともに周術期化学療法(術前+術後)も提案されているが, 術前化学療法のみ行うことは推奨されていない。切除可能な肝転移に対して術前化学療法と周術期化学療法を比較検討したエビデンスは存在しない⁽⁹⁾⁽¹⁹⁾。周術期化学療法の基本レジメンは FOLFOX もしくは CAPOX であり抗 EGFR 抗体薬は使用すべきではない⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。また, 薬剤に起因する肝機能障害を考慮し術前治療期間は 2-3 か月に留める⁽²⁰⁾。先に述べた技術的および腫瘍学的な切除の可能性をより高めるために, 実臨床として術前化学療法は行われることがあるが, MDT で検討し慎重に治療選択を行っていくことが重要である。

以上より, 切除可能な肝転移に対する術前化学療法は行わないことを弱く推奨する。

文献

- (1) Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, et al: Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases. *Ann Surg* 2018; 267: 514-520
- (2) Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al: Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg* 2018; 153: e180996.
- (3) Brudvik KW, Jones RP, Giulianti F, et al: RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2019; 269: 120-126
- (4) Passot G, Denbo JW, Yamashita S, et al: Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surgery* 2017; 161: 332-340
- (5) Sasaki K, Morioka D, Conci S, et al: The Tumor Burden Score: A New “Metroticket” Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg* 2018; 267: 132-141
- (6) Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, et al: RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2013; 258: 619-626; discussion 626-627
- (7) Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, et al: Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497

- Patients. *Ann Surg* 2020; 271: 147-154
- (8) Pawlik TM, Choti MA: Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057-77
- (9) Kawaguchi Y, Vauthey JN: The Landmark Series: Randomized Control Trials Examining Perioperative Chemotherapy and Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 4263-4270
- (10) Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, et al: Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 567-581
- (11) Adam R, Pascal G, Castaing D, et al: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-1061; discussion 1061-1064
- (12) Ichida H, Mise Y, Ito H, et al: Optimal indication criteria for neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 100
- (13) Ninomiya M, Emi Y, Motomura T, et al: Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with high-risk resectable colorectal liver metastases. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 2255-2264
- (14) Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, et al: Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 180
- (15) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016
- (16) 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 randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215
- (17) 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
- (18) Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al: Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomized, controlled, phase 3

- trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 398-411
- (19)Di Martino M , Primavesi F, Syn N, et al: Long-Term Outcomes of Perioperative Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastases: An International Multicentre Propensity-Score Matched Analysis with Stratification by Contemporary Risk-Scoring. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 6829-6842
- (20)Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al: Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118-124

CQ20 肝転移巣切除後に対する術後補助化学療法は推奨されるか？

肝転移巣切除後に対して術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルB)

推 奨 度	行うことを強 く推奨する	行うことを弱 く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨度なし
CQ20	4% (1/23)	87% (20/23)	4% (1/23)	0%	4% (1/23)

切除可能な肝転移に対する最も効果が高い治療法は根治的な外科切除である。しかし、肝転移巣切除後の再発率は約45～70% と高く¹⁻³⁾、治療成績の向上が必要である。そのため、再発を抑制して予後を改善する目的に補助化学療法が検討されてきた。

補助化学療法を行う目的は根治であり、臨床試験における主要評価項目としては全生存期間 (OS) が用いられてきたが、長い観察期間が問題となる。治癒切除可能な病期においては術後の無病生存期間 (DFS) や無再発生存期間 (RFS)、無増悪生存期間 (PFS) がOSの代替エンドポイントとして確立しており、臨床試験における主要評価項目として用いられることが多い。しかしメタ解析において、大腸癌肝転移切除後においては、こうしたエンドポイントとOSとの相関が弱く、OSの代替として不適であることが示された⁴⁾。したがって大腸癌肝転移切除後の術後補助化学療法において、DFS/RFS/PFSとOSは別の価値を持つエンドポイントとして捉えるべきである。

肝切除後の術後補助化学療法については、肝動注療法と全身薬物療法のデータがある。肝動注療法は、残肝への再発抑制効果は示されているものの、肝以外の遠隔転移再発抑制や生存期間延長には寄与しないことが報告されている⁵⁻⁷⁾。一方、全身薬物療法は、現在まで3つのランダム化比較試験 (FFCD09002 試験, Hasegawa らの試験, JCOG0603 試験) と1つの統合解析にて、有用性に関する報告がある。FFCD09002 試験²⁾ は、肝転移治癒切除例を対象に手術単独と5-FU+LV 療法による術後補助化学療法の比較試験であり、5年RFSは化学療法群で有意に良好であったが、OSは有意差を認めなかった。本試験と欧州、カナダで実施されたENG 試験を合わせた統合解析において、5-FU+LV 療法による術後補助化学療法群は手術単独と比べて、有意差はないもののPFS, OSが良好であり、多変量解析では術後補助化学療法の実施は独立した予後良好因子であることが報告された⁸⁾。Hasegawa らの試験¹⁾ は、肝転移治癒切除例を対象に手術単独とUFT+LV 療法を用いた術後補助化学療法が比較され、3年RFSは術後UFT+LV群で有意に良好 (ハザード比 0.56, 95% 信頼区間 0.38-0.83) であったが、OSでは有意差を認めず (ハザード比 0.80, 95% 信頼区間 0.48-1.35)、7年を超える長期フォローアップにおいても、その傾向は変わらなかった⁹⁾。JCOG0603 試験は、手術単独とmFOLF0X6 療法を用いた術後補助化学療法のランダム化比較試験であり、主要評価項目のDFSは術後補助化学療法群で有意に良好 (ハザード比 0.63, 95% 信頼区間

0.45-0.89)であったが、OSには有意差を認めなかった（ハザード比 1.35, 95% 信頼区間 0.84-2.19）³⁾。

以上より、肝転移切除後の全身補助化学療法では、再発抑制効果は示されるがOSの延長は示されない、という一貫した結果が得られている。再発の抑制あるいは再発時期の遅延は、補助療法が適切に施行されれば、患者の利益となり得ると考えられ、術後の補助化学療法が弱く推奨される。ただし、実施の判断は、生存期間の延長効果が示されていない現状を踏まえ、治療に伴う通院や有害事象による患者への負担、肝障害による再発した場合の再肝切除への影響なども考慮して個々の患者に応じて行う。また、Stage II/IIIの治癒切除後に補助化学療法を行い、その後に肝転移再発をした症例の場合は、補助化学療法終了後からの期間も考慮する¹⁰⁾。大腸癌肝転移切除後の主な予後因子として、原発巣組織型や壁深達度、リンパ節転移個数、肝転移時期（同時、異時）、肝転移最大径、肝転移個数などが報告されている¹¹⁾が、再発高リスクの定義は確立していない。術後補助化学療法の治療レジメンはフッ化ピリミジン単独療法とoxaliplatin 併用療法が選択肢となるが、明確な使い分けはなく、期待される効果と有害事象、患者背景などを考慮して選択する。

文献

- 1) Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, et al: Adjuvant oral uracil-tegafur with leucovorin for colorectal cancer liver metastases: a randomized controlled trial. PLoS One 2016; 11: e0162400
- 2) Portier G, Elias D, Bouche O, et al: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol 2006; 24: 4976-4982
- 3) Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al: Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603) : A Phase II or III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2021 ;JCO2101032: 39: 3789-3799
- 4) Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis. Lancet Oncol. 2022;23(10):1332-42.
- 5) Lorenz M, Müller HH, Schramm H, et al: Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen) . Ann Surg

- 1998; 228: 756-762
- 6) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. 消化器外科 2001; 24: 313-319
- 7) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy- -an intergroup study. J Clin Oncol 2002; 15: 1499-1505
- 8) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 4906-4911
- 9) Kokudo T, Saiura A, Takayama T, Miyagawa S, Yamamoto J, Ijichi M, et al. Adjuvant chemotherapy can prolong recurrence-free survival but did not influence the type of recurrence or subsequent treatment in patients with colorectal liver metastases. Surgery. 2021;170(4):1151-4.
- 10) Cervantes A, Adam R, Rosello S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2023;34(1):10-32.
- 11) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. Dis Colon Rectum 2003; 46 (Suppl) : S22-S31

CQ21 肝転移以外の遠隔転移巣切除後の補助化学療法は推奨されるか？

肺転移など肝転移以外の遠隔転移巣では、術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。
(推奨度2・エビデンスレベルC)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ21	0%	87% (20/23)	0%	0%	13% (3/23)

切除可能な肺転移や腹膜播種に対する最も効果が高い治療法は外科切除である。しかし、遠隔転移巣切除後の再発率は50～70% と高いことから、治療成績の向上のために術後薬物療法の実施が検討されてきた。

肝転移の術後補助化学療法に関しては、CQ20 のようにこれまでいくつかのランダム化比較試験が行われ一定のエビデンスが積み重ねられてきた^{1, 2)}。しかし、肝転移以外の遠隔転移に関する臨床試験は少なく²⁾、腹膜播種切除後の全身化学療法やHIPEC の有用性を検討したランダム化比較試験が行われてきたが、明確な有用性を示した報告はない³⁻¹¹⁾。肺転移切除例や腹膜転移切除例の後方視的検討において、補助化学療法の実施が予後良好因子であったとの報告がある一方¹²⁻¹⁴⁾、予後の改善がないなど様々な結果が報告されている¹⁵⁾。

本邦から報告された肺転移切除後524例の傾向スコア解析では、術後補助化学療法の5年OS及びDFSへの寄与は認められなかった¹⁵⁾。また、最近報告された肺転移切除後の術後補助化学療法に関する18個の後ろ向き研究を検討したシステマティックレビューにおいても、術後薬物療法を行った患者では行わなかった患者と比較してOSが良好な傾向はあるものの(HR0.78 [95%CI 0.60-1.03])、有意な差は示されなかった¹⁶⁾。

肺転移症例に対する周術期薬物療法に関する後ろ向き研究のシステマティックレビューにおいて、周術期薬物療法を行った患者でOS (HR 0.83 [95%CI 0.75-0.92]) 及びPFS (HR 0.67 [95%CI 0.53-0.86]) が良好であったことから、周術期に薬物療法を行うことで予後の改善に寄与する可能性が示唆されたが¹⁷⁾、システマティックレビューに含まれた8研究のうち3研究が術前及び術後、5研究は術後のみであったこと、いずれもRCTではないこと等から、術前、術後の薬物療法のいずれの治療が有効かを評価するエビデンスとしては十分でなく、薬物療法の至適時期に関しては更なる知見の蓄積が待たれる。現時点では、転移臓器によって薬物療法の有効性が異なるという明確なエビデンスがないため、肝転移で示された補助化学療法の再発抑制効果を参考に、肝以外の肺転移、腹膜転移などの遠隔転移巣を切除した患者に対して、術後補助化学療法は治療選択肢の一つとして考慮される。

遠隔転移切除後の補助化学療法の最適な治療レジメンおよび治療期間は現時点では確立していない。肝転移再発抑制効果を示したランダム化比較試験は、フッ化ピリミジン単独療法 (5-FU+I-LV 療法, UFT+LV 療法) を用いた試験であったが、Stage III術後の補助化学

療法の推奨レジメンであるoxaliplatin 併用療法を、Stage IIIよりも再発リスクが明らかに高い遠隔転移切除例に適用することも実地臨床では選択肢の一つと考えられる。ただし、転移巣手術では手術侵襲が原発巣手術よりも大きく、患者の回復に時間がかかる場合が多いことを考慮する必要がある。治療期間に関して、Stage IIIの再発低リスクでは補助化学療法の3 カ月投与への期間短縮も推奨されているが、明らかに再発率の高い遠隔転移術後は6 カ月投与が原則と考えられる。

文献

- 1) Portier G, Elias D, Bouche O, et al: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol 2006; 24: 4976-4982
- 2) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 4906-4911
- 3) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al: The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015; 21: 1350-1356
- 4) Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al: CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. N Engl J Med 2016; 374: 211-222
- 5) Phallen J, Sausen M, Adleff V, et al: Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. Sci Transl Med 2017; 9: eaan2415
- 6) Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al: Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2021; 39: 631-641
- 7) Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al: Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. Ann Oncol 2021; 32: 77- 84
- 8) Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, et al: Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases. JAMA Oncol 2020; 6: e202701
- 9) Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al: Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15) : a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2020; 21: 1147-1154
- 10) Quenet F, Elias D, Roca L, Goéré D, et al: Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22: 256-266
- 11) Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al: Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC) : a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 761-770
- 12) Brandi G, Derenzini E, Falcone A, et al: Adjuvant systemic chemotherapy after

- 1 putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. Clin
2 Colorectal Cancer 2013; 12: 188-189
- 3 13) Renaud S, Schaeffer M, Falcoz PE, et al: Perioperative bevacizumab improves
4 survival following lung metastasectomy for colorectal cancer in patients
5 harbouring v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue exon 2 codon
6 12 mutations. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 51: 255
- 7 14) Park HS, Jung M, Shin SJ, et al: Benefit of Adjuvant Chemotherapy After
8 Curative Resection of Lung Metastasis in Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol
9 2016; 23: 928-935
- 10 15) Imanishi M, Yamamoto Y, Hamano Y, et al: Efficacy of adjuvant chemotherapy
11 after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a propensity
12 score-matched analysis. Eur J Cancer 2019; 106: 69
- 13 16) Zhang C, Tan Y, Xu H: Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of
14 patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A
15 systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2019
16 Oct;34(10):1661-1671.
- 17 17) Li Y, Qin Y: Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal lung
18 metastasis: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol.
19 2020 Mar;146(3):545-553.
- 20
21
22
23

CQ22 大腸癌の卵巣転移に対して卵巣切除は推奨されるか？

①根治切除可能な同時性および異時性卵巣転移に対しては、切除することを強く推奨する。
(推奨度 1, エビデンスレベル B)

②卵巣転移および卵巣転移以外の切除不能遠隔転移を同時に有する場合、薬物療法を選択するが、卵巣転移の増大による自覚症状がある場合は、卵巣転移の姑息切除を行うことを弱く推奨する。(推奨度 2, エビデンスレベル C)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ22-①	74% (17/23)	26% (6/23)	0%	0%	0%
CQ22-②	9% (2/23)	91% (21/23)	0%	0%	0%

卵巣転移に対する卵巣切除に関するエビデンスは、主に比較的小規模な後ろ向き研究である。

女性の大腸癌症例の 1.6-8.1%に卵巣転移が存在し、同時性転移が 0.8-3.4%，異時性転移が 0.6-3.3%と報告されている[1-5]。

同時性または異時性卵巣転移切除例の 5 年全生存率 (OS) は 25.0-46.0%と報告され、切除例が非切除例に対して有意に予後を延長したと報告されている[2, 3, 6-8]。従って、大規模な前向き研究やランダム化比較試験によるエビデンスは存在しないものの、切除可能な卵巣転移は、肝転移や肺転移同様、切除による予後延長が期待できるため、切除することを強く推奨する。

一方、切除不能遠隔転移を同時に有する卵巣転移に対する治療方針は、本文 2「Stage IV 大腸癌の治療方針」、または、本文 3「再発大腸癌の治療方針」のとおり、一般に全身性疾患ととらえ、切除不能な進行再発大腸癌に対する薬物療法の項を参考にして全身薬物療法を実施する。しかし、卵巣転移は、他の遠隔転移巣に比べて薬物療法の効果が低いことが指摘されている[9-12]。また、少数ではあるが、このような症例に対する姑息的切除の予後延長の報告も存在する[13, 14]。従って、薬物療法開始後に卵巣転移の増大を認めそれによる自覚症状が出現した際、また将来の症状出現が予想される場合には、速やかに姑息的卵巣切除を行うことを検討すべきである。

卵巣転移を有する患者の、肉眼的健側卵巣への転移頻度に関する報告は少ない。

卵巣転移切除症例 31 例の後ろ向き観察研究では、予防的に切除した肉眼的健側卵巣切除 9 例のうち 1 例に顕微鏡的転移を認めた。また肉眼的健側卵巣温存例 8 例のうち 1 例に異時性卵巣再発を生じた[8]と報告されている。したがって、同時性または異時性卵巣転移に対して、肉眼的健側卵巣を予防的に切除すべきかについて、結論を得ることは難しい。

文献

1. Huang, P. P., et al., Long-term survival in patients with ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1998. 5(8): p. 695-8.
2. Kim, D. D., et al., Ovarian metastases from colorectal cancer: a clinicopathological analysis of 103 patients. *Colorectal Dis*, 2009. 11(1): p. 32-8.
3. Fujiwara, A., et al., Significance of the resection of ovarian metastasis from colorectal cancers. *J Surg Oncol*, 2010. 102(6): p. 582-7.
4. Tan, K. L., et al., Krukenberg tumors of colorectal origin: a dismal outcome--experience of a tertiary center. *Int J Colorectal Dis*, 2010. 25(2): p. 233-8.
5. Segelman, J., et al., Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *Br J Surg*, 2010. 97(11): p. 1704-9.
6. Xu, K. Y., et al., Clinical analysis of Krukenberg tumours in patients with colorectal cancer-a review of 57 cases. *World J Surg Oncol*, 2017. 15(1): p. 25.
7. Thornblade, L. W., E. Han, and Y. Fong, Colorectal cancer ovarian metastases. *Int J Gynecol Cancer*, 2021. 31(8): p. 1137-1144.
8. Al-Busaidi, I. S., et al., Complete resection of colorectal cancer with ovarian metastases combined with chemotherapy is associated with improved survival. *ANZ J Surg*, 2019. 89(9): p. 1091-1096.
9. Sekine, K., et al., Retrospective Analyses of Systemic Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Patients with Ovarian Metastases from Colorectal Cancer: A Single-Center Experience. *Oncology*, 2018. 95(4): p. 220-228.
10. Zhou, R., et al., Clinicopathological characteristics and prognosis analysis of ovarian metastases in colorectal cancer: a single-center experience. *Int J Clin Oncol*, 2020. 25(10): p. 1822-1829.
11. Goéré, D., et al., The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(12): p. 1335-9.
12. Ribeiro Gomes, J., M. Belotto, and R. D'Alpino Peixoto, The role of surgery for unusual sites of metastases from colorectal cancer: A review of the literature. *Eur J Surg Oncol*, 2017. 43(1): p. 15-19.
13. Lee, S. J., et al., Survival benefit from ovarian metastatectomy in

- 1 colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis.
2 Cancer Chemother Pharmacol, 2010. 66(2): p. 229-35.
- 3 14. Garrett, C. R., et al., Survival benefit associated with surgical
4 oophorectomy in patients with colorectal cancer metastatic to the ovary.
5 Clin Colorectal Cancer, 2012. 11(3): p. 191-4.
- 6
7
8
9

CQ23 切除不能大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

- ①MSI-H またはdMMR の切除不能大腸癌一次治療例に, pembrolizumab療法を行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルA)
- ②MSI-H またはdMMR の切除不能大腸癌既治療例に, pembrolizumab療法, nivolumab療法, またはnivolumab+ipilimumab療法を行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルA)
- ③TMB-Hかつnon MSI-Hの切除不能大腸癌に, pembrolizumab療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルB)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ23-①	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ23-②	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ23-③	0%	96% (22/23)	0%	0%	4% (1/23)

DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 機能に欠損がある腫瘍は (deficient MMR: dMMR), 日本人の大腸癌におけるMSI-H の頻度は約4% と報告され¹⁾, マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high: MSI-H) を示し, 体細胞変異の蓄積 (hypermutation) から, ネオアンチゲン数も多くなり, 免疫原性が高い。

MSI-HまたはdMMR の切除不能大腸癌初回治療例を対象に抗PD-1 抗体薬pembrolizumab (Pembro) と標準治療 (FOLFOX/FOLFIRI±BEV/CET) を比較した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-177) では, PFS はPembro 群で有意に良好であった²⁾ (PFS 中央値16.5 カ月vs. 8.2 カ月; ハザード比 0.60; 95% 信頼区間 0.45-0.80; p=0.0002), OSも有意差はないもののPembro群で良好な傾向であった (ハザード比 0.74; 95% 信頼区間0.53-1.03)³⁾。Grade 3 以上の有害事象はPembro 群で低い傾向にあり (56% vs. 78%), 免疫関連有害事象はPembro 群で多い傾向であった (31% vs. 13%)。以上から, MSI-H またはdMMRの切除不能大腸癌の一次治療としてPembro 療法が強く推奨され, 治療開始前にMMR-IHC検査もしくはMSI 検査を実施してMMR status を明らかにしておくことが望ましい。

一方, 既治療例 (免疫チェックポイント阻害薬は未治療) では, Pembro, 抗PD-1 抗体薬nivolumab (Nivo) 療法の第Ⅱ相試験が報告され, 高い奏効割合と無増悪生存率が報告された^{4, 5)}。また, Ipi +Nivo併用療法は, 奏効割合55%, 1 年PFS 率71% とさらに良好な成績が示唆される一方で, Grade3 以上の有害事象の頻度も高い⁶⁾ことが報告されている。Ipi+Nivo 併用療法とNivo療法とを直接比較した試験ではない点に留意が必要である。以上から, もし一次治療でPembroが使用されなかった場合, Pembro療法, Nivo療法, またはIpi+Nivo療法を行うことが強く推奨される。

近年、腫瘍遺伝子変異量が高い (tumor mutation burden-high : TMB-H) 固形癌という概念が確立し、FoundationOne CDxによりTMBスコア10 mut/Mb以上の標準的治療に不応または・不耐の進行・再発固形癌においてPembro療法が有効であることが示唆された (KEYNOTE-158試験)⁷⁾。しかし、KEYNOTE-158試験には大腸癌患者は含まれていないため、TMBスコア10mut/Mbというカットオフ値が適切かを含め大腸癌患者に対する実際の治療効果は不明な点も多い。DNAポリメラーゼ校正機能異常例 (POLD1もしくはPOLE遺伝子の異常) では高い効果が期待されるものの、それらを除くと有効性が乏しいという報告もある^{8, 9)}。対象が標準的治療に不応または・不耐であることを考慮すれば、TMB-H大腸癌に対し、Pembroを治療選択肢として提供することは考慮されるものの、TMB-H大腸癌のうちNon MSI-Hの患者 (約6%) に対するPembroの有効性は明らかでなく、実際のTMBスコア、DNAポリメラーゼ校正関連遺伝子異常の有無などから期待される効果を推定し、FTD/TPI±BEVやregorafenibなどの他の治療選択肢、想定される有害事象等による不利益も考慮して、その適応を慎重に判断する必要がある。

上記以外のpMMR (MMR proficient) /Non-MSI-H/Non-TMB-Hの大腸癌に対しては、免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されておらず、現時点では臨床試験以外では使用されるべきではない。

免疫チェックポイント阻害薬の使用の際には、免疫関連有害事象が一定頻度で認められ、さらに抗CTLA-4 抗体薬併用療法では、他癌腫における報告と同様、抗PD-1 抗体薬単剤療法と比較して、その頻度が高くなることから、使用にあたっては注意深いモニタリングと発現時の適切な対応が必要である (日本臨床腫瘍学会がん免疫療法ガイドライン、適正使用ガイド等を参照のこと)。

文献

- 1) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al: Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 2021; 112: 1105-1113.
- 2) André T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207-2218.
- 3) Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):659-670.
- 4) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al: Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020; 38: 11-19
- 5) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142) : an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet*

- 1 Oncol 2017; 18: 1182-1191
- 2 6) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al: Durable Clinical Benefit With Nivolumab
3 Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-
4 High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 773-779
- 5 7) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al: Association of tumour mutational burden
6 with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with
7 pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open label,
8 phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020; 21: 1353-1365.
- 9 8) Rousseau B, Foote MB, Maron SB, et al. The Spectrum of Benefit from Checkpoint
10 Blockade in Hypermutated Tumors. N Engl J Med 2021; 384: 1168-1170.
- 11 9) Duvivier HL, Rothe M, Mangat PK, et al. Pembrolizumab in Patients With Tumors
12 With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and
13 Profiling Utilization Registry Study. J Clin Oncol 2023; 41: 5140-5150.
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18

CQ24 切除不能大腸癌に対する後方治療は推奨されるか？

フッ化ピリミジン, oxaliplatin, irinotecan, 血管新生阻害薬, 抗EGFR 抗体薬 (RAS 野生型の場合) に応または不耐 (投与不適を含む) となった場合, 後方治療を行うことを推奨する。

①FTD/TPI+BEV 療法 (推奨度1・エビデンスレベルA)

②Regorafenib 療法 (推奨度2・エビデンスレベルA)

③FTD/TPI 療法 (推奨度2・エビデンスレベルA)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ24-①	96% (22/23)	4% (1/23)	0%	0%	0%
CQ24-②	26% (6/23)	74% (17/23)	0%	0%	0%
CQ24-③	13% (3/23)	87% (20/23)	0%	0%	0%

切除不能大腸癌では, フッ化ピリミジン, oxaliplatin, irinotecan, 血管新生阻害薬, 抗EGFR 抗体薬 (RAS 野生型の場合) に応または不耐 (投与不適を含む) となった際の後方治療として, regorafenib 療法 (REG) およびtrifluridine (FTD)/tipiracil 塩酸塩 (TPI) 単独療法 (TAS-102, 以下FTD/TPI) の有用性が, 日本人患者も含まれたプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験CORRECT 試験^{1, 2)} およびRECOURSE 試験³⁾ により, 検証されている (CORRECT 試験: 全生存期間中央値6.4 vs. 5.0 カ月, ハザード比 0.77, 95% 信頼区間 0.64-0.94, $p=0.0052$; RECOURSE 試験: 全生存期間中央値7.1 vs. 5.3 カ月, ハザード比 0.68, 95% 信頼区間0.58-0.81, $p<0.001$)。また, FTD/TPI とBEV の併用療法は, 本邦で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験にて良好な有効性が示唆され^{4, 5, 6)}, その後, 欧州を中心に三次治療例を対象に実施されたFTD/TPI 療法との第Ⅲ相試験SUNLIGHT試験では, 主要評価項目である全生存期間の有意な延長が示された (中央値10.8 vs. 7.5 カ月, ハザード比 0.61, 95% 信頼区間 0.49-0.77, $p<0.001$)⁷⁾。

有害事象として, REG では手足皮膚反応, 疲労, 下痢, 高血圧等の非血液毒性が, FTD/TPI では白血球・好中球数減少などの血液毒性の頻度が高く, 有害事象のプロファイルが異なる。また, FTD/TPIにBEVを併用することで好中球数・血小板数減少といった血液毒性や悪心, 疲労, 口内炎, 高血圧等の非血液毒性の頻度が増加することが報告されている。以上より, REG およびFTD/TPI, FTD/TPI+BEVはいずれも生存期間の延長が確認されており, 副作用に留意が必要であるが, 推奨される治療である。

いずれの治療を先行するかについては, REGとFTD/TPIまたはFTD/TPI+BEVを直接比較したRCTはないが, 大腸癌研究会が行ったREGとFTD/TPIの後方視的研究における650名の傾向スコア解析⁸⁾ では, 生存期間のハザード比は0.96 (95% 信頼区間 0.78-1.18, $p=0.69$) であ

り、両薬剤の有効性は同程度と考えられる。したがって、FTD/TPIに対して生存期間延長効果を示したFTD/TPI+BEVが後方治療の第一選択肢と考えるが、BEVの併用が困難な患者にはREG, FTD/TPI単独療法のいずれかをリスクとベネフィットを考慮したうえで選択することが望ましい。なお、PS 2以上の患者に対してはREGおよびFTD/TPI, TD/TPI+BEVのいずれも有効性・安全性は確立されておらず、治療適応外とし対症療法を選択するのが望ましい。また、安全性を高めるため、REGについては、160 mg/日の標準用量で治療を開始せず、80 mgあるいは120 mg から開始し副作用が軽度であれば増量していくストラテジーが試みられており、有効性を損なわずに安全に投与できる可能性が示唆されている^{9, 10)}。

抗EGFR 抗体薬に不応の*RAS* 野生型に対し、一定期間抗EGFR 抗体薬を含まない治療を行った後に再度抗EGFR 抗体薬を投与するリチャレンジ療法の開発が行われている。一次治療としてFOLFIRI+ 抗EGFR 抗体薬併用療法を行い奏効が認められた患者を対象に、二次治療としてBEV 併用療法を施行後、三次治療としてCET+IRI 療法を行う第Ⅱ相試験 (CRICKET 試験¹¹⁾) では奏効割合21%, 病勢制御割合54% と報告され、奏効が認められた患者では、治療前の血液循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA ; ctDNA) 検査にて*RAS* 変異が認められなかったことが報告されている。また、抗EGFR 抗体薬療法に奏効を認め、抗EGFR 抗体薬を含まない後治療を行った後、ctDNA検査にて*RAS*, *BRAF*, *EGFR* ECDに変異を認めない患者を対象にPANI療法を行う第Ⅱ相試験 (CHRONOS 試験¹²⁾) では、奏効割合30%, 病勢制御割合63% と報告されている。本邦でも、ctDNA から*RAS* 遺伝子変異を検出するOncoBEAM™ *RAS* CRC キットが2020 年8 月に保険償還されている。しかしながら、ctDNA 検査で*RAS* 遺伝子型を確認することの臨床的意義や、その結果に基づく抗EGFR 抗体薬のリチャレンジ療法の後方治療としての推奨について現時点では明確ではなく、現在進行中のランダム化比較試験の結果を待ちたい。

メモ

新たな後方治療として、VEGFR-1/2/3のチロシンキナーゼ阻害薬であるFruquintinibの有効性が報告されている。Fruquintinibは中国国内で実施されたプラセボ対照第Ⅲ相試験であるFRESCO試験¹³⁾において生存期間延長効果を示し、その後、REGまたはFTD/TPI不応例を対象に実施されたプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験FRESCO-2試験¹⁴⁾においても生存期間延長効果を示し、今後の臨床導入が期待される。

文献

- 1) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: CORRECT Study Group: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 303-312

- 2) Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al: Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015; 33: 740-750
- 3) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-1919
- 4) Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al: TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE) : an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1172-1181
- 5) Takahashi T, Yamazaki K, Oki E, et al: Phase II study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: JFMC51-1702-C7. *ESMO Open* 2021; 6: 100093
- 6) Yoshida Y, Yamada T, Kamiyama H et al. Combination of TAS-102 and bevacizumab as third-line treatment for metastatic colorectal cancer: TAS-CC3 study. *Int J Clin Oncol* 2021; 26 (1): 111-117
- 7) Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388 (18): 1657-1667
- 8) Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al: Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS) : A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* 2018; 23: 7-15
- 9) Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al: Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS) : a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1070- 1082
- 10) Kato T, Kudo T, Kagawa Y et al. Phase II dose titration study of regorafenib in progressive unresectable metastatic colorectal cancer. *Scientific reports* 2023; 13 (1): 2331.
- 11) Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al: Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: A phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 343-350
- 12) Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S et al. Circulating tumor

DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer:
the phase 2 CHRONOS trial. *Nature medicine* 2022; 28 (8): 1612-1618

13) Li J, Qin S, Xu RH et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on
Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal
Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 319 (24): 2486-
2496.

14) Dasari N. A., Lonardi S, Garcia-Carbonero R et al. FRESCO-2: A
global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy
and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal
cancer. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.
1016/annonc/annonc1089

CQ25 切除不能大腸癌に対する導入薬物療法後の維持療法は推奨されるか？

Oxaliplatin 併用導入薬物療法開始後に、患者の QOL 等を考慮して、維持療法に移行することを推奨する。

- ① FOLFOXIRI+BEV 後のフッ化ピリミジン+BEV (推奨度 1, エビデンスレベル A)
- ② FOLFOX/CAPOX/SOX+BEV 後のフッ化ピリミジン+BEV (推奨度 2, エビデンスレベル A)
- ③ FOLFOX+CET/PANI 後の 5-FU+1-LV+CET/PANI (推奨度 2, エビデンスレベル B)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ25-①	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ25-②	35% (8/23)	65% (15/23)	0%	0%	0%
CQ25-③	9% (2/23)	91% (21/23)	0%	0%	0%

切除不能大腸癌に対する一次治療の薬物療法は、Conversion や症状緩和を目指し強力なレジメンによる導入薬物療法が行われる。しかし、導入薬物療法が奏効した一定期間後は、それ以上の腫瘍縮小が得られる期待は小さく、有害事象等による QOL 低下をできるだけ回避しながら、病勢制御による生存延長を目指すことが治療目標となる。つまり、強力な導入薬物療法の後に less toxic なレジメンによる維持療法を行う治療戦略が存在する。例えば、FOLFOXIRI+BEV 療法は、ほとんどの臨床試験で 8 - 12 サイクルの導入薬物療法後は計画的にフッ化ピリミジン+BEV による維持療法に移行する投与スケジュールとして規定されている^{1,2)}。

oxaliplatin は感覚性末梢神経障害の蓄積が課題となり、中断後も改善しないことも多い。そのため、漫然と継続するのではなく、累積投与量を考慮して 12-16 週後に計画的に投与を中断し、16-24 週または増悪後に再導入する“Stop and Go”が古くから提案されてきた。oxaliplatin 併用療法の維持療法に関するランダム化比較試験の IPD メタアナリシスにおいて、通常の毒性に応じて休薬減量しながら継続投与を行う群と計画的に oxaliplatin 休止する Stop and Go では全生存期間に差がないことが示された (3 試験, 1,271 例, HR 0.99 (95% IC 0.87-1.13))³⁾。FOLFOX/CAPOX+BEV 療法開始後に奏効もしくは病勢安定が得られた後に維持療法に移行する群と経過観察群の比較試験のメタアナリシスでは、フッ化ピリミジン+BEV による維持療法は有意な無増悪生存期間の延長は認めたものの (メタアナリシス: ハザード比 0.56), 全生存期間は有意差を認めなかった (メタアナリシス: ハザード比 0.88)⁴⁾。一方、BEV 単独による維持療法と経過観察を比較した IPD メタアナリシスでは、認められた無増悪生存期間の延長がわずか 3 週間 (ハザード比 0.78) であったことから、維持療法としての BEV 単独療法は推奨されないとされた⁵⁾。以上から、FOLFOX/CAPOX/SOX+BEV

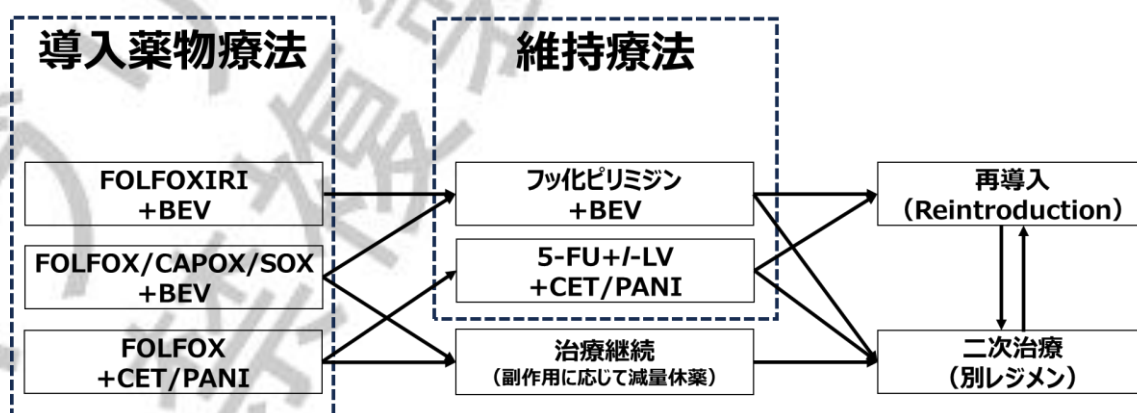
療法後の維持療法としてはフッ化ピリミジン+BEV 療法が選択肢として推奨される。

FOFLOX +CET/PANI による導入薬物療法後の維持療法は、第Ⅲ相試験がなくエビデンスが乏しい。FOFLOX+PANI 療法 6 サイクル後に FOLFOX+PANI 継続群と 5-FU+/-LV+PANI 維持療法のランダム化第Ⅱ相試験 (N=164) では、無増悪生存期間、全生存期間は同程度であったが、感覚性末梢神経障害は維持療法群で軽度であった⁶⁾。また、抗 EGFR 抗体薬の継続使用は皮膚障害など QOL 低下が懸念されうるが、メタアナリシスでは、抗 EGFR 抗体薬を継続使用した方が、抗 EGFR 抗体薬中断群と比較して、無増悪生存期間、全生存期間が良好な傾向を示した⁷⁾。現時点では、FOLFOX+CET/PANI 療法後の維持療法としても有効性の観点から 5-FU+/-LV +CET/PANI がオプションの一つとなる。

一方、irinotecan 併用療法は、蓄積毒性について問題となる機会が比較的少なく、維持療法についてのエビデンスに乏しい。FOLFIRI 療法を 2 か月継続し 2 か月休薬する間欠投与群と継続投与群を比較したランダム化試験 (N=337) では、間欠投与群で 3.5 カ月の無治療期間 (drug holiday) が得られたが、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象に大きな差は認めなかったと報告されている⁸⁾。

また、導入薬物療法後病勢が安定した時点での一時的な完全治療休止 (経過観察) も、メタアナリシスで薬物療法継続と比較して明らかな全生存期間の差を認めなかったと報告されている (6 試験, 2,907 例, HR 1.04 (95%CI 0.87-1.25))¹⁾。患者の希望や新型コロナウイルス感染症パンデミック時のやむをえない治療中断も含め、考慮される選択肢となり得る。ただし、腫瘍量や病勢安定期間など患者個別の因子を考慮して shared decision making のもと決定されるのが望ましい。

なお、薬剤の有効性がないと判断した場合 (不応) の治療中止と異なり、副作用に忍容性がないと判断した場合の休止 (不耐) や計画的な投与中断の場合には、薬剤再投与 (reintroduction) による治療効果が期待できる。増悪した際は、以降の治療ラインにおける後治療の選択肢として考慮される。



文献

- 1) F. Loupakis, C. Cremolini, G. Masi, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618.
- 2) Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 497-507.
- 3) Adams R, Goey K, Chibaudel B, et al. Treatment breaks in first line treatment of advanced colorectal cancer: An individual patient data meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021 ;99:102226.
- 4) Tamburini E, Rudnas B, Santelmo C, et al. Maintenance based Bevacizumab versus complete stop or continuous therapy after induction therapy in first line treatment of stage IV colorectal cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 115-123.
- 5) Salvatore L, Bria E, Sperduti I, et al. Bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of individual patients' data from 3 phase III studies. *Cancer Treat Rev* 2021; 97: 102202.
- 6) Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2019; 119: 158-167.
- 7) Parisi A, Ghidini M, Giampieri R, et al. Post-induction Strategies in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With First-Line Anti-EGFR-Based Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2022; 21: e162-e170.
- 8) Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 1236-1242.

CQ26 切除不能大腸癌に対する包括的がんゲノムプロファイリング検査は推奨されるか？

全身状態及び臓器機能等から本検査施行後に薬物療法の適応となる可能性が高い患者に対し、適切な時期に、包括的がんゲノムプロファイリング検査を行うことを弱く推奨する。
(推奨度2・エビデンスレベルB)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ26	4% (1/23)	91% (21/23)	0%	0%	4% (1/23)

包括的ゲノムプロファイリング検査（以下、CGP検査）は、多数の遺伝子を網羅的に解析するゲノムプロファイルから治療方針策定の補助となる遺伝子異常の情報を得て、適切ながん薬物療法を提供するために実施される。腫瘍組織検体を用いるCGP検査に加えて、血漿検体を用いたCGP検査も薬事承認されており、腫瘍組織検体が得られない患者に対してもCGP検査が可能である。大腸癌では、*NTRK*、*ALK*、*ROS1* などの融合遺伝子異常やTMB-H、*ERBB2* 増幅などが標的治療の対象となり得る。このうち*NTRK* 融合遺伝子陽性例には entrectinib/larotrectinib 療法が^{1,2)}、TMB-H にはpembrolizumab 療法³⁾が薬事承認され、実地診療として使用できる。また、他のいくつかの遺伝子異常に対しても治験や患者申出制度の活用などにより治療を提供できる可能性がある。ただし、CGP検査の結果に基づき治療が行われた患者は約7%と報告されており、これらに対する治療薬を受けた患者での明らかな生存延長は示されていない⁴⁾。

CGP検査は全国のがんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院でのみ実施することができるため、それ以外の施設でCGP検査を検討する際には患者紹介が必要である。また、患者1人につき原則1回限り実施可能であることから、適切なタイミングでCGP検査および患者紹介が行われるべきである。そのタイミングは、CGP検査結果返却までに通常4週間以上要する点や、腫瘍量、腫瘍進行速度や治療抵抗性には個体差が大きいことを考慮して決定する。すでにECOG PSが不良、重度の肝機能障害、腎機能障害などで回復の見込みがない場合には、検査の適応がなくなることを考慮すれば、大腸癌患者では後方治療移行時までの適切な時期に、CGP検査を実施することが望ましい。なお、実地臨床において本検査を患者に提案する際には、実際に検査を受けた患者のうち治験に参加できる患者の割合は高いこと、実際の患者の治験実施施設への通院などの負担にも配慮する必要がある。

CGP検査の詳細や注意点については、次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本癌学会）、大腸がん

1 遺伝子関連検査等のガイダンス（日本臨床腫瘍学会），ゲノム診療用病理組織検体取り扱い
2 規程（日本病理学会/https://pathology.or.jp/genome_med/），血中循環腫瘍DNA を用い
3 たがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言（日本臨床腫瘍学会/日本
4 癌治療学会/日本癌学会）等も参照のこと。

5 6 7 文献

- 8 1) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al: Entrectinib in patients with advanced
9 or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three
10 phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-282
- 11 2) Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al: Larotrectinib in patients with TRK fusion-
12 positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials.
13 *Lancet Oncol* 2020; 21: 531-540
- 14 3) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al: Association of tumour mutational burden
15 with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with
16 pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, openlabel,
17 phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353-1365
- 18 4) Ikegami M. Prognostic benefit of comprehensive genomic profiling in clinical
19 practice remains uncertain. *Cancer Sci.* 2023; 114: 3053-3055.

CQ27 大腸癌治療切除後に多重がん（多発癌および重複がん）のサーベイランスは推奨されるか？

① 大腸癌切除症例における異時性大腸癌の発生頻度は一般集団より高く、定期的な大腸内視鏡検査を行うことを強く推奨する。（推奨度 1・エビデンスレベル B）

② 重複がんを標的とした術後サーベイランスの有効性は示されていないため、行わないことを弱く推奨する。（推奨度 2・エビデンスレベル C）がん検診の必要性を啓発し、定期的な検診を勧めるのが妥当である。

※遺伝性大腸癌に対しては、適切なカウンセリングのもとに多重がんのサーベイランスを実施する必要がある（『遺伝性大腸癌診療ガイドライン』参照）¹。

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ27-①	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ27-②	0%	17% (4/23)	83% (19/23)	0%	0%

大腸癌には、多発大腸癌、重複がんの高い発生リスクを有する遺伝性大腸癌がある。日常診療においては、遺伝性大腸癌を鑑別することが重要であり、遺伝性大腸癌に対しては適切なカウンセリングのもとに多重がんのサーベイランスを実施する必要がある（『遺伝性大腸癌診療ガイドライン』参照）¹。

一般的に、異時性大腸癌の発生頻度は 1.5～3%とされる²⁻⁶。これは一般集団と比較した場合の 1.3～1.5 倍と高く^{3-5, 7, 8}、大腸癌罹患歴は異時性大腸癌の危険因子である。特に診断年齢が若年な症例や^{7, 8} 同時性多発癌を有する症例⁵では、以後に発生する異時性大腸癌のリスクは高い。定期的な内視鏡検査により発見される異時性大腸癌の約 90%が治療切除可能であり²、異時性大腸癌を標的とした術後サーベイランスは予後の改善に有効と考えられる。

推奨される術後の大腸内視鏡検査のスケジュールは確立されたものがない⁹⁻¹¹。異時性大腸癌は術後 3 年以内の発見率が高い^{2, 5, 8, 12}。近年報告された内視鏡サーベイランスのメタアナリシスでは、異時性大腸癌の発見率は術後 3 年までは 0.63～0.74%であるのに対し、36 か月を超えて大腸癌が発見される頻度は、0.45%（術後 37～48 か月）、0.34%（49～60 か月）、0.29%（85～96 か月）と漸減する⁶。大腸癌の初回手術時に多発癌を合併する頻度は 2～7%と比較的高いことから^{2, 4}、術後早期に発見される異時性大腸癌には術前検査で見逃した同時性大腸癌も含まれると考えられる。

術後初回の大腸内視鏡検査の至適施行時期は術前検査の質に左右されるが¹³、一般的には術後 1 年時の検査が推奨され^{11, 12, 14-16}、術前に全大腸の観察が不能であった症例には、より早期の実施が望ましい¹¹。なお、前述の内視鏡サーベイランスのメタアナリシスでは、

異時性大腸癌の3割が術後5年以降に発見されており⁶，再発を標的としたサーベイランスが終了した以降も異時性大腸癌の検診の必要性を啓発する必要がある。適切な検査手段や間隔は確立されておらず，個々の症例の年齢や身体的・社会的背景，患者自身の意思等を考慮する。

一方，重複がんを標的とするサーベイランスを散発性大腸癌症例に行うことの妥当性は十分に検証されていない。本邦における異時性重複がんの発生頻度は1～5%とされる^{4, 17-22}。臓器別には，胃が最多であり(1～3%)^{4, 17-21, 23, 24}，肺や肝臓がこれに続くとする報告が多い^{4, 18, 24}。近年，大腸癌術後の重複がん発生頻度は一般集団の罹患率を上回る可能性を指摘する報告が増えている²⁴⁻²⁸。しかしながら，散発性大腸癌症例における重複がんのサーベイランスの有効性を証明したコホート研究はない。前立腺癌²⁹⁻³²，子宮癌^{20, 27, 30-34}，卵巣癌^{20, 27, 30, 31, 33}，乳癌^{27, 30}，小腸癌^{25, 31, 32, 34-36}，女性の甲状腺癌^{20, 31}，胆管癌³⁴，腎癌²⁵，尿管癌²⁵などの発生頻度が高いとする報告があるが，多くは欧米からの報告であり，遺伝性大腸癌との関連も明確ではない。また，若年発症大腸癌の症例にリスクが高いという報告がある一方^{25, 26, 34}，相反する結果の報告もあるなど^{28, 37}，重複がんの発症リスクに関しても統一した見解はない。直腸癌への放射線治療後の二次がんの増加については，近年ではこれを否定する研究結果が散見される³⁸⁻⁴⁰。

以上から，重複がんのサーベイランスに関しては，医療経済的側面も考慮した検討が必要であり，重複がん発生リスクの評価基準の確立が急務であるが，現状では大腸癌術後に重複がんを標的とするサーベイランスを実施する根拠は乏しい。がん検診の必要性を啓発し²²，定期的な検診を勧めるのが妥当である^{4, 18, 21, 41}。

文献

1. 大腸癌研究会：遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版． 2020
2. 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* 130:1865-1871, 2006
3. 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
4. 石黒めぐみ，望月英隆，杉原健一，ほか．大腸癌に合併する多発癌・重複がんに関するフォローアップについて．*日本大腸肛門病会誌* 2006; 59:863-868
5. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al: The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:522-531

- 1 6. Fuccio L, Rex D, Ponchon T, et al: New and recurrent colorectal cancers
2 after resection: a systematic review and meta-analysis of endoscopic
3 surveillance studies. *Gastroenterol* 2019; 156: 1309-1323
- 4 7. Levi F, Randimbison L, Blanc-Moya R, et al: High constant incidence of
5 second primary colorectal cancer. *Int J Cancer* 2013; 132:1679-1682
- 6 8. Dasgupta P, Youlden DR, Baade PD: Multiple primary cancers among
7 colorectal cancer survivors in Queensland, Australia, 1996-2007. *Cancer*
8 *Causes Control* 2012; 23:1387-1398
- 9 9. Schmoll HJ, Cutsem E-s-V, Stein A, et al: ESMO consensus guidelines for
10 management of patients with colon and rectal cancer. a personalized
11 approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479-2516
- 12 10. Desch CE, Benson-III AB, Somerfield MR, et al: Colorectal cancer
13 surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology
14 practice guidelines. *J Clin Oncol* 2005; 23:8512-8519
- 15 11. Network NCC: NCCN clinical practice guidelines in oncology-colon cancer
16 (version 2. 2023). [http://www.nccn.](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
17 [org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf): accessed June 10, 2023
- 18 12. Chen T-A, Horng J-T, Lin W-C: Metachronous colorectal cancer in Taiwan:
19 analyzing 20 years of data from Taiwan Cancer Registry. *Int J Clin Oncol*
20 2013; 18:267-272
- 21 13. Sakamoto T, Matsuda T, Nakajima T, et al: How often should we perform
22 surveillance colonoscopy after surgery for colorectal cancer. *Int J*
23 *Colorectal Dis* 2013; 28: 835-840
- 24 14. Gan S, Wilson K, Hollington P: Surveillance of patients following surgery
25 with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007;
26 13:3816-3823
- 27 15. Arditì C, Gonvers JJ, Burnand B, et al: Appropriateness of colonoscopy in
28 Europe (EPAGE II). surveillance after polypectomy and after resection of
29 colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41:209-217
- 30 16. van Lanschot MCJ, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Yield of
31 surveillance colonoscopies 1 year after curative surgical colorectal cancer
32 resections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2285-2293
- 33 17. 甲斐俊吉, 小泉浩一, 今里真, ほか. 大腸癌切除後の異時性重複癌について—大
34 腸と他臓器との重複癌の検討—. *外科* 1995; 57:1300-1305
- 35 18. 万井真理子, 吉川宣輝, 西庄勇, ほか. 大腸重複癌の臨床病理学的検討. *日本大腸*
36 *肛門病会誌* 2000; 53:540-546

- 1 19. 塩澤学, 土田知史, 菅野伸洋, ほか. 大腸癌における多臓器重複癌の検討. 日
2 消外会誌 2007; 40:1557-1564
- 3 20. Tanaka H, Hiyama T, Hanai A, et al: Second primary cancers following
4 colon and rectal cancer in Osaka, Japan. Jpn J Cancer Res 1991; 82:1356-
5 1365
- 6 21. 寺本龍生, 渡邊昌彦, 北島政樹. 大腸癌二次発癌のサーベイランスと対策. 消化
7 器癌 1997; 7:169-172
- 8 22. Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, et al: Incidence of second primary
9 cancers in osaka residents, Japan, with special refernece ot cumulative
10 and relative risks. Jpn J Cancer Res 1994; 85:339-345,
- 11 23. Ueno M, Muto T, Oya M, et al: Multiple primary cancer: an experience at
12 the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer.
13 Int J Clin Oncol 2003; 8:162-167
- 14 24. Noura S, Ohue M, Seki Y, et al: Second primary cancer in patients with
15 colorectal cancer after a curative resection. Dig Surg 2009; 26:400-405
- 16 25. Yang J, Li S, Lv M, et al. Risk of subsequent primary malignancies among
17 patients with prior colorectal cancer: a population-based cohort study.
18 Onco Targets Ther 2017; 10: 1535-1548
- 19 26. Feller A, Matthes KL, Bordoni A, et al. The relative risk of second
20 primary cancers in Switzerland: a population-based retrospective cohort
21 study. BMC Cancer 2020; 20: 51
- 22 27. Shin DW, Choi YJ, Kim HS, et al. Secondary breast, ovarian, and
23 uterine cancers after colorectal cancer: A nationwide population-based
24 cohort study in Korea. Dis Colon Rectum 2018; 61: 1250-1257
- 25 28. Jia H, Li Q, Yuan J, et al. Second primary malignancies in patients with
26 colorectal cancer: A population-based analysis. Oncologist 2020;25: e651-
27 e658
- 28 29. Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, et al: The risk of multiple primary
29 malignancies with colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2006; 49:S30-S36
- 30 30. Hoar SK, Wilson J, Blot WJ, et al: Second cancer following cancer of the
31 digestive system in Connecticut, 1935-82. Natl Cancer Inst Monogr 1985;
32 68:49-82
- 33 31. McCredie M, Macfarlane GJ, Bell J, et al: Second primary cancers after
34 cancers of the colon and rectum in New South Wales, Australia, 1972-1991.
35 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:155-160
- 36 32. Armed F, Goodman MT, Kosary C, et al: Excess risk of subsequent primary

- cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975-2001. *Cancer* 2006; 107:1162-1171
33. Lynge E, Jensen OM, Carstensen B: Second cancer following cancer of the digestive system in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68:277-308
34. He X, Wu W, Ding Y, et al. Excessive risk of second primary cancers in young-onset colorectal cancer survivors. *Cancer Med* 2018; 7: 1201-1210
35. Buiatti E, Crocetti E, Acciai A, et al: Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. *Eur J Cancer* 1997; 33:1829-1834
36. Evans HS, Møller HM, Robinson D, et al: The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002; 50:647-652
37. Halamkova J, Kazda T, Pehalova L, et al. Second primary malignancies in colorectal cancer patients. *Scientific Rep* 2021; 11: 2759
38. Kendal WS, Nicholas G. A population-based analysis of second primary cancers after irradiation for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 333-339
39. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 trials. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1640-1646
40. Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, et al. Incidence of second tumors after treatment with or without radiation for rectal cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 535-540
41. 島谷英彦, 藤井久男, 小山文一, ほか. 日本大腸肛門病会誌 2003; 56:294-298

CQ28 肛門管扁平上皮癌に対して化学放射線療法は推奨されるか？

遠隔転移を認めない肛門管扁平上皮癌患者に対して、化学放射線療法を行うよう強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベルA)

推奨度	行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨度なし
CQ28	100% (22/22)	0%	0%	0%	0%

肛門管扁平上皮癌に対して、根治切除と放射線治療単独、または化学放射線療法とを直接比較した臨床試験は行われていないが、肛門管扁平上皮癌の高い放射線感受性により[1]、化学放射線療法は標準治療として位置づけられる。

遠隔転移を有さない肛門管扁平上皮癌に対して、放射線治療単独と化学放射線療法を比較した UKCCCR ACT I trial では、化学放射線療法群で、治療後 12 年の局所再発が 25. 3% (95% CI: 17. 5-32. 0), 人工肛門造設または死亡リスクが低減した (HR 0. 76, 95% CI: 0. 63-0. 91, $p = 0. 004$) [2, 3]。同様に、T3-4N0-3 または T1-2N1-3 の肛門管扁平上皮癌を対象に、放射線治療単独と化学放射線療法を比較した EORTC 22861 試験では、化学放射線療法群で、5 年の局所制御率や無人工肛門造設生存率をそれぞれ 18%, 32%改善した[4]。これらの臨床試験で、化学療法を併用する上乗せ効果が証明された。

併用化学療法の探索としては、5-FU 単独と 5-FU+MMC 併用療法を比較した第 III 相試験が実施され、4 年時点での全生存率には有意差を認められなかったものの、人工肛門造設率 (22%, 9%; $p=0. 002$), 無人工肛門造設生存率 (59%, 71%; $p=0. 014$), 無病生存率 (51%, 73%; $p=0. 0003$) は有意に MMC 併用群で良好であり、5-FU+MMC 併用が標準レジメンとして確立された[5]。なお、血液関連有害事象は MMC 併用群で有意に高頻度に認めた。

血液関連有害事象が高頻度となる MMC の代替としての Cisplatin (CDDP) の有用性に関しては様々な検討が行われており[6-12]、化学放射線療法において、5-FU+MMC 併用療法に対する 5-FU+CDDP 併用療法の完全奏効率における有用性、および 5-FU+CDDP による維持療法の 3 年無増悪生存率における有用性を検証した第 III 相試験 (ACTII 試験) において、5-FU+CDDP 併用療法 (完全奏効率, 90. 5%, 89. 6%; $p=0. 64$), および維持療法 (3 年無増悪生存率, 74%, 73%; $p=0. 70$) の有用性を示すことができなかった[6]。また、5-FU+MMC 併用療法に対する、5-FU+CDDP 併用導入療法に続く 5-FU+CDDP 併用化学放射線療法の有用性を検証した第 III 相試験 (RTOG98-11 試験) において、主要評価項目の無増悪生存期間の有用性を示すことができず[8]、長期成績では 5 年無増悪生存率 (67. 8%, 57. 8%; $p=0. 006$), 全生存率 (78. 3%, 70. 7%; $p=0. 026$) は MMC 併用群で有意に良好であった[9]。これら 2 試験の結果より併用薬剤は 5-FU+MMC が推奨され、MMC の使用が難しい場合は 5-FU+CDDP 併用

療法を実施することは許容されと考える。5-FU を Capecitabine や S-1 に置き換える検討も行われており、第 II 相試験では有望な成績が報告されているが[13, 14, 15]、第 III 相試験での検証は行われておらず、今後の検討が期待される。

アジア人に対して安全に遂行可能な併用薬剤 (5-FU+MMC) の至適容量を確認した本邦の第 II 相試験 (JROSG10-2 試験) では、5-FU の投与量を 800 mg/m²/day に減量した。国内での MMC の供給停止のため予定登録数に達しなかったが、31 例の解析で 2 年無病生存率 77. 4%, 2 年全生存率 93. 5%, 2 年局所制御率 83. 9%と良好な成績であり、重篤な有害事象は発生しなかった[16]。一方、本邦でも近年、欧州と同用量の 5-FU (1000 mg/m²/day) を併用した報告もあり[17]、安全性や有効性に配慮しながら、治療スケジュールを決定する必要がある。

近年、照射技術の進歩により、腫瘍への高い線量集中性を維持しながら、正常臓器への線量低減を可能とする強度変調放射線治療 (IMRT) が日常臨床で用いられるようになり、RTOG0529 試験において肛門管扁平上皮癌に対する IMRT の有用性が検証され、Grade3 以上の急性期皮膚/消化管有害事象、及び Grade2 以上の血液毒性の発生率が低減したことを示した。しかし IMRT は、通常照射法と比べ複雑な治療計画や高い位置精度管理を要するため、実施には経験のあるスタッフや施設の下で行うことが求められる[18, 19]。

化学放射線療法により大部分の症例で肛門括約筋温存が可能となるため、初回治療としての直腸切断術 (APR) の役割は乏しい。大腸癌研究会による遡及的な多施設の調査研究では、病期毎の5年全生存率は手術と化学放射線療法で差を認めなかった。また、化学放射線療法、放射線治療、化学療法が選択された比率は、1991-2000年では14. 3%であったのに対し、2011-2015年では84. 3%とその比率は増加している[20]。現時点では、化学放射線療法後の残存や再発症例に対して選択される。化学放射線療法後の残存や再発症例のAPRに関するシステマティックレビューでは、APR後の局所再発率は23. 5% (IQR 15. 8-46. 9%, 19試験)、遠隔転移の発生を9. 0% (IQR 6. 4-13. 3%, 16試験)に認めた[21]。なお、化学放射線療法後の効果判定時期は、化学放射線療法終了後8-12週が推奨されているが、ACT II 試験の追加解析にて、臨床的完全奏効率は時間経過とともに上昇し、化学放射線療法開始後11週の時点で臨床的完全奏効率がなかった症例の72%が26週時に臨床的完全奏効率に達したと報告されており、救済手術の要否判断時には考慮すべき結果と考える[22]。

I期の肛門管扁平上皮癌に対する放射線治療単独と化学放射線療法の治療成績を検討したシステマティックレビューでは、5年全生存率は化学放射線療法で良好だったが (RR 1. 18, 95% CI: 1. 10-1. 26, $p < 0. 00001$)、無病生存率に有意差を認めなかった (RR 1. 01, 95% CI: 0. 92-1. 11, $p = 0. 87$)。5年無人工肛門生存率は放射線治療単独で84% (95% CI: 72-92%), 化学放射線療法で90% (95% CI: 85-94%)であり、有意差を認めなかった ($p = 0. 1$) [23]。また、I期肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法と局所切除による治療成績を検討したシステマティックレビューでは、5年全生存率は化学放射線療法、局所切除を施行した症例で、85-91. 6%, 85. 3-100%と明らかな差は示されなかった[24]。以上から、I期肛門管扁平上皮癌に対して化学放射線療法を行うことが望ましいと考えられるが、併用化学療法の遂行

可否や腫瘍径，分化度などにより放射線治療単独や局所切除も選択肢となり得る。

文献

1. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al: Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 1985; 78(2): 211-215
2. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party: Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348(9034): 1049-1054
3. Northover J, Glynne-Jones R, Sebeg-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACTI). *Br J Cancer* 2010; 102(7): 1123-1128
4. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 2040-2049
5. Flam M, John M, Pajak TF, et al: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14(9): 2527-2539
6. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomized, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 516-524
7. Glynne-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM, et al: Tumor- and treatment- related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1616-1622
8. Ajani JA, Winter KA, Gunderson JJ, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1914-1921
9. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al: Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy

- failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4344-4351
10. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al: US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27(7): 1116-1121
11. Chakravarthy AB, Catalano PJ, Martenson JA, et al: Long-term follow-up of high-dose radiation with concurrent 5-fluorouracil and cisplatin in patients with anal cancer (ECOG E4292). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): 6607-613
12. Holliday EB, Morris VK, Johnson B, et al: Definitive intensity-modulated chemoradiation for anal squamous cell carcinoma: outcomes and toxicity of 428 patients treated at a single institution. *Oncologist* 2022; 27(1): 40-47
13. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al: EXTRA-a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 119-126
14. Olivera SCR, Moniz CMV, Riechelmann R, et al: Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47(1): 75-81
15. Ito Y, Hamaguchi T, Takashima A, et al. Definitive S-1/mitomycin-C chemoradiotherapy for stage II/III anal canal squamous cell carcinoma: a phase I/II dose-finding and single-arm confirmatory study (JCOG0903). *Int J Clin Oncol*. 2023 Jun 7. [Online ahead of print.]
16. Murofushi KN, Itasaka S, Shimokawa M, et al: A phase II study of concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin-C for squamous cell carcinoma of the anal canal (the JROSG 10-2 trial). *J Radiat Res* 2023; 64(1): 154-161
17. Tachibana I, Nishimura Y, Inaba M, et al: Definitive chemoradiotherapy for anal canal cancer: single-center experience. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(6): 1121-1126
18. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al: RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combined with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(1): 27-33
19. Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, et al: Long-term outcomes of NRG

- 1 Oncology/RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated
2 radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the
3 reduction of acute morbidity on anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol*
4 *Phys* 2022; 112(1): 146-157
- 5 20. Yamada K, Shiraishi K, Takashima A, et al. Characteristics of anal canal
6 squamous cell carcinoma as an HPV-associated cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*
7 28; 2023. [Online ahead of print.]
- 8 21. Ko G, Sarkaria A, Merchant SJ, et al: A systematic review of outcomes after
9 salvage abdominoperineal resection for persistent or recurrent anal squamous
10 cell cancer. *Colorectal Dis* 2019; 21(6): 632-650
- 11 22. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al: Best time to assess
12 complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of
13 the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial.
14 *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 347-356
- 15 23. Werner RN, Gaskins M, Valle GA, et al: State of the art treatment for stage
16 I to III anal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.
17 *Radiother Oncol* 2021; 157: 188-196
- 18 24. Portale G, Parotto M, Pozza A, et al: Chemoradiation vs. local excision
19 in the management of early squamous cell carcinoma of the anus: a systematic
20 review. *Int J Colorectal Dis* 2022; 37(9): 1937-1944

資料

表1 文献の検索件数・選択件数

	検索文献数		選択文献数		用手検索文献数
	PubMed	医中誌	PubMed	医中誌	
内視鏡科領域	2,208	685	172	74	93
外科領域	7,825	3,852	2,148	782	146
放射線科領域	1,331	193	377	28	72
薬物療法領域	5,586	2,794	1,915	474	370
その他	2,228	1,654	445	210	70
計	19,178	9,178	5,057	1,568	751

2022年版の文献数に2024年版作成に際しての追加文献数を合算した。

表2 直腸癌における側方郭清と側方転移

		症例数	側方郭清 症例数	側方 郭清率	側方転移 陽性症例数	側方転移率 (対全症例)	側方転移率 (対側方郭清 症例)
RS	sm	124	0	0	0	0.0%	0.0%
	mp	127	6	4.7%	0	0.0%	0.0%
	ss/a ₁	316	24	7.5%	0	0.0%	0.0%
	se/a ₂	177	8	4.5%	0	0.0%	0.0%
	si/ai	32	14	43.8%	1	3.1%	7.1%
	計	776	52	6.7%	1	0.1%	1.9%
Ra	sm	138	5	3.6%	0	0.0%	0.0%
	mp	149	18	12.1%	0	0.0%	0.0%
	ss/a ₁	230	58	25.2%	4	1.7%	6.9%
	se/a ₂	181	59	32.6%	7	3.9%	11.9%
	si/ai	15	8	53.3%	0	0.0%	0.0%
	計	713	148	20.8%	11	1.5%	7.4%
RaRb+Rb	sm	234	37	15.8%	2	0.9%	5.4%
	mp	372	218	58.6%	20	5.4%	9.2%
	ss/a ₁	350	230	65.7%	28	7.7%	12.2%
	se/a ₂	412	319	77.4%	75	18.0%	23.5%
	si/ai	59	48	81.4%	17	28.8%	35.4%
	計	1,427	852	59.7%	142	9.8%	16.7%

(大腸癌研究会・プロジェクト研究 1991～1998年度症例)

表3 部位別，壁深達度別リンパ節転移頻度									
部位	壁深達度	症例数	N0	N1a	N1b	N2a	N2b	N3	
全部位 (C~P)	T1	5314	89.6 %	6.9 %	2.6 %	0.4 %	0.2 %	0.3 %	
	T2	4522	78.8 %	10.3 %	6.6 %	2.3 %	0.8 %	1.2 %	
	T3	12838	61.3 %	14.1 %	12.3 %	5.6 %	3.1 %	3.6 %	
	T4a	3349	45 %	15.7 %	17.1 %	6.8 %	9.5 %	5.8 %	
	T4b	1311	57.7 %	13.2 %	11.5 %	4.7 %	6.1 %	6.8 %	
結腸 (C~S)	T1	3206	90.4 %	6.6 %	2.4 %	0.3 %	0.06 %	0.2 %	
	T2	2179	80.7 %	10.5 %	5.9 %	2.1 %	0.4 %	0.4 %	
	T3	7648	65.5 %	14.4 %	11.2 %	5.1 %	1.7 %	2.2 %	
	T4a	2466	47.2 %	15.7 %	16.7 %	5.9 %	8.4 %	6.1 %	
	T4b	820	60.2 %	15.4 %	11.3 %	3.3 %	5.6 %	4.2 %	
直腸S状部 (RS)	T1	583	88.7 %	8.4 %	2.1 %	0.5 %	0.2 %	0.2 %	
	T2	546	76.6 %	11.4 %	8.2 %	2.6 %	1.1 %	0.2 %	
	T3	1575	59.2 %	14.7 %	14.3 %	6.1 %	3.9 %	1.8 %	
	T4a	491	39.3 %	16.5 %	20 %	8.8 %	10.8 %	4.9 %	
	T4b	155	63.2 %	7.7 %	8.4 %	9.7 %	6.5 %	4.5 %	
上部直腸 (Ra)	T1	520	88.1 %	8.1 %	2.9 %	0.8 %	0.2 %	0 %	
	T2	612	77.5 %	9.8 %	7.5 %	3.1 %	1.3 %	0.8 %	
	T3	1641	54.1 %	14.6 %	15.7 %	7.8 %	5 %	2.9 %	
	T4a	345	37.7 %	15.4 %	17.1 %	11 %	14.8 %	4.1 %	
	T4b	96	54.2 %	10.4 %	14.6 %	8.3 %	7.3 %	5.2 %	
下部直腸 (Rb)	T1	970	88.4 %	6.7 %	3.3 %	0.4 %	0.4 %	0.8 %	
	T2	1126	76.6 %	10 %	6.8 %	2.1 %	1.2 %	3.2 %	
	T3	1903	52.4 %	12.5 %	11.9 %	5.8 %	6.5 %	11 %	
	T4a	45	44.4 %	11.1 %	13.3 %	4.4 %	15.6 %	11.1 %	
	T4b	191	45 %	11.5 %	13.6 %	4.7 %	7.9 %	17.3 %	
大腸癌取り扱い規約第9版による				(大腸癌研究会・全国登録 2008～2013年症例)					

表4 Stage別治癒切除率 (下段：症例数)								
Stage	I	Ila	Ilb	Ilc	IIla	IIlb	IIlc	I~III
全部位	99.7%	98.6%	95.2%	87.1%	99.5%	96.6%	89.7%	97.4%
(C~P)	8128	7653	1471	738	1256	5266	2112	26624
全結腸	99.8%	99.1%	95.7%	89.6%	99.5%	96.7%	92.1%	97.8%
(C~S)	4558	4881	1137	480	635	3130	1103	15924
直腸S状部	99.9%	99.2%	95.7%	89.7%	100.0%	97.7%	93.6%	98.2%
(RS)	911	909	185	97	166	724	264	3256
上部直腸	99.8%	98.3%	90.6%	74.5%	99.4%	96.7%	89.6%	96.9%
(Ra)	907	856	128	51	166	749	268	3125
下部直腸	99.3%	96.0%	94.7%	78.6%	99.3%	95.2%	82.8%	95.7%
(Rb)	1673	967	19	84	281	644	443	4111
肛門管	0.0%	0.0%	100.0%	94.6%	100.0%	89.5%	70.6%	88.5%
(P)	0	0	2	26	8	19	34	208
(大腸癌研究会・全国登録 2008~2013年症例)								
Stage分類は「大腸癌取扱い規約第9版」による								
治癒切除率 = 組織学的根治度A症例 / 手術患者数								

表5 部位別累積5年生存率（下段：症例数）												
部位	Stage	I	Ila	Ilb	Ilc	IIla	IIlb	IIlc	I-III	IV (Cur B)	IV (Cur C)	IV
全部位		93.1%	88.3%	78.3%	76.4%	91.5%	80.6%	65.8%	86.0%	49.2%	17.7%	26.7%
		8,081	7520	1399	642	1250	5079	1891	25863	1483	4028	5511
盲腸		95.0%	88.9%	69.0%	78.1%	88.8%	72.9%	59.2%	83.6%	40.0%	13.5%	20.7%
(C)		543	477	108	53	77	325	156	1739	119	356	475
上行結腸		91.7%	87.2%	75.7%	72.5%	91.8%	81.8%	60.7%	84.6%	43.3%	16.2%	23.6%
(A)		999	1333	257	65	128	777	278	3837	221	642	863
横行結腸		92.0%	88.8%	77.5%	78.0%	89.4%	78.5%	63.3%	85.2%	49.8%	14.1%	25.2%
(T)		732	773	184	65	71	413	163	2401	145	344	489
下行結腸		95.2%	86.8%	69.4%	78.1%	96.9%	81.9%	56.2%	85.1%	43.9%	21.0%	26.3%
(D)		295	379	105	25	37	226	52	1119	49	187	236
S状結腸		93.9%	89.4%	82.6%	80.1%	91.4%	84.1%	73.9%	88.2%	52.6%	19.0%	28.6%
(S)		1970	1862	432	222	319	1281	364	6450	401	1091	1492
直腸S状部		93.1%	88.7%	85.8%	70.0%	93.7%	80.4%	72.3%	86.4%	56.0%	19.0%	29.5%
(RS)		909	897	177	87	166	707	247	3190	201	535	736
上部直腸		93.7%	90.4%	73.9%	81.1%	95.5%	81.0%	59.1%	86.2%	46.6%	16.5%	24.7%
(Ra)		903	839	116	38	165	721	240	3022	169	462	631
下部直腸		92.2%	86.1%	81.7%	70.7%	88.5%	77.5%	68.1%	85.6%	52.0%	21.9%	31.3%
(Rb)		1655	924	18	65	279	612	367	3920	159	380	539
肛門管		91.0%	60.5%	50.0%	74.3%	87.5%	44.6%	47.9%	72.7%	33.3%	24.8%	27.0%
(P)		75	36	2	22	8	17	24	184	19	31	50
結腸		93.3%	88.5%	77.6%	78.2%	91.3%	81.4%	65.4%	86.1%	47.9%	17.1%	25.7%
(C~S)		4539	4824	1086	430	632	3022	1013	15547	935	2620	3555
上・下部直腸		92.7%	88.1%	75.0%	74.6%	91.0%	79.4%	64.5%	85.9%	49.3%	18.9%	27.8%
(Ra+Rb)		2558	1763	134	103	444	1333	607	6942	328	842	1170
Stage分類は「大腸癌取扱い規約第9版」による						(大腸癌研究会・全国登録 2008～2013年症例)						

表6 大腸癌同時性遠隔転移頻度					
		肝	肺	腹膜	その他
全部位	(C~P)	10.5%	3.6%	4.3%	3.9%
症例数	37943	3976	1353	1641	1495
結腸	(C~S)	11.2%	3.3%	5.5%	4.2%
症例数	23119	2581	754	1262	975
直腸肛門管	(RS~P)	9.4%	4.0%	2.6%	3.3%
症例数	14824	1395	599	379	484
(大腸癌研究会・全国登録 2008～2013年症例)					

表7 大腸癌治癒切除術後のStage別再発率と術後経過年数別累積再発出現率							
Stage	再発率	術後経過年数別累積再発出現率 (累積再発症例数)			術後5年を超えて出現する 再発例が全体に占める割合		
(症例数)	(再発症例数)	3年	4年	5年	(症例数)		
I	4.7%	83.9%	86.2%	95.4%			0.19%
(2141)	(100)	(73)	(75)	(83)			(4)
II	14.2%	85.7%	92.7%	97.4%			0.36%
(2516)	(356)	(294)	(318)	(334)			(9)
III	28.7%	89.1%	94.4%	97.5%			0.70%
(2558)	(735)	(631)	(668)	(690)			(18)
全体	1191	87.7%	93.2%	97.3%			0.43%
(7215)	(16.5)	(998)	(1061)	(1107)			(31)
(再発時期不明例53例は累積再発出現率では除外)							
				(大腸癌研究会・全国登録	2014年症例)		

表8 Stage I大腸癌再発率（RSは直腸として集計）						
	Stage I		症例数	再発症例数	再発率	p 値
部位						
	結腸		1281	38	3.0%	p < 0.0001
	直腸		860	62	7.2%	
深達度						
	T1		1237	47	3.8%	p = 0.027
	T2		904	53	5.9%	
部位と深達度						
	結腸	T1	798	24	3.0%	p = 0.91
		T2	483	14	2.9%	
	直腸	T1	439	23	5.2%	p = 0.022
		T2	421	39	9.3%	
(大腸癌研究会・全国登録 2014年症例)						

表9 大腸癌治癒切除術後の初発再発部位別再発率と術後経過年数別累積再発出現率							
初発再発部位	再発率 (再発症例数)	術後経過年数別累積再発出現率 (累積再発症例数)			術後5年を超えて出現する 再発例が全体に占める割合		
		(症例数)	(重複含む)	3年	4年	5年	(症例数)
肝	5.7%			95.2%	98.0%	99.5%	0.03%
	(408)			(373)	(384)	(390)	(2)
肺	50%			87.2%	93.0%	97.1%	0.14%
	(358)			(299)	(319)	(333)	(10)
腹膜	2.6%			90.1%	94.5%	98.9%	0.03%
	(186)			(163)	(171)	(179)	(2)
局所	1.6%			78.5%	87.9%	94.4%	0.08%
	(112)			(84)	(94)	(101)	(6)
吻合部	1.0%			80.9%	89.7%	92.6%	0.07%
	(72)			(55)	(61)	(63)	(5)
その他	4.0%			83.6%	91.3%	95.6%	0.17%
	(285)			(230)	(251)	(263)	(12)
全体	16.5%			87.7%	93.2%	97.3%	0.43%
(7215)	(1191)			(998)	(1061)	(1107)	(31)
(再発時期不明例53例は累積再発出現率では除外)							
					(大腸癌研究会・全国登録	2014年症例)	

表10 結腸癌・直腸癌における初発再発部位別再発率の比較 (RSは直腸癌として集計)

再発部位	結腸	直腸	p 値
	(4536例)	(2679例)	
肝	5.6%	5.8%	NS
	(252)	(156)	
肺	3.6%	7.4%	p<0.0001
	(161)	(197)	
腹膜	3.2%	1.6%	p<0.0001
	(144)	(42)	
局所	0.7%	3.0%	p<0.0001
	(33)	(79)	
吻合部	0.7%	1.5%	p = 0.0006
	(31)	(41)	
その他	3.3%	5.0%	p = 0.0005
	(151)	(134)	
全体	14.4%	20.2%	p<0.0001
	(651)	(540)	
(大腸癌研究会・全国登録 2014年症例)			

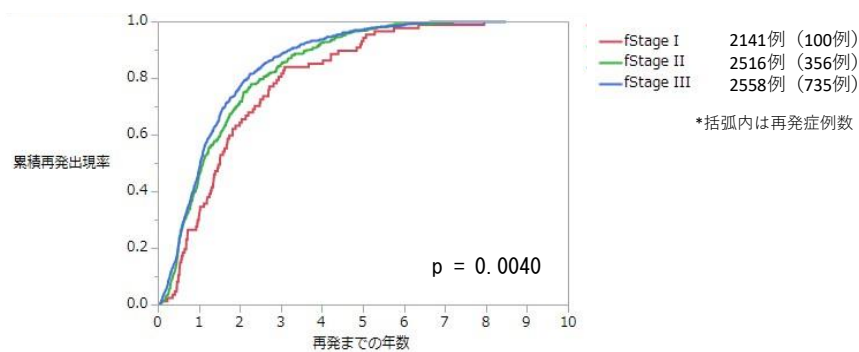
表 11 sm 癌浸潤距離とリンパ節転移（文献 336 より改変）

sm 浸潤距離 (μm)	有茎性		非有茎性	
	病変数	n(+) (%)	病変数	n(+) (%)
head invasion	53	3 (5.7)		
0<X<500	10	0 (0)	65	0 (0)
500 $\leq$ X<1,000	7	0 (0)	58	0 (0)
1,000 $\leq$ X<1,500	11	1 (9.1)	52	6 (11.5)
1,500 $\leq$ X<2,000	7	1 (14.3)	82	10 (12.2)
2,000 $\leq$ X<2,500	10	1 (10.0)	84	13 (15.5)
2,500 $\leq$ X<3,000	4	0 (0)	71	8 (11.3)
3,000 $\leq$ X<3,500	9	2 (22.2)	72	5 (6.9)
3,500 $\leq$ X	30	2 (6.7)	240	35 (14.6)

1,000 μm 以上の浸潤症例のリンパ節転移率は 12.5%であった。

head invasion 例でリンパ節転移陽性であった 3 例はいずれも ly 陽性であった。

図1 Stage別累積再発出現率曲線
(大腸癌研究会・全国登録 2014年症例)



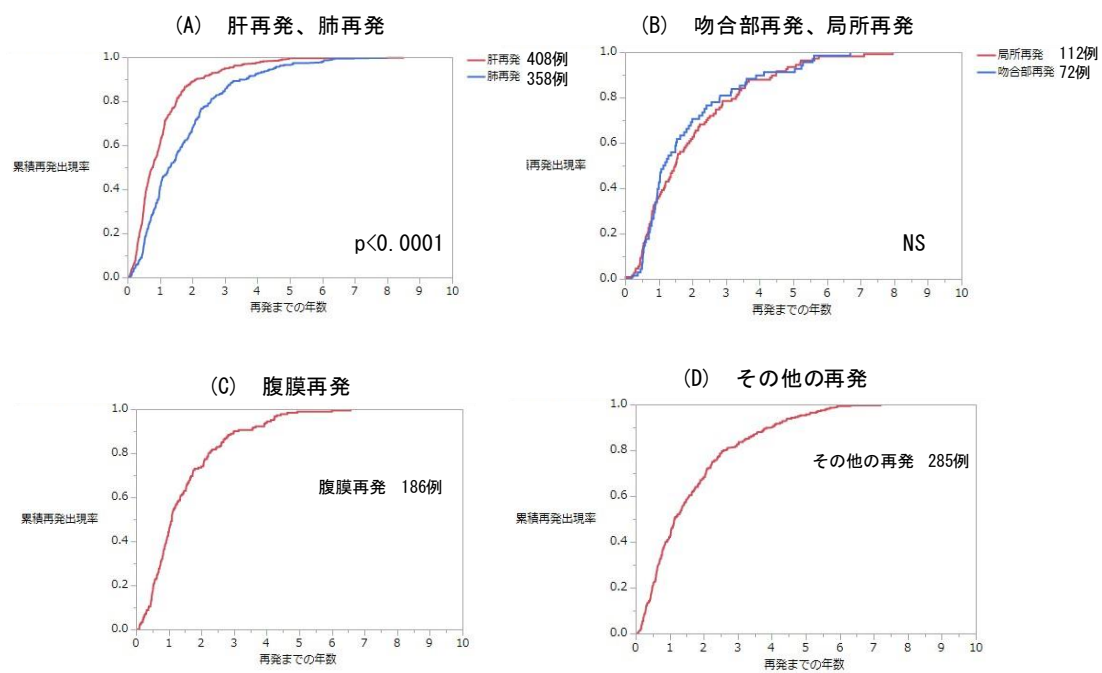


図2 再発部位別累積再発出現率曲線
(大腸癌研究会・全国登録 2014年症例)