

# 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2026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「5 薬物療法」図表、CQ）
- 各論：「5 薬物療法」図表
- CQ

『大腸癌治療ガイドライン医師用 2026 年版』主な改訂点(一部  
各論とCQのみ掲載)

以下に、『大腸癌治療ガイドライン医師用 2026 年版』における、2024 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、項目ごと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。

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
●ページ	一次治療の方針を決定する際のプロセス	<ul style="list-style-type: none"><li>・表中の「Pembro」を削除し、同部位に「Nivo+ipi」を追記した。</li><li>・BRAF 変異型に対する治療に関して、「Doublet or Triplet +BEV」を、「FOLFOX+ENCO+CET」に修正した。</li><li>・BRAF 変異型に対する治療に関して、「フツ化ピリミジン+BEV」を、「ENCO+CET(+sLV5FU2)」に修正した。</li><li>・注釈*7 および*8 を追記した。</li></ul>
●ページ	アルゴリズム	<ul style="list-style-type: none"><li>・「四次治療」と「五次治療」を削除し、四次治療以降とした。</li><li>・「三次治療」以降の治療において、注釈*5 とともに「FTD/TPI+BEV」,「FRU」,「REG」を並行して記載した。</li><li>・MSI-H/dMMR に対する一次治療に「Nivo+ipi」を追記し、二次治療以降の治療選択内容を追記/修正した。</li><li>・<i>BRAF<sup>V600E</sup></i> 遺伝子変異型に対する一次治療に「FOLFOX+ENCO+CET」を記載し、二次治療以降の治療選択内容を追記/修正した。</li><li>・HER2 陽性に対する二次治療以降の治療に、T-Dxd を追記した。</li><li>・<i>KRAS<sup>G12C</sup></i> 遺伝子変異型に対する治療を追記した。</li><li>・旧版の「<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性」を「<i>NTRK/RET/ALK</i> 融合遺伝子陽性」に修正し、二次治療以降の治療に「SEL」「ALE」を追記した。</li><li>・旧版の注釈*5～*9 を削除し、新たに注釈*5～*8 を追記した。</li></ul>

〔Clinical Questions〕

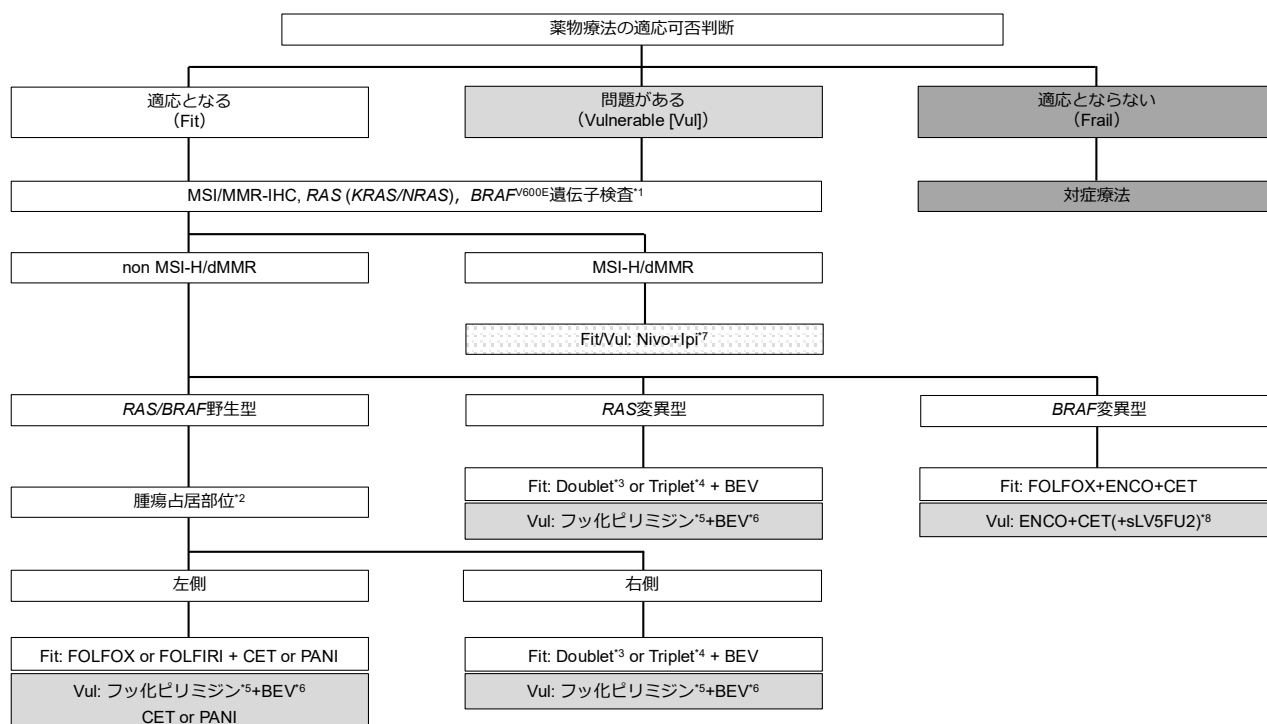
ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
●ページ	CQ2	解説文に海外のガイドラインの紹介文を追記した。
●ページ	CQ3	直腸癌に対するロボット支援手術のエビデンスに、本邦の臨床試験、データベースを用いた研究、海外の臨床試験の結果を追記した。
●ページ	CQ5	解説文に海外の臨床試験（CAIRO4試験、SYNCHRONOUS/CCRe-IV試験）の結果を追記した。
●ページ	CQ8	<p>・CQを、高齢者に対して、フッ化ピリミジンにオキサリプラチンを追加することは推奨されるか？に変更し、オキサリプラチン併用の有無について言及した。</p> <p>・①術後再発抑制を目的とした補助化学療法に加え、②切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法に対する推奨文を新たに追加した。</p> <p>・②の推奨文として「高齢者切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療において、フッ化ピリミジン+BEVに標準用量のオキサリプラチンを併用しないことを弱く推奨する。」を追加した。</p> <p>・委員による推奨度投票を実施し、結果を記載した。</p>
●ページ	CQ9	メモとして ctDNA に関するエビデンスを追記した。
●ページ	CQ12	解説文の TNT と CRT を比較した無作為化比較試験のエビデンスを更新、本邦からの TNT に関する臨床試験の結果を追記した。
●ページ	CQ13	解説文のエビデンスを更新した。
●ページ	CQ16	<p>・解説文に JCOG1609INT と本邦の前向き試験の結果を追記した。</p> <p>・推奨度投票を実施し、結果を更新した。</p>
●ページ	CQ17	解説文にロボット支援肝切除におけるメタ解析論文の結果、本邦の現状を追記した
●ページ	CQ18	<p>・熱凝固療法を焼灼療法に修正した。</p> <p>・解説文に MAVERRIC 試験と COLLISION 試験の結果を追加した。</p> <p>・推奨度投票を実施し、結果を更新した。</p>
●ページ	CQ21	解説文に WJOG5810G の結果を追加した。
●ページ	CQ22	解説文に大腸癌研究会プロジェクト研究の論文を追加した。
●ページ	CQ23	<p>・推奨度投票を実施し、結果を記載した。</p> <p>・推奨文①において、nivolumab+ipilimumab 療法, pembrolizumab 療法それぞれに推奨度, エビデンスレベル, 合意率を記載した。</p> <p>・推奨文②において、nivolumab+ipilimumab 療法, pembrolizumab</p>

		療法, nivolumab 療法それぞれに推奨度, エビデンスレベル, 合意率を記載した。 ・推奨文③において, TMB スコアおよび POLD/POLE 遺伝子異常の有無を考慮することを追記し, 推奨度, エビデンスレベル, 合意率を記載した。
●ページ	CQ24	・推奨度投票を実施し, 結果を記載した。 ・抗 VEGF タンパク製剤に関する記載を追記し, ①FTD/TPI+BEV 療法, ②Regorafenib 療法, ③FTD/TPI 療法, ④Fruquintinib 療法において推奨度, エビデンスレベル, 合意率を更新した。 ・解説文に海外, 国内の臨床試験のエビデンスを追記, 記載を修正した。
●ページ	CQ26	表:GCP 検査がコンパニオン診断となる治療薬を追記した。
●ページ	CQ27	解説文, 大腸癌治療切除後の異時性重複がんのサーベイランスにおいて, JCOG1702A 試験の結果を追記した。
●ページ	CQ28	・推奨文②「切除不能の遠隔転移を認める肛門管扁平上皮癌に対して, 薬物療法を行うことを強く推奨する。」を追加した。 ・②に関して, 推奨度投票を実施し, 結果を記載した。 ・メモに抗 PD-1 抗体の有効性に関する記載を追記した。

## 5 薬物療法

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。



Nivo: nivolumab, Ipi: ipilimumab, BEV: bevacizumab, CET: cetuximab, PANI: panitumumab, ENCO: encorafenib

\*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

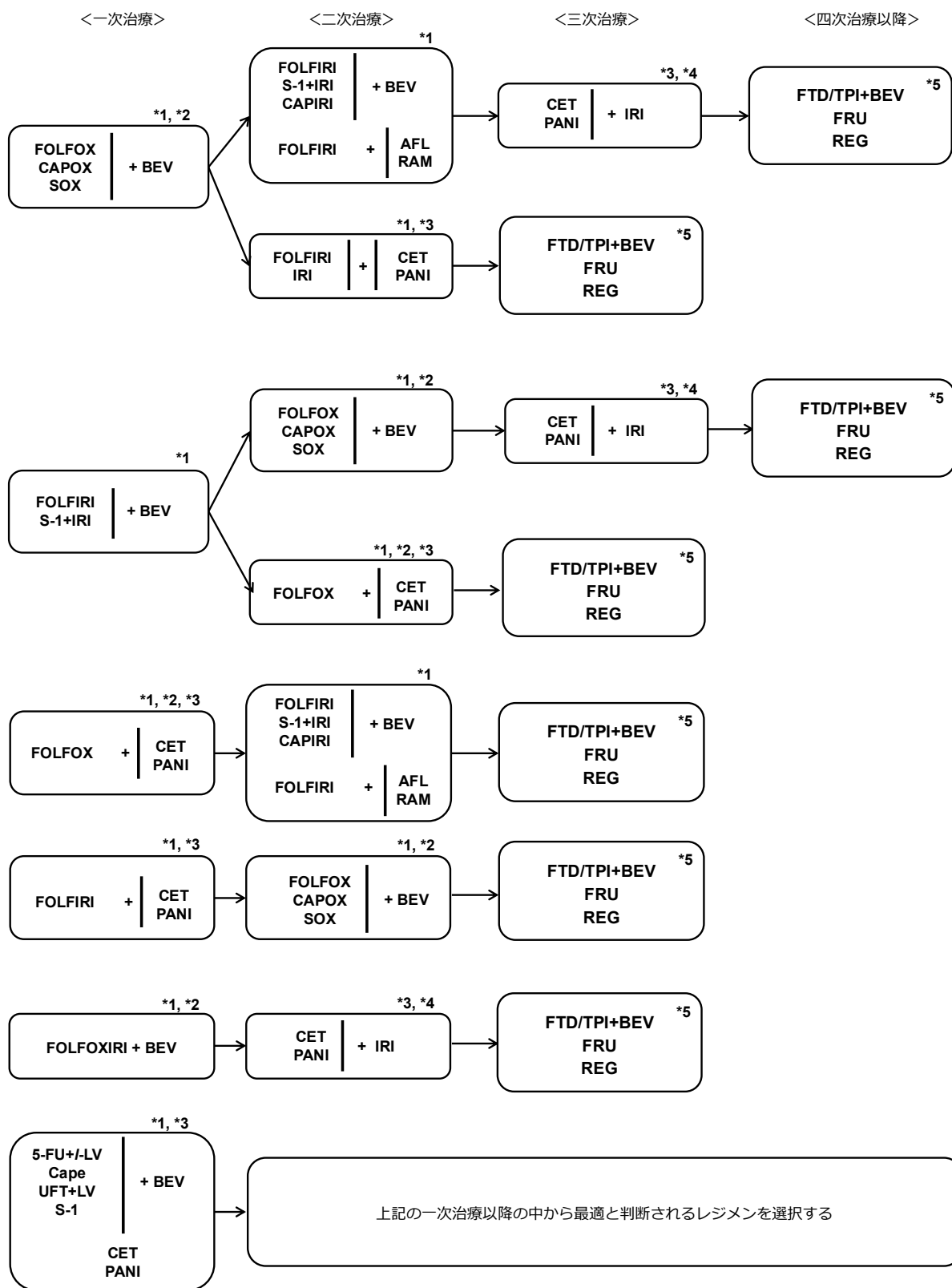
\*5: フッ化ピリミジン: 5-FU + I-LV, UFT + LV, S-1, Cape

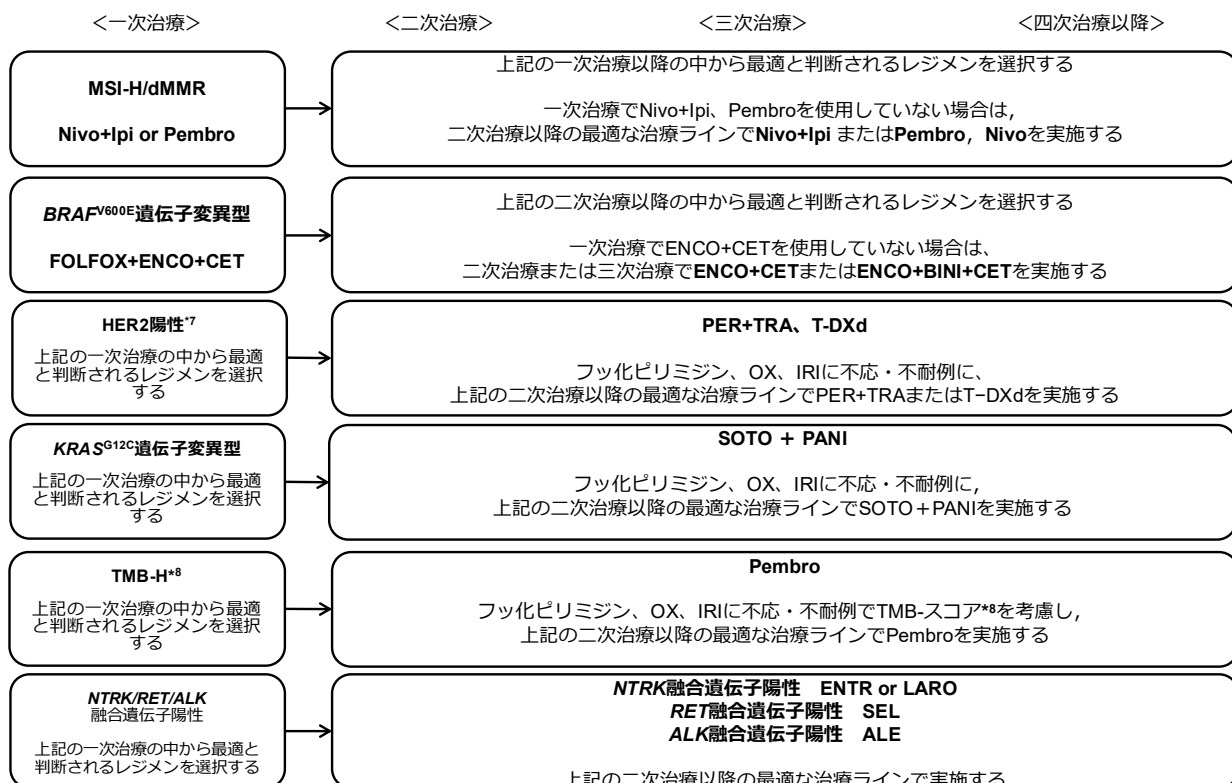
\*6: BEV の併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う

\*7: Nivo+Ipi (推奨度 1) または Pembro (推奨度 2) が推奨される(CQ23 参照)

\*8: ENCO+CET は FOLFOX との併用以外での有効性と安全性は確立していない

# 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





BEV: bevacizumab, RAM: ramucirumab, AFL aflibercept beta, CET: cetuximab, PANI: panitumumab, Pembro: pembrolizumab, Nivo: nivolumab, Ipi: ipilimumab, ENCO: encorafenib, BINI: binimetinib, PER: pertuzumab, TRA: trastuzumab, SOTO: sotorasib, ENTR: entrectinib, LARO: larotrectinib, SEL: selpercatinib, ALE: alectinib

\*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: 後方治療(Later line treatment)については、CQ24を参照、FTD/TPI+BEV、FRU、REG は患者背景を考慮し適切な順序で使用。

\*6: 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(CQ26を参照)

\*7: 包括的がんゲノムプロファイリング検査で HER2(ERBB2) 増幅が確認された場合には T-DXd も考慮される(CQ26を参照)

\*8: 大腸癌では TMB スコアの適切な cutoff に議論があり、CQ23を参照



## Clinical Questions



## CQ 1: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, 合意率:96%)

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, 合意率:96%)

- (1) T1b (SM 浸潤度 1,000 $\mu$ 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。

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。

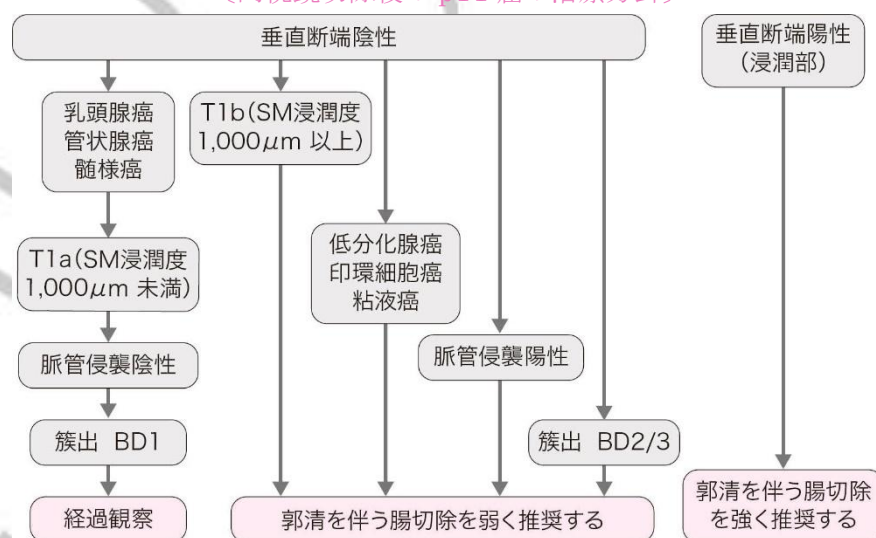
浸潤癌である pT1 癌の治療の原則はリンパ節郭清を伴う腸切除である。しかし, 転移リスクが極めて低い pT1 癌が存在することも事実であり, そのような症例に対して結果的には過剰治療となる追加切除を可及的に減じることが本基準の作成目的である。現在のところ, リンパ節転移(pN)を確実に予知できる診断法は存在しないが, 転移リスクの高低を追加治療実施の判断材料として利用することが可能である。

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)<sup>1)</sup>, 低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌などの組織型<sup>2)</sup>, 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<sup>2,3)</sup>。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)<sup>4)</sup>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 $\mu$ 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<sup>5)</sup>。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 $\mu$ 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<sup>6)</sup>。ただし, SM 浸潤度 1,000 $\mu$ 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<sup>1,6,7)</sup>, 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 $\mu$ 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<sup>8,9)</sup>。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 $\mu$ 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<sup>9)</sup>。メタ解析においても, SM 浸潤度 1,000 $\mu$ 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<sup>10)</sup>。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 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sup>11)</sup>。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 $\mu$ 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<sup>12)</sup>, 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<sup>13)</sup>, 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追加治療の適応基準の妥当性の検討結果が報告されている<sup>14-17)</sup>。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 Grade 3/4 の病理学的因子<sup>18)</sup>, 欧州の European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドラインでは, 脈管侵襲陽性, grade 3 differentiation, 簇出 (budding) grade > 1<sup>19)</sup> が推奨されている。

#### [内視鏡切除後の pT1 癌の治療方針]



## 投票結果

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

## 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. 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 (1,000µm 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 大腸癌の診断と治療 update, 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.e5
- 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) 斉藤裕輔, 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 standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Dig Endosc. 2011; 23: 190-194
- 15) Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al.: Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. Gastroenterology 2013; 144: 551-559
- 16) Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, et al.: Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group. J Gastroenterol 2017; 52: 1169-1179
- 17) Oka S, Tanaka S, Kajiwaru Y, et al.: Treatment Decision for Locally Resected T1 Colorectal Carcinoma-Verification of the Japanese Guideline Criteria for Additional Surgery Based on Long-Term Clinical Outcomes. Am J Gastroenterol 2024 Epub ahead of print
- 18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer ver. 1.2024  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (2024/5/14 accessed)
- 19) Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al.: Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncology 2020; 31: 1291-1305

## CQ 2: 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, 合意率: 96%)
- 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カ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, 合意率: 100%)
- 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, 合意率: 100%)

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, 10 mm 以上の腺腫, 絨毛腺腫と同等である<sup>1)</sup>。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に行われれば、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。ポーランドの National screening program を基にした研究から、HGD および 20 mm 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<sup>6)</sup>。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 1,437 症例の長期経過観察中 (観察期間中央値 46.0 カ月) 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 カ月であり、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<sup>7)</sup>。以上より、3 年後では頻度は低い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。2020 年に発刊された本邦の「大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン」においても pTis または pT1 症例の内視鏡サーベイランスは 1 年後が推奨されている<sup>8,9)</sup>。欧州 (ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy) の ESD ガイドラインには、「ESGE は、大腸内視鏡検査を 12 ヶ月後に実施し、その後、ポリプ切除および大腸癌ガイドラインに基づき追加の経過観察を行うことを推奨している。これは、局所リスク ESD 切除後の再発がない場合、または大腸悪性病変に対する低リスクもしくは超低リスク (根治的) ESD 施行後に適用される」というステートメントが弱い推奨、弱いエビデンスで採択されている<sup>10)</sup>。理由として異時性大腸癌の発生割合が高いことと、早期に異時性大腸癌を発見することは費用効果の観点からも従来の 3 年間隔よりも優れているためと記載されている。

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<sup>11-15)</sup>。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 カ月後と 6 カ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 カ月後の再発率も同等であったために 6 カ月後が最適と結論した<sup>16)</sup>。ESGE 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 カ月前後に実施することが推奨されている<sup>5,17)</sup>。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<sup>5,17,18)</sup>。

本邦の多施設後ろ向きコホート研究 (787 名, 60.5 カ月) 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 年無再発生存率が 89% で、累積再発割合が 6.6% であった<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>21)</sup>。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。

## 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度 なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
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%

## 文 献

- 1) Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al.: Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133: 1077-1085
- 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: 687-696
- 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: 1180-1186
- 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; 115: 415-434
- 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) 斎藤 豊, 岡 志郎, 河村卓二, 他: 大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2020; 62: 1521-1560
- 9) Saito Y, Oka S, Kawamura T, et al.: Colonoscopy screening and surveillance guidelines. *Dig Endosc* 2021; 33: 486-519

- 10) Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy* 2022;54:591-622.
- 11) Hotta K, Fujii T, Saito Y, et al.: Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 225-230
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Niimi K, Fujishiro M, Kodashima S, et al.: Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2010; 42: 723-729
- 15) 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
- 16) 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.
- 17) 田中信治, 榎田博史, 斎藤 豊, 他: 大腸 ESD/EMR ガイドライン(第2版). *Gastroenterol Endosc* 2019; 61: 1323-1344
- 18) le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, et al.: Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014; 63: 957-963
- 19) 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: 3092-3099
- 20) 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: 718-724
- 21) Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al.: Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013; 144: 551-559; quiz e14

### CQ3 大腸癌に対するロボット支援手術は推奨されるか

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)。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)。

### ①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ブレ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。

### ②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] {Numata, 2024 #860}。

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] {Hamabe, 2024 #863}。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または良好と報告されている[13, 19, 26, 27 {Hanaoka, 2025 #865}]。近年、国内の Diagnosis Procedure Combination (DPC)データベースを用いた大規模観察研究から、ロボット支援手術の入院時総医療費は腹腔鏡下手術と同等または低いことも示されている{Hamamoto, 2025 #864} {Mizoguchi, 2023 #866}。

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腔鏡手術が良好であることが示された。[28]。

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／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]。

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(ロボット群 586 例／腹腔鏡群 585 例)において、3 年局所再発率はロボット群 1.6% (95% CI, 0.6%-2.6%)、腹腔鏡群 4.0% (95% CI, 2.4%-5.6%) であり、ロボット群で有意に低率であることが示された(HR, 0.45 [95% CI, 0.22-

0.92],  $p=0.03$ ). また 3 年無病生存率においてもロボット群 87.2%、腹腔鏡群 83.4%であり、ロボット群で有意に良好であった(HR, 0.74 [95% CI, 0.56-0.98],  $p=0.04$ ) {Feng, 2025 #862}。

### ③結腸癌に対するロボット支援手術

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]。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]。

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]。

### ④導入に関する注意喚起

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。

### 投票結果

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

1. Lacy, A.M., et al., *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9325): p. 2224-9.
2. Weeks, J.C., et al., *Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial*. Jama, 2002. **287**(3): p. 321-8.
3. Nelson, H., et al., *A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(20): p. 2050-9.
4. Veldkamp, R., et al., *Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial*. Lancet Oncol, 2005. **6**(7): p. 477-84.
5. Leung, K.L., et al., *Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial*. Lancet, 2004. **363**(9416): p. 1187-92.
6. Schwenk, W., et al., *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. **2005**(3): p. Cd003145.
7. Guillou, P.J., et al., *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-*

- assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial.* Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1718-26.
8. Yamamoto, S., et al., *Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404.* Ann Surg, 2014. **260**(1): p. 23-30.
  9. Jayne, D.G., et al., *Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group.* J Clin Oncol, 2007. **25**(21): p. 3061-8.
  10. Kuhry, E., et al., *Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection.* Cochrane Database Syst Rev, 2008. **2008**(2): p. Cd003432.
  11. Buunen, M., et al., *Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial.* Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 44-52.
  12. Green, B.L., et al., *Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer.* Br J Surg, 2013. **100**(1): p. 75-82.
  13. Xiong, B., et al., *Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis of eight studies.* J Gastrointest Surg, 2015. **19**(3): p. 516-26.
  14. Broholm, M., H.C. Pommergaard, and I. Gögenür, *Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis.* Colorectal Dis, 2015. **17**(5): p. 375-81.
  15. Zhang, X., et al., *Robot-assisted versus laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer: a meta-analysis.* Surg Endosc, 2016. **30**(12): p. 5601-5614.
  16. Sun, Y., et al., *Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis.* World J Surg Oncol, 2016. **14**: p. 61.
  17. Prete, F.P., et al., *Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.* Ann Surg, 2018. **267**(6): p. 1034-1046.
  18. Ng, K.T., A.K.V. Tsia, and V.Y.L. Chong, *Robotic Versus Conventional Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis.* World J Surg, 2019. **43**(4): p. 1146-1161.
  19. Han, C., et al., *Clinical, pathological, and oncologic outcomes of robotic-assisted versus laparoscopic proctectomy for rectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled studies.* Asian J Surg, 2020. **43**(9): p. 880-890.
  20. Wee, I.J.Y., L.J. Kuo, and J.C. Ngu, *Urological and sexual function after robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic review, meta-analysis and meta-*

- regression*. Int J Med Robot, 2021. **17**(1): p. 1-8.
21. Fleming, C.A., et al., *Urogenital function following robotic and laparoscopic rectal cancer surgery: meta-analysis*. Br J Surg, 2021. **108**(2): p. 128-137.
  22. Flynn, J., et al., *Patient-Related Functional Outcomes After Robotic-Assisted Rectal Surgery Compared With a Laparoscopic Approach: A Systematic Review and Meta-analysis*. Dis Colon Rectum, 2022. **65**(10): p. 1191-1204.
  23. Tang, B., et al., *Male urogenital function after robot-assisted and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a prospective cohort study*. BMC Surg, 2022. **22**(1): p. 185.
  24. Wang, X., et al., *Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis*. J Cancer Res Ther, 2020. **16**(5): p. 979-989.
  25. Jayne, D., et al., *Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **318**(16): p. 1569-1580.
  26. Collinson, F.J., et al., *An international, multicentre, prospective, randomised, controlled, unblinded, parallel-group trial of robotic-assisted versus standard laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2012. **27**(2): p. 233-41.
  27. Park, E.J., et al., *Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior resection for rectal cancer: a comparative study with laparoscopic surgery*. Ann Surg, 2015. **261**(1): p. 129-37.
  28. Matsuyama, T., et al., *Outcomes of robot-assisted versus conventional laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer: propensity-matched analysis of the National Clinical Database in Japan*. BJS Open, 2021. **5**(5).
  29. Feng, Q., et al., *Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. **7**(11): p. 991-1004.
  30. Schootman, M., et al., *Differences in Effectiveness and Use of Robotic Surgery in Patients Undergoing Minimally Invasive Colectomy*. J Gastrointest Surg, 2017. **21**(8): p. 1296-1303.
  31. Huang, Y.J., et al., *Effects of laparoscopic vs robotic-assisted mesorectal excision for rectal cancer: An update systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Asian J Surg, 2019. **42**(6): p. 657-666.
  32. Ma, S., et al., *Short-term outcomes of robotic-assisted right colectomy compared with laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis*. Asian J Surg, 2019.

- 42(5): p. 589-598.
33. Dohrn, N., M.F. Klein, and I. Gögenur, *Robotic versus laparoscopic right colectomy for colon cancer: a nationwide cohort study*. Int J Colorectal Dis, 2021. **36**(10): p. 2147-2158.
34. Clarke, E.M., et al., *Robotic versus laparoscopic right hemicolectomy: a retrospective cohort study of the Binational Colorectal Cancer Database*. J Robot Surg, 2022. **16**(4): p. 927-933.
35. Cuk, P., et al., *Short-term outcomes in robot-assisted compared to laparoscopic colon cancer resections: a systematic review and meta-analysis*. Surg Endosc, 2022. **36**(1): p. 32-46.
36. Tschann, P., et al., *Short- and Long-Term Outcome of Laparoscopic versus Robotic-Assisted Right Colectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Med, 2022. **11**(9).
37. Spinoglio, G., et al., *Robotic Versus Laparoscopic Right Colectomy with Complete Mesocolic Excision for the Treatment of Colon Cancer: Perioperative Outcomes and 5-Year Survival in a Consecutive Series of 202 Patients*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(12): p. 3580-3586.
38. Park, J.S., et al., *Long-term oncologic after robotic versus laparoscopic right colectomy: a prospective randomized study*. Surg Endosc, 2019. **33**(9): p. 2975-2981.
39. Mirkin, K.A., et al., *Robotic versus laparoscopic colectomy for stage I-III colon cancer: oncologic and long-term survival outcomes*. Surg Endosc, 2018. **32**(6): p. 2894-2901.

#### CQ 4: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, 合意率:96%)

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, 合意率:87%)

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, 合意率:87%)

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。

<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<sup>1)</sup>。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<sup>2-5)</sup>。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<sup>6,7)</sup>、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<sup>8)</sup>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てい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<sup>8)</sup>。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 カ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<sup>9)</sup>。

### ＜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<sup>10-18)</sup>。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 つのランダム化比較試験の長期成績が公表され、3 年全生存率、再発割合等に有意差はなかったと報告された<sup>19,20)</sup>。一方で、過去のランダム化比較試験等より、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<sup>1)</sup>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<sup>21)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
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)

#### 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 metal 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 metal 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, Sapienza 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, Forcignanó 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 Ver.2. [https://colon-stent.com/?318\\_page.html](https://colon-stent.com/?318_page.html) (2024/5/14 accessed)

#### 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)

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<sup>1, 2)</sup>。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<sup>3, 4)</sup>。

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<sup>5, 6)</sup>。

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(mFOLFOX6またはCapeOX+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<sup>7)</sup>。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<sup>3,8)</sup>、同様の頻度であった。

海外からも複数の無作為化比較試験の結果が報告された<sup>9)10)</sup>。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は、原発巣切除群の中央値が20.1か月、薬物療法群18.3か月と両群間に差はなかった( $P = 0.32$ )<sup>9)</sup>。本試験では分子標的薬としてBEVが用いられており、BEVを用いた薬物療法に原発巣切除を追加しても、生存率向上に寄与しないことが示された。薬物療法群における原発巣関連手術率は13%であり、JCOG10071017と一致していた。SYNCHRONOUS/CCRe-IV試験はドイツ・スペイン・オーストリアで行われた試験で、統合解析の結果が報告されている<sup>10)</sup>。本試験も主要評価項目はOSであり、その中央値は原発巣切除群16.7か月、薬物療法群18.6か月と両群間に差はなかった( $P = 0.19$ )。CAIRO4試験との違いは、こちらの試験では分子標的薬としてBEVもしくは抗EGFR抗体薬が用いられていることである。薬物療法群における原発巣関連手術率は11%であった。ただし、いずれの試験も症例集積が予定通りには進まず、試験デザインを変更して当初の予定よりも少ない症例数での解析に至っていることには注意を要する。

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。

## 投票結果

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

## 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) van der Kruijssen DEW, Elias SG, van de Ven PM et al.: Upfront resection versus no resection of the primary tumor in patients with synchronous metastatic colorectal cancer: the randomized phase III CAIRO4 study conducted by the Dutch Colorectal Cancer Group and the Danish Colorectal Cancer Group. *Ann Oncol.* 2024;35(9):769-779.
- 10) Rahbari NN, Biondo S, Frago R et al.: Primary Tumor Resection Before Systemic Therapy in Patients With Colon Cancer and Unresectable Metastases: Combined Results of the SYNCHRONOUS and CCRé-IV Trials. *J Clin Oncol.*





## CQ 6: 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, 合意率:91%)
- 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, 合意率:91%)

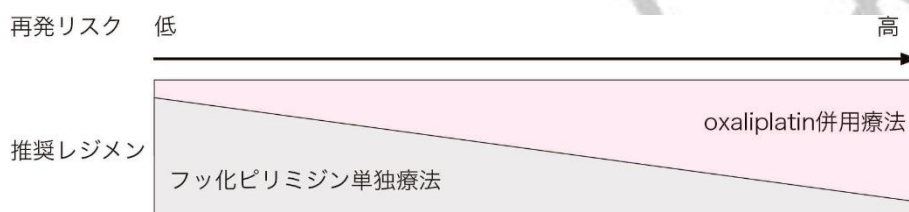


図 1 再発リスクに応じた治療戦略

### <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<sup>1)</sup>。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<sup>2-6)</sup>。本邦でハイリスク Stage III に対して行われた ACTS-CC 02 試験<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>) および (3) UFT+LV (NSABP C-06 試験<sup>9)</sup>, JCOG0205 試験<sup>10)</sup>) の非劣性, UFT+LV に対する (4) S-1 の非劣性 (ACTS-CC 試験<sup>11)</sup>) 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<sup>12)</sup>)。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<sup>13)</sup>。

### <治療期間に関する検討>

OX 併用療法は 5-FU+I-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<sup>2-6)</sup>。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、国内のランダム化比較試験 (JFMC47-1202:ACHIEVE 試験<sup>14)</sup>) を含む 6 つのランダム化比較試験 (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<sup>15,16)</sup>)。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)<sup>15)</sup>: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)<sup>16)</sup>: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 カ月群 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<sup>14,17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

#### <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 カ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<sup>19)</sup>。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、低リスク群のみで統計学的有意性が示された。一方、高リスク群の中でも T4N1-2 においては、OX 併用療法の統計学的有意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)<sup>2)</sup>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<sup>20)</sup>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)<sup>21-23)</sup>, 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)<sup>24)</sup>。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)。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ことが示された<sup>25)</sup>。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+I-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)<sup>26)</sup>。一方, pCR 例や ypStage I に対する効果については明らかでない。

### 投票結果

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

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

- 5) 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: 3109-3116
- 6) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al.: Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768-3774
- 7) Sunami E, Kusumoto T, Ota M, et al.: S-1 and Oxaliplatin Versus Tegafur-uracil and Leucovorin as Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-risk Stage III Colon Cancer (ACTS-CC 02): A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase III Superiority Trial. *Clin Colorectal Cancer* 2020; 19: 22-31
- 8) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704
- 9) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al.: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059-2064
- 10) 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 leucovorin 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
- 11) 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
- 12) 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
- 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) André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al.: Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomized, 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) Kim ST, Kim SY, Lee J, et al.: Oxaliplatin (3 months v 6 months) With 6 Months of Fluoropyrimidine as Adjuvant Therapy in Patients With Stage II/III Colon Cancer: KCSG CO09-07. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3868-3877
- 19) Margalit O, Boursi B, Rakez M, et al.: 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.: National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer: 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) Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al; 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: 184-190

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, 合意率:90%)  
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, 合意率:100%)

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>)。メタアナリシス<sup>3,4)</sup>や SEER database review<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>及び NSABP C-07 試験<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>。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.jscrr.jp/nomograms>)<sup>9)</sup>。再発高リスクとは逆

にミスマッチ修復機能欠損を有する Stage II 結腸癌は、頻度は低いものの(5～8%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 MSI/MMR-IHC 検査(保険収載)が必要である<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>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<sup>14-16)</sup>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/dMMR 除く

#### メモ

近年、循環腫瘍 DNA(circulating tumor DNA: ctDNA)による分子残存病変(molecular residual disease: MRD)の検出が注目されている。本邦で行われた GALAXY 試験では、ctDNA が強力な予後因子であることが報告されている<sup>16)</sup>。また、DYNAMIC 試験では、ctDNA 結果に基づき補助化学療法の要否を判断する群は従来の臨床病理学の高リスク因子



に基づいて判断する標準群に比べ補助化学療法の施行率を低減しつつ、2年無再発生存率において非劣性を示した<sup>17,18)</sup>。しかし、ctDNA陰性であってもT4N0症例の再発率は高く、ctDNAによるMRDの有無は補助化学療法の要否やその強度を検討する際の補助的資料にとどまる。現時点で本邦では承認されていないとともに、今後の検査方法の標準化とともにさらなるエビデンスの集積が期待される。

#### 投票結果

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

#### 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 (15 suppl): 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) Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al.: Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3999-4005
- 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: 2198-2204
- 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 2022; 22: 170

9) Kanemitsu Y, Shida D, Tsukamoto S, et al.; Study Group for Nomogram of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: 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

11) 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

12) 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

13) 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

14) Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al.: Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2022; 40: 892-910.

15) Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al.: Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31: 1291-1305

16) National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on May 06, 2021)

17) Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al.: ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. Nat Med 2024; 30: 3272-3283

18) Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al.: Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. N Engl J Med 2022; 386: 2261-2272

19) Tie J, Wang Y, Lo SN, et al.: Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. Nat Med 2025; 31: 1509-1518



## CQ8 高齢者に対して、フッ化ピリミジンにオキサリプラチンを追加することは推奨されるか？

### ① 術後再発抑制を目的とした補助化学療法

1. フッ化ピリミジン単剤による術後補助化学療法は、PS 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 歳以上の高齢者に対しても行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル C, 合意率:65%)

2. フッ化ピリミジン+オキサリプラチン併用術後補助化学療法は、高齢者に対するオキサリプラチン併用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, 合意率:83%)

### ② 切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法

高齢者切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療において、フッ化ピリミジン+BEVに標準用量のオキサリプラチンを併用しないことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベル C 合意率:100%)

### <①-1 80歳以上の高齢者に対するフッ化ピリミジンによる補助化学療法>

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<sup>1-3)</sup>。80 歳以上の高齢者における有効性については、欧州 5 カ国における検討では、術後補助化学療法による全生存期間(OS)延長効果は認められなかった<sup>4)</sup>。しかし、米国の National Cancer Database (2006～2011 年)を用いた 80 歳代 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しており、補助化学療法を受けた患者の予後が良好であった<sup>5)</sup>。また、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OS延長効果は若年者と同程度であった<sup>6)</sup>。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、白血球減少の発現頻度が高い傾向にはあったが、その他の有害事象に関しては 70 歳未満の患者と差はなかった<sup>2)</sup>。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 (PS) や主要臓器機能、化学療法に関してリスクとなる基礎疾患や併存症がなければ、フッ化ピリミジンによる術後補助化学療法を行うことを推奨する。

### <①-2 80歳以上の高齢者に対するフッ化ピリミジン+オキサリプラチン併用による補助化学療法>

オキサリプラチン(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 OX 併用療法が選択されていることが米国から報告されている<sup>3,5,7)</sup>。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 歳以上の高齢者を含む検討は複数存在するが、無再発生存期間(DFS)や全生存期

間(OS)の改善に関する有効性については一貫した結果は得られていない<sup>1,8-10)</sup>。近年報告された複数の pooled analysis においても、70 歳以上の高齢者ではフッ化ピリミジン単独療法に対する OX の上乗せによる DFS および OS 延長の明確な利益は示されず、むしろ毒性増加のリスクを考慮した慎重な適応判断が推奨されている<sup>11,12)</sup>。さらに、75 歳以上を対象とした米国からの<sup>7)</sup>報告でも、OX 併用療法による OS 延長効果について有意差はなかった (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)。よって、80 歳以上の高齢者にOX 併用の術後補助化学療法を行わないことを推奨する。

## ＜② 高齢の切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法＞

切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法において、前向き観察研究では、70 歳以上または 80 歳以上の高齢者に対し、OX 併用療法が一次治療として選択される割合は概ね 30～40% と報告されている<sup>13,14)</sup>。フッ化ピリミジンと OX 併用療法に関する第Ⅲ相試験の年齢別解析では、70～75 歳をカットオフとした際、無増悪生存期間(PFS)や OS において年齢による明確な治療効果の違いは認められていない<sup>15,16)</sup>。ただし、一部の試験では高齢者群でOSが短縮する傾向も示されており<sup>15)</sup>、年齢が独立した予後因子であることや、高齢者において OX 併用の有無を直接比較したデータではない点に留意が必要である。

高齢の切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療では、フッ化ピリミジン+BEVが本邦において標準的に使用されてきた<sup>17)</sup>。本邦で実施された第Ⅲ相試験(JCOG1018 試験)では、75 歳以上の高齢者または 70～74歳かつPS-2の患者を対象に、フッ化ピリミジン+BEV とフッ化ピリミジン+BEV+OX が比較された。主要評価項目である PFS において、OX 併用群が良好な傾向であったものの有意差は無く(中央値 10.0 カ月 vs. 9.4 カ月, ハザード比 0.84, 90.5% 信頼区間 0.67-1.04, one-sided P = 0.086), OS においても上乗せ効果はみられなかった(中央値 19.7 カ月 vs. 21.3 カ月, ハザード比 1.05, 90.5% 信頼区間 0.81-1.37)<sup>18)</sup>。奏効割合は OX 併用群が良好であったが(29.5% vs. 47.7%, P = 0.0059), 有害事象(Grade ≥3)は OX 併用群で高頻度に認められた(52% vs. 69%)。フッ化ピリミジン+BEV 群の 38% が後治療として OX を使用しており、OSに差がなかった理由の一つと考えられた。英国で実施された第Ⅲ相試験である FOCUS2 試験では、BEV非併用下において標準用量の OX 併用療法が不適と判断された frailまたは70 歳以上の患者を対象に、フッ化ピリミジン単独療法(減量)と OX 併用療法(減量)が比較された。主要評価項目である PFS において OX 併用療法群が良好な傾向であったものの有意差は無く、OSおよび有害事象(Grade ≥3)も両群に差は無かった<sup>19)</sup>。一方、標準用量の OX 併用療法が不適と判断される frailかつ70 歳以上の高齢者(中央値 78 歳)を対象に S-1 (標準用量)と OX 併用療法(減量)を比較したランダム化第Ⅱ相試験(NORDIC9)では、BEVの併用率が30%と限定的であったが、OX 併用群での有意な PFS 延長が認められ、OS も良好な結果が示唆された<sup>20)</sup>。以上のようにBEVの併用の有無にかかわらずOX併用による有効性は一貫していないため、高齢者切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療において、フッ化ピリミジン+BEVに標準用量のオキサリプラチンを併用しないことを弱く推奨する。ただし、忍容性のある全ての高齢患者で OX

併用が否定されるのではなく、全身状態や治療目標に応じ、減量して OX を併用するなど、柔軟に判断すべきである。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度 なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
CQ8-①-1	9% (2/23)	65% (15/23)	9%(2/23)	0%	17% (4/23)
CQ8-①-2	0%	0%	83% (19/23)	4% (1/23)	13% (3/23)
CQ8-②	0%	0%	100% (22/22)	0%	0%

#### 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) 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: 1091–1097
- 3) 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: 3255–3262
- 4) 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
- 5) Bergquist JR, Thiels CA, Spindler BA, 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
- 6) 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: 2703–2711
- 7) 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: 2624–2634
- 8) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al.: Oxaliplatin as adjuvant therapy for

colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768–3774

9) 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: 3353–3360

10) McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al.: Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2600–2606

11) Chibaudel B, Raeisi M, Cohen R, et al. Assessment of the Addition of Oxaliplatin to Fluoropyrimidine-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II Colon Cancer: An ACCENT Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 10;42(35):4187-4195

12) Gallois C, Shi Q, Pederson LD, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 12 Trials. *J Clin Oncol*. 2024 Jul 1;42(19):2295-2305

13) Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical Outcomes in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Bevacizumab and Chemotherapy: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *Oncology*. 2009 Aug 78:329-339

14) Decoster L, Kenis C, Naessens B, et al. Integrating geriatric assessment in the first line chemotherapy treatment in older patients with metastatic colorectal cancer: Results of a prospective observational cohort study (AVAPLUS). *J Geriatr Oncol*. 2018 Mar 9(2):93-101

15) Arkenau HT, Graeven U, Kubicka S, et al. Oxaliplatin in Combination with 5-Fluorouracil/Leucovorin or Capecitabine in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Jan 7(1):60-64

16) Figer A, Perez-Staub N, Carola E, et al. FOLFOX in Patients Aged Between 76 and 80 Years With Metastatic Colorectal Cancer: An Exploratory Cohort of the OPTIMOX1 Study. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2666-71

17) Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1077-1085.

18) Takashima A, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al. Oxaliplatin Added to Fluoropyrimidine/Bevacizumab as Initial Therapy for Unresectable Metastatic

Colorectal Cancer in Older Patients: A Multicenter, Randomized, Open-Label Phase III Trial (JCOG1018). J Clin Oncol. 2024 Nov 20;42(33):3967-3976

19) Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. Lancet. 2011 May 21;377(9779):1749-59

20) Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May;4(5):376-388

### CQ 9: 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？

- |  |
|--|
| <p>① RAS, BRAF, ミスマッチ修復機能欠損 (MSI もしくは MMR-IHC) 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, 合意率: 78%)</p> <p>② Stage 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, 合意率: 96%)</p> |
|--|

周術期における薬物療法の位置づけとして①Stage II / III 大腸癌に対する術後補助化学療法、②直腸癌に対する術前化学放射線療法、③肝(肺)転移に対する周術期化学療法が挙げられる。また、大腸癌周術期における承認済みのバイオマーカーとして、RAS 遺伝子変異 (大腸癌の約 50%), BRAF 遺伝子変異 (約 7%), ミスマッチ修復機能欠損 (MSI-H / dMMR: 約 15%) がある。これらのバイオマーカーに基づく前向き比較試験はなく、臨床試験の後ろ向き解析をもとに検討した。

Stage II / III 大腸癌術後補助化学療法に関する 9 つの第 III 相試験を対象としたメタ解析では、RAS 遺伝子変異例は野生型に比して DFS (ハザード比 1.36, 95%信頼区間 1.15-1.61), OS (ハザード比 1.27, 95%信頼区間 1.03-1.55) ともに有意に不良であることが示されている<sup>1)</sup>。BRAF 遺伝子変異も、DFS (ハザード比 1.33, MSI 調整ハザード比 1.59) および OS (ハザード比 1.49, MSI 調整ハザード比 1.67) と予後不良であった<sup>1)</sup>。また、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<sup>2)</sup>。一方、MSI-H / dMMR は手術単独で予後良好であり、5-FU 単独による術後補助化学療法の有効性は乏しく<sup>3,4)</sup>、特に Stage II では手術単独に劣る傾向も示されていることから、5-FU 単独の術後補助化学療法を行うべきではない<sup>5-7)</sup>。同様に Stage III MSI-H / dMMR 大腸癌においても 5-FU 単独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<sup>8)</sup>。一方で oxaliplatin を併用した場合は、5-FU 単独と比して DFS (ハザード比 0.47, 95%信頼区間 0.27-0.82) および OS (ハザード比 0.52, 95%信頼区間 0.28-0.93) を改善する傾向を示した<sup>8)</sup>。



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<sup>9,10)</sup>, DFS(ハザード比 1.55, 95%信頼区間 1.19-2.02)と OS(ハザード比 1.33, 95%信頼区間 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<sup>10)</sup>。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<sup>11,12)</sup>。なお, 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<sup>13)</sup>, 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<sup>14-16)</sup>は有意に不良な RFS(ハザード比 1.89, 95%信頼区間 1.54-2.32), OS(ハザード比 2.24, 95%信頼区間 1.76-2.85)と関連した<sup>14)</sup>。また, BRAF 遺伝子変異<sup>15-17)</sup>も同様に不良な RFS(ハザード比 1.89, 95%信頼区間 1.54-2.32), OS(ハザード比 2.24, 95%信頼区間 1.76-2.85)を示した<sup>17)</sup>。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%信頼区間 1.01-2.21), OS(OR 1.981, 95%信頼区間 1.61-2.43)が有意に不良であった<sup>18)</sup>。ただし、一般的には肝(肺)切除可能症例において肝(肺)切除が予後を延長できることから、RAS あるいは BRAF 遺伝子変異に応じて手術適応の判断を行うかどうかは今後の検討課題である。少なくとも、RAS もしくは BRAF 遺伝子変異を有する症例では、再発リスクが高いことから肝(肺)切除後の注意深いフォローアップが必要である。

以上より、RAS/BRAF 遺伝子は OS や RFS の予後予測因子として有用であり、再発リスクに応じた治療方針の決定に資するが、周術期薬物療法の効果予測因子としての有用性は十分に確立されていない。検査自体は患者への負担が少ないものの医療資源を要するため、対象を選択した上で実施することを強く推奨する。一方、ミスマッチ修復機能欠損(MSI 検査/MMR-IHC)は予後予測因子のみならず、Stage II/III の術後補助化学療法におけるフッ化ピリミジン単独療法の効果予測因子としても確立されている。そのため、Stage II/III で術後補助化学療法を検討する際には、本検査の実施を強く推奨する。

#### メモ

治癒切除後における新たなバイオマーカーとして ctDNA(circulating tumor DNA)が国際的に注目されている(2025 年 10 月時点で未承認)。本邦で行われた大規模前向き観察研究である GALAXY 試験 19)において、癌術後 4 週時点における ctDNA 陽性は、従来の病理学的因子を凌ぐ最も強力な OS および RFS の予後不良因子であることが報告された 20)。ctDNA 陽性が予後不良因子であることは、GALAXY 試験以外の報告においても一貫しており、OS/RFS の強力な予後予測ツールといえる。一方、ctDNA の検査結果に基づく治療介入、術後サーベイランスの有用性については国内外を含め、複数の臨床試験が進行中であり、それらの結果が待たれる。

## 投票結果

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

## 文 献

- 1) Formica V, Sera F, Cremolini C, et al.: KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst 2022; 114: 517-527
- 2) André T, de Gramont A, Vernerey D, 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. J Clin Oncol 2015; 33: 4176-4187
- 3) Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al.: Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. Eur J Cancer 2009; 45: 1890-1896
- 4) Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, et al.: Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. Eur J Cancer 2010; 46: 2788-2798
- 5) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al.: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349: 247-257
- 6) Hutchins G, Southward K, Handley K, et al.: Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1261-1270
- 7) 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
- 8) Cohen R, Taieb J, Fiskum J, Yothers G, 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
- 9) Clancy C, Burke JP, Kalady MF, et al.: BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2013; 15: e711-718

- 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* 2021; 36: 1781-1790
- 11) O'Connell E, Reynolds IS, McNamara DA, et al.: Microsatellite instability and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2020; 34: 57-62
- 12) Swets M, Graham Martinez C, 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* 2022; 81: 352-362
- 13) Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al.: PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 2363-2376
- 14) Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, et al.: Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 1175-1183
- 15) Passiglia F, Bronte G, Bazan V, 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* 2016; 99: 150-157
- 16) Tosi F, Magni E, Amatu A, 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* 2017; 16: e153-e163
- 17) Gau L, Ribeiro M, Pereira B, et al.: Impact of BRAF mutations on clinical outcomes following liver surgery for colorectal liver metastases: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 2722-2733
- 18) Huang J, Zang Q, Wen Y, 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* 2021; 160: 103308
- 19) Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med.* 2024;30(11):3272-3283.
- 20) Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med.* 2023;29(1):127-134.

#### CQ 10: 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 以上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、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, 合意率:100%)
- 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, 合意率:96%)

本邦での後方視的研究によると、下部直腸癌の 15~20%<sup>1,5)</sup>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%<sup>1,3,5)</sup>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<sup>6)</sup>や内腸骨領域<sup>7)</sup>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%)<sup>8)</sup>、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<sup>9)</sup>。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<sup>5,10)</sup>。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<sup>11-13)</sup>。

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)<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。排尿機能、男性性機能には有意な差がないものの<sup>17,18)</sup>、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<sup>18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。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ランダム化比較試験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<sup>20)</sup>、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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。

#### 投票結果

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

#### 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.: Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery: 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.: Lateral Node Study Consortium: 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.; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group: 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.; On Behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons: 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

## CQ 11: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, 合意率:91%)
- 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, 合意率:78%)

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<sup>1,2)</sup>、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<sup>3)</sup>、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、現時点で明確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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

その他の複数の臨床試験およ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<sup>7-9)</sup>。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<sup>10,11)</sup>。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<sup>12-14)</sup>。

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(LC-CRT:long course 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(SCRT:short course RT)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、生存率および遅発性有害事象は同等と報告されている<sup>15,16)</sup>。強度変調放射線治療(IMRT:intensity modulated radiotherapy)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<sup>17)</sup>。

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(StageⅡA,ⅢA, orⅢB)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%信頼区間77.9-83.7)、化学放射線療法群では78.6%(95%信頼区間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<sup>18)</sup>。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cStageⅡ(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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。

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、術前化学療法のみ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。

#### 投票結果

推奨度	行うことを	行わないことを	推奨度なし
-----	-------	---------	-------



	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
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)

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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: 1492-149
- 3) 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
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group: 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.; German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740
- 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) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO / ARO / AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 2012; 30: 1926-1933
- 9) Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al.: Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg Oncol 2013; 20: 4169-4182
- 10) Cervantes A, Adam R, Rosello S, 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: 10-32



- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer ver. 1.2024  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (2024/5/14 accessed)
- 12) 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
- 13) Wiltink LM, Chen TY, Nout RA, 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: 2390-2398
- 14) Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, et al.: Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6126-6131
- 15) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223
- 16) Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al.: Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-3833
- 17) 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
- 18) Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al.: Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Eng J Med* 2023; 389: 322-334
- 19) Deng Y, Chi P, Lan P, 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 Onco.* 2019; 37: 3223-3233
- 20) Mei WJ, Wang XZ, Li YF, 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

#### CQ 12: 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, 合意率: 70%)

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 (CRT: chemoradiotherapy) 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, 5×5 Gy 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。

#### <TNT (INCT/CNCT) vs. CRT>

TNT と CRT を比較した無作為化比較試験が、いくつか報告されている<sup>1-8)</sup>。有効性に関して、病理学的完全奏効 (pCR) 率については、\*\*短期照射 (5×5 Gy) 後に CAPOX を行う TNT レジメンを用いた RAPIDO 試験 (28% vs. 14%)<sup>3)</sup> および、FOLFIRINOX 後に long course CRT を行う TNT レジメンを用いた PRODIGE23 試験 (28% vs. 12%)<sup>1)</sup> \*\*で有意な pCR 率の向上が報告されており、複数のメタ解析でも pCR は率が増加するとされている。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。局所再発率に関しては、有意な改善を示した報告はない一方で、短期照射+CAPOX を用いた RAPIDO 試験の最新報告では、手術症例における 5 年局所再発率が TNT 群で高く (10.2% vs. 6.1%,  $p=0.027$ ), その多くは術中穿孔をきたした症例であったとされている<sup>5)</sup>。この結果は TNT 全体を示すものではなく、特に短期照射 TNT レジメンにおける手術関連要因が関与していると考えられる。RAPIDO 試験<sup>3)</sup>, PRODIGE23 試験<sup>2)</sup> では遠隔転移再発率はそれぞれ (TNT 群 vs CRT 群), 23% vs. 30% (5 年), 20.7% vs. 27.7% (7 年), 無病生存率については 72% vs. 66% (5 年), 67.6% vs. 62.5% (7 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。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 INCT に 3 剤併用の FOLFIRINOX レジメンを用いた PRODIGE23 試験のみで (81.9% vs. 76.1%, 7 年)、現在 TNT における 3 剤併用の意義を見る前向き比較試験が複数行われている。

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%)<sup>9)</sup>。

これらのランダム化試験を含む 4 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<sup>10-12)</sup>。

#### <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<sup>13,14)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>15)</sup>。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 (TME: total mesorectal excision) 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 (NOM: nonoperative management) 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 を参照いただきたい。

一方、本邦からの TNT に関するデータはまだ少なく、いくつかの単アーム第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、安全で妥当な治療であると報告している<sup>17)</sup>。また ENSEMBLE-1 試験は SCRT+CAPOX、ENSEMBLE-2 試験では LCCRT+CAPOX という放射線照射法の異なる TNT における、有効性と安全性がそれぞれ報告されている。

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。

#### 投票結果

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

#### 文 献

1) Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al.; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group: 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 2021; 22: 702-715

- 2) Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024 Oct;35(10):873-881.
- 3) Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al.; RAPIDO collaborative investigators: 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* 2021; 22: 29-42
- 4) Bahadoer RR, Hospers GAP, Marijnen CAM, et al.; collaborative investigators: 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* 2023; 85: 139-149
- 5) Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al.; Collaborative Investigators: 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* 2023; 278: e766-e772
- 6) 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*. 2016 May;27(5):834-42.
- 7) 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*. 2019 Aug 1;30(8):1298-1303
- 8) 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*. 2022 May 20;40(15):1681-1692.
- 9) Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al.: Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 859-865
- 10) Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al.: Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2030097



- 11) Liu S, Jiang T, Xiao L, et al.: Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* 2021; 26: e1555-e1566
- 12) Kong JC, Soucisse M, Michael M, et al.: Total Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis of Oncological and Operative Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 7476-7486
- 13) Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al.; German Rectal Cancer Study Group: 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* 2019; 37: 3212-3222
- 14) Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al.; German Rectal Cancer Study Group: Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022; 8: e215445
- 15) Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al.: Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2546-2556
- 16) Diefenhardt M, Fleischmann M, Martin D, et al.; German Rectal Cancer Study Group: Clinical outcome after total neoadjuvant treatment (CAO/ARO/AIO-12) versus intensified neoadjuvant and adjuvant treatment (CAO/ARO/AIO-04) a comparison between two multicenter randomized phase II/III trials. *Radiother Oncol* 2023; 179: 109455
- 17) Konishi T, Shinozaki E, Murofushi K, et al.: Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and Laparoscopic Surgery with Selective Lateral Node Dissection for Poor-Risk Low Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2507-2513

**CQ 13: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？**

直腸癌術前治療後 cCR 症例に対して NOM を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, 合意率:39%)

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) が最初に推奨される治療となっている<sup>1)</sup>。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 (NOM: Non-Operative Management, 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<sup>2)</sup>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, 50.4 Gy 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 カ月の間に、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 9.0% であった。Maas ら<sup>3)</sup>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 vs. 対照群: DFS 89% vs. 93%, OS 100% vs. 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<sup>4-9)</sup>。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)<sup>10)</sup>、およびいくつかのメタアナリシス<sup>11-13)</sup>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<sup>14)</sup>は、腫瘍の奏効割合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<sup>15,16)</sup>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<sup>14,17,18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。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。腫瘍の再増大が cCR 患者の 25~30% で起こり<sup>10)</sup>、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。再増大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<sup>10,20,21)</sup>。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、オランダの多施設研究では、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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。

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。

### 投票結果

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

### 文 献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer ver. 1.2024  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (2024/5/14 accessed)
- 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 2004; 240: 711-717
- 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 2011; 29: 4633-4640
- 4) Barbara MG, Brechtje AG, Aart-Jan VE et al.: National implementation of Watch-and-Wait in patients with rectal cancer. Br J Surg 2025; 28:112(49:znaf040
- 5) Williams H, Fokas E, Diefenhardt M, et al.: Survival among patients treated with total mesorectal excision or selective watch-and-wait after total neoadjuvant therapy: a pooled analysis of the CAO/ARO/AIO-12 and OPRA randomized phase II trials. Ann Oncol. 2025 May;36(5):543-547.
- 6) Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, et al.: Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. Int J Colorectal Dis 2015; 30: 769-774
- 7) Li J, Li L, Yang L, et al.: Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2016; 7: 44857-44870

- 8) Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al.: Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012; 256: 965-972
- 9) Araujo RO, Valadão M, Borges D, et al.: Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1456-1463
- 10) van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al.: Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391: 2537-2545
- 11) Li J, Li L, Yang L, et al.: Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 44857-44870
- 12) Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al.: A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 501-513
- 13) Sammour T, Price BA, Krause KJ, et al.: Nonoperative Management or 'Watch and Wait' for Rectal Cancer with Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Critical Appraisal. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1904-1915.
- 14) Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al.: Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2546-2556
- 15) van der Sluis FJ, van Westreenen HL, van Etten B, et al.: Pretreatment identification of patients likely to have pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 149-157
- 16) Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al.: Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180071
- 17) Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al.: RAPIDO collaborative investigators: 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* 2021; 22: 29-42
- 18) Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al.; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group: 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* 2021; 22: 702-715

19) Park IJ, You YN, Agarwal A, et al.: Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1770-1776

20) Cotti GC, Pandini RV, Braghiroli OFM, et al.: Outcomes of Patients With Local Regrowth After Nonoperative Management of Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2022; 65: 333-339

21) Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al.: Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019; 5: e185896

22) Custers PA, van der Sande ME, Grotenhuis BA, et al.: Dutch Watch-and-Wait Consortium: Long-term Quality of Life and Functional Outcome of Patients With Rectal Cancer Following a Watch-and-Wait Approach. *JAMA Surg* 2023; 158: e230146

23) Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, et al.: Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 368-375

#### CQ 14: 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, 合意率:96%)

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<sup>1)</sup>、本邦からもいくつか報告されている<sup>2-7)</sup>。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 43.0~78.6%とばらつきは大きい<sup>8-11)</sup>。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<sup>12-14)</sup>。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<sup>3,15-17)</sup>。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<sup>1-6,18-23)</sup>が、仙骨切除は第 2 仙骨下縁に留めるのが一般的である<sup>2)</sup>。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<sup>24,25)</sup>。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<sup>24-28)</sup>。

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<sup>4,6,10,29-33)</sup>、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<sup>33-36)</sup>。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<sup>31,37)</sup>、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<sup>38)</sup>。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;NCT03879109)において、術前放射線(再)照射の有用性を検証しており、その結果が待たれる。

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 の術中照射を行い、予後が改善したという報告があり<sup>39,40)</sup>、特に他臓器浸潤例または再発例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い治療法である<sup>29,32-34,41-43)</sup>。

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ある<sup>44,45)</sup>。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(PelvEx-II; NCT04389086)が進行中である。

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、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<sup>46-48)</sup>。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<sup>48)</sup>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 1 つと成り得る。

#### 投票結果

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

#### 文 献

- 1) Wanebo HJ, Gaker DL, Whitehill R, et al.: Pelvic recurrence of rectal cancer. Options for curative resection. Ann Surg 1987; 205: 482-495
- 2) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, et al.: Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. Dis Colon Rectum 2004; 47: 2047-2053



- 3) Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al.: Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 988-993
- 4) Saito N, Koda K, Takiguchi N, et al.: Curative surgery for local pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20: 192-199
- 5) Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, et al.: Prediction of residual disease or distant metastasis after resection of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 779-789
- 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.: Japanese Study Group for Postoperative Follow-up of Colorectal Cancer: 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, et al.: 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, et al.: 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, et al.: 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: 918-928
- 30) Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG, et al.: Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 107-117
- 31) Nordkamp S, Voogt ELK, van Zoggel DMGI, et al.: Locally recurrent rectal cancer: oncological outcomes with different treatment strategies in two tertiary referral units. *Br J Surg* 2022; 109: 623-631
- 32) Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al.: Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1937-1947
- 33) Sorrentino L, Belli F, Valvo F, et al.: Neoadjuvant (re)chemoradiation for locally recurrent rectal cancer: Impact of anatomical site of pelvic recurrence on long-term results. *Surg Oncol* 2020; 35: 89-96
- 34) Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, et al.: Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1267-1274
- 35) Mohiuddin M, Marks G, Marks J: Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1144-1150
- 36) Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GAP, et al.: Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 1280-1289
- 37) Rombouts AJ, Koh CE, Young JM, et al.: Does radiotherapy of the primary rectal cancer affect prognosis after pelvic exenteration for recurrent rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 65-73
- 38) PelvEx Collaborative: Factors affecting outcomes following pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 650-657
- 39) 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
- 40) Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al.: Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/− 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 601-614

- 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 DMGI, 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 DMGI, 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

#### CQ 15: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？

- |   |
|---|
| <p>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, 合意率:100%)</p> <p>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, 合意率:95%)</p> |
|---|

##### <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する補助療法>

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<sup>1,2)</sup>。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<sup>2,3)</sup>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。したがって、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<sup>3,4)</sup>。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。

#### <② R0 切除が望めない症例に対する根治的治療>

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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>。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 月から保険適用となったが、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。保険適用の根拠となった報告<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>。重粒子線治療は線量増加試験の結果<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>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。したがって、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・陽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<sup>13-18)</sup>。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<sup>12,17)</sup>。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。

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

#### 投票結果

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

#### 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: 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: 502-508
- 3) Lee J, Kim CY, Koom WS, et al.: 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: 10-19
- 4) Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, et al.: Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. Radiother Oncol 2014; 113: 151-157.
- 5) 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: 71-77
- 6) Lee JH, Kim DY, Kim SY, et al.: Clinical outcomes of chemoradiotherapy for locally recurrent rectal cancer. Radiat Oncol 2011; 6: 51
- 7) Kim MS, Choi C, Yoo S, et al.: Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 695-700
- 8) Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al.: Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 2003; 46: 895-899

- 9) 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; 64(Supplement\_1): i25-i33
- 10) Hiroshima Y, Ishikawa H, Murakami M, et al.: Proton Beam Therapy for Local Recurrence of Rectal Cancer. *Anticancer Res* 2021; 41: 3589-3595
- 11) Yamada S, Kamada T, Ebner DK, et al.; Working Group on Locally Recurrent Rectal Cancer: Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 93-101
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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: 2610-2614
- 15) Dagoglu N, Mahadevan A, Nedeu E, et al.: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) reirradiation for pelvic recurrence from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2015; 111: 478-482
- 16) Defoe SG, Bernard ME, Rwigyema JC, et al.: Stereotactic body radiotherapy for the treatment of presacral recurrences from rectal cancers. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 408-411
- 17) Yamada S, Takiyama H, Isozaki Y, et al.; Working Group on Locally Recurrent Rectal Cancer: Carbon Ion Radiotherapy for Locally Recurrent Rectal Cancer of Patients with Prior Pelvic Irradiation. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 99-106
- 18) Takagawa Y, Suzuki M, Seto I, et al.: Proton beam reirradiation for locally recurrent rectal cancer patients with prior pelvic irradiation. *J Radiat Res* 2024; 65: 379-386

#### 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、合意率:69.6%）

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<sup>1,2)</sup>、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<sup>1,2)</sup>。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(CPR: complete pathological response)が常に得られているわけではなく<sup>3)</sup>、DLM の 34～83%ではがん細胞が生存しているとされる<sup>4-6)</sup>。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。

前向き試験として、MRI と CT 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)が行われた。233 例が登録され、化学療法後に切除可能となった 112 例を対象に解析が行われた。評価対象は 152 病変であり、そのうち 88 病変が切除、64 病変が温存された。結果として、CT と MRI の双方で確認できなかった DLM(cDLM)のうち非 viable と正しく判定された割合 (negative predictive value, NPV) は 62.5%にとどまり、基準とされた 85%を満たさなかった。切除例の NPV は 56.8%、温存例では 70.3%であり、約 4 割の cDLM に依然として腫瘍が残存していたことになる。また、cDLM を全て切除した群と一部を温存した群で無再発生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) を比較したところ、有意差は認められなかった<sup>7)</sup>。ただし、本試験は術前診断能を評価するものであり、切除成績についての解釈については留意が必要である。本邦からの前向き観察研究として、MRI と CT の術前診断にて 46 例・172 病変の DLM における残存腫瘍の頻度の解析が行われ、切除された 80 病変中 6 病変 (7.5%)、非切除 91 病変中 10 病変 (11.0%)に残存癌が確認され、全体で約 9.3%に病変残存を認めた。非切除 DLM 部位の再発率は 6 か月 2.2%、12 か月 7.7%。再発は全体の 56.5%に生じた<sup>8)</sup>。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 diethylene-triamine penta-acetic acid-enhanced magnetic resonance imaging (EOB-MRI) や contrast-enhanced intraoperative ultrasonography (CE-IOUS, 術中造影超音波検査)を用いた積極的な切除が報告されている。CE-IOUS は通常の IOUS 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<sup>9)</sup>。

Noguchi らは、造影 CT で DLM と診断された 138 病変のうち、EOB-MRI でも DLM と診断された 106 病変の切除例は全例で病理学的完全奏効 (pCR) を示し、未切除例 39 病変のうち再発

は1例(2.6%)のみであったと報告した。一方、造影CTでのみDLMと診断された32病変のうち31病変を切除したところ、28病変(90%)に生存癌細胞が確認された。診断精度の比較では、EOB-MRIは感度99%、特異度85%、正確度94%と、CECT(感度72%、特異度89%、正確度79%)に比べ優れていた<sup>10)</sup>。

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<sup>6)</sup>。さらにCE-IUS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-IUS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-IUS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-IUSを用いたDLMの検索と切除の重要性が示唆される<sup>6)</sup>。

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-IUS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-IUSで同定された病変では100%に、EOB-MRIで同定できたがCE-IUS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-IUSで同定した病変では15%、EOB-MRIでもCE-IUSでも同定されない病変では7%であった<sup>11)</sup>。

以上の報告のように、EOB-MRIとCE-IUSを用いても同定されない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-IUSを駆使した部分切除が望ましい<sup>12,13)</sup>。したがって、造影CT、EOB-MRI、CE-IUS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えない。

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<sup>14,15)</sup>。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個にマーキングを行った。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<sup>12)</sup>。

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<sup>16)</sup>などの選択肢が存在する。ただし、CTやMRIで確認できない腫瘍の約4割では腫瘍細胞が生存していると考えられ、画像上、同定不可でなくなった腫瘍でも、肝切除が不要

であるとはいえない。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、CT、MRI で同定不能な腫瘍に関しては、術中造影超音波検査などを用いて積極的な切除を行うことが推奨される<sup>17)</sup>。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
CQ16	30% (7/23)	70% (16/23)	0%	0%	0%

#### 文 献

- 1) van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? JGastrointest Surg 2010; 14: 1691-1700
- 2) Tsilimigras DL Ntanasios-Stathopoulos I, Paredes AZ, et al.: Disappearing liver metastases: A systematic review of the current evidence. Surg Oncol 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? J Clin Oncol 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? J Clin Oncol. 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 (Oxford) 2018; 20: 708-714
- 7) Kataoka K, Mauer M, Shiozawa M, et al.: Diagnostic accuracy of imaging in assessing nonviability of disappearing colorectal liver metastasis. JAMA Surg. 2025. in press.
- 8) Kobayashi K, Oba A, Kiritani S, et al.: Assessment of Residual or Resected Disappearing Liver Metastases After Chemotherapy: The AROD Study. Ann Surg. 2025 Aug 29. doi: 10.1097/SLA.0000000000006923. Epub ahead of print.
- 9) Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al.: Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma



after chemotherapy. Ann Surg Oncol;2014; 21 Suppl 3: S390-S397

- 10) Noguchi Y, Einama T, Ohara M, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging to predict pathologic complete response of colorectal liver metastases in preoperative chemotherapy. Sci Rep. 2025 Jul 2;15(1):22632.
- 11) Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, et al.: Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. JSurg Oncol 2018; 117: 191-197
- 12) Kokudo N, Tada K, Seki M, et al.: Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg 2001;181: 153-159
- 13) Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, et al.: Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improve salvage ability and survival. Ann Surg 2016; 263: 146-152
- 14) Passot G, Odisio BC, Zorzi D, et al.: Eradication of Missing Liver Metastases After Fiducial Placement. J Gastrointest Surg 2016; 20: 1173-1178
- 15) 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
- 16) Goere D, Gaujoux S, Deschamp F, et al.: Patient operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience a favorable long-term outcome. Ann Surg 2011; 254: 114-118
- 17) Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al.: Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. Ann Surg Oncol. 2014; 21:1817-1

#### CQ 17:大腸癌肝転移に対する低侵襲手術は推奨されるか？

- |   |
|---|
| <p>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, 合意率:100%)</p> <p>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。<del>ロボット支援肝切除は急速に普及し、腹腔鏡下肝切除に劣らない短期・長期成績も報告されているため、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。</del>(推奨度なし・エビデンスレベル D, 合意率: 83%)</p> |
|---|

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(LLR:laparoscopic liver resection)は 27,146 件で、24.8%の肝切除が腹腔鏡下に行われている。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(OLR:open liver resection)では 2.0%である<sup>1)</sup>。

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<sup>2-4)</sup>、多施設共同<sup>5-8)</sup>の後方視的研究やランダム化比較試験<sup>9-12)</sup>、システマティックレビュー<sup>13,14)</sup>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)<sup>9)</sup>。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 日 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)<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>、IMM criteria<sup>17)</sup>、Hasegawa criteria<sup>18)</sup>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は、世界的にはレビュー・メタ解析論文が多数出版され、腹腔鏡下肝切除と比較して、手術時間、出血量、合併症割合、開腹移行率は同等とする報告<sup>19,20)</sup>もあれば、後上区域の切除や半肝切除ではロボット支援手術で手術時間が短縮されたり、出血量が軽減したり、在院期間が短縮されたりとする報告がある<sup>21,22)</sup>。特に難易度の高い切除では、ロボット支援手術で手術時間の短縮や出血量の軽減が期待できる。

一方、日本からのまとまった報告はまだ数が少なく<sup>23)</sup>、十分に普及しているとは言えない状況である。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、安全性や適応を十分に考慮した上で行うべきである。

## 投票結果

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

## 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: 1043-1050
- 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: 2818-2816
- 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: 4772-4780
- 4) 大村仁昭, 武田 裕, 桂 宜輝, 他: 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: 1835-1837
- 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: 711-720
- 6) Cacciaguerra AB, Görgec 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-e221
- 7) Gumbs AA, Lorenz E, Tsai TJ, et al.: Study: international multicentric minimally invasive liver resection for colorectal liver metastases (SIMMILR-CRLM). Cancers (Basel) 2022; 14: 1379
- 8) Gumbs AA, Croner R, Lorenz E, et al.: Survival study: international multicentric minimally invasive liver resection for colorectal liver metastases (SIMMILR-2). Cancers (Basel) 2022; 14: 4190

- 9) Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, et al.: Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2019; 33: 3926-3936
- 10) Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al.: Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2018; 267: 199-207
- 11) Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al.: Quality of life from a randomized trial of laparoscopic or open liver resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2019; 106: 1372-1380
- 12) Aghayan DL, Kazaryan AM, Dagenborg VJ, et al.: Long-Term Oncologic Outcomes After Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 175-182
- 13) Alvikas J, Lo W, Tohme S, et al.: Outcomes and patient selection in laparoscopic vs. open liver resection for HCC and colorectal cancer liver metastasis. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1179
- 14) Chen Y, Zhang L, Li H, et al.: Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: a systemic review. *J Surg Res* 2017; 220: 234-246
- 15) Kawai T, Goumard C, Jeune F, et al.: Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastasis patients allows patients to start adjuvant chemotherapy without delay: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018; 32: 3273-3281
- 16) Ban D, Tanabe M, Ito H, et al.: A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 745-753
- 17) Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, et al.: Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification.. *Ann Surg* 2018; 267: 13-17
- 18) Hasegawa Y, Wakabayashi G, Nitta H, et al.: A novel model for prediction of pure laparoscopic liver resection surgical difficulty. *Surg Endosc* 2017; 31: 5356-5363
- 19) Ziogas IA, Giannis D, Esagian SM, et al.: Laparoscopic versus robotic major hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; 35:524-535
- 20) Long ZT, Li HJ, Liang H, et al.: Robotic versus laparoscopic liver resection for liver malignancy: a systematic review and meta-analysis of propensity score-matched studies. *Surg Endosc* 2024; 38:56-65
- 21) Giannone F, Cassese G, Del Basso C, et al.: Robotic versus laparoscopic liver resection for difficult posterosuperior segments: a systematic review with a meta-analysis of propensity-score matched studies. *Surg Endosc* 2025; 39:64-76

22) Song XH, Bai RL, Luo YC, et al.: A comparative meta-analysis and systematic review of robot-assisted versus laparoscopic hemihepatectomy. Surg Endosc 2025; 19:469-480

23) Kato Y, Sugioka S, Kojima M, et al.: Initial experience with robotic liver resection: Audit of 120 consecutive cases at a single center and comparison with open and laparoscopic approaches. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2023; 30: 72-90

### CQ 18:肝転移巣に対する焼灼療法は推奨されるか？

- |  |
|--|
| <p>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、焼灼療法を第一選択と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, 合意率:73.9%)</p> <p>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焼灼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, 合意率:78.3%)</p> |
|--|

肝腫瘍に対する焼灼療法では、ラジオ波焼灼療法(RFA:radiofrequency ablation)やマイクロ波凝固療法(MWA:microwave ablation therapy や MCT:microwave coagulation therapy)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、焼灼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<sup>1-9)</sup>。肝切除施行後の局所再発率は 3~12%<sup>1-3)</sup>であり、局所制御能は肝切除が焼灼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焼灼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<sup>1,10-13)</sup>。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されてきた。ただし、切除と RFA では前者で合併症率が高率<sup>10,12,14)</sup>で、入院期間が長期であること<sup>14)</sup>は留意しなければならない。

最近、スウェーデンで施行された 3 cm 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)という結果が得られている<sup>14)</sup>。また、オランダを中心として、3 cm 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 150 例と焼灼療法 150 例のランダム化比較試験(COLLISION trial)が行われた。熱凝固には 134 例で MWA、11 例で RFA が用いられた。中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間での焼灼療法の非劣性を示すには、6 年以上の登録期間が必要となること、腫瘍ごとの局所制御率は焼灼療法群で有意に良好だったこと、焼灼療法群の安全面での優位性がしめされ、試験中止となった。本結果により、焼灼療法は切除不能症例に適応すべきという前提を再評価しなければならないと結論付けられた<sup>21)</sup>。ただし、本試験参加施設は、焼灼療法と肝切除に慣れたハイボリュームセンターであり、本試験結果を日常診療に外挿するには注意が必要であることが付記されている。また、対象は 3cm 未満、10 個以下に限定されており、腫瘍の位置によってはアブレーションは困難である。日



本では大腸癌肝転移に対する焼灼療法に対する確固たるエビデンスは構築されておらず、切除不能病変に行われている現状を加味しなければならない。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であることに変わりはない。

一方、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関わらず、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<sup>2)</sup>。同様の報告は他にも認められている<sup>3,15-17)</sup>。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<sup>18,19)</sup>、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 bevacizumab 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<sup>20)</sup>。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。

焼灼療法の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 3 cm 未満が適応だが、局所再発率を低率にするには、2 cm 未満に制限することも考慮される。18 mm あるいは 20 mm を超えると局所再発率が上昇するとする報告がある<sup>22,23)</sup>。化学療法前には 25 mm を超えていたが、化学療法後に縮小して 25 mm 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 25 mm 未満だった症例の 16%や 25 mm 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<sup>6)</sup>。

同じ焼灼療法でも、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<sup>8,9)</sup>。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<sup>5)</sup>、最適な焼灼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。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	

CQ18-①	0%	0% (0/23)	26.1% (6/23)	73.9% (17/23)	0%
CQ18-②	0%	78.3% (18/23)	17.4% (4/23)	0%	4.3% (1/23)

## 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: 908-913
- 2) Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, et al.: Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. Br J Surg 2017; 104: 570-579
- 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 (Baltimore). 2016; 95: 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: 4147-4159
- 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: 834-840
- 6) Benhaim L, El Hajjam M, Malafosse R, et al.: Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25 mm 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: 748-752; discussion 752-4.
- 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 (Oxford) 2018; 20: 1157-1162
- 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: 4278-4283

- 10) van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, et al.: Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases—a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 749-756
- 11) Di Martino M, Rompianesi G, Mora-Guzmán I, et al.: Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 772-781
- 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 Systematic Review and Meta-Analysis. *Canriovac Intervent Radiol* 2018; 41: 1189-1204
- 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: 416-425
- 15) van Amerongen MJ, van der Stok EP, Futterer JJ, et al.: Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 523-530
- 16) Karanicolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, et al.: Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg* 2013; 148: 597-601
- 17) Liu M, Wnag K, Wang Y, et al.: Short- and long-term outcomes of hepatectomy combined with intraoperative radiofrequency ablation for patients with multiple primarily unresectable colorectal liver metastases: a propensity matching analysis. *HPB (Oxford)* 2021; 23: 1586-1594
- 18) Kokudo N, Tada K, Seki M, et al.: Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001; 181: 153-159
- 19) Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, et al.: Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg* 2016; 263: 146-152
- 20) Ruers T, van Coevorden F, Punt CJA, et al.: Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: djx015

- 21) van der Lei S, Puijk RS, Dijkstra M, et al.: Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2025; 26:187-199
- 23) 大和田善之, 村田幸平, 三上恒治, 他: 大腸癌肝転移に対する全身化学療法後ラジオ波焼灼療法(RFA)の有効性. *癌と化学療法* 2013; 40: 1984-1986.
- 24) 中島隆善, 相原 司, 生田真一, 他: 大腸癌肝転移に対する経皮的ラジオ波焼灼療法. *癌と化学療法* 2018; 45: 1791-1793

### CQ 19: 切除可能な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。(推奨度 2・エビデンスレベル C, 合意率:91%)

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) など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<sup>1-7)</sup>。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 (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<sup>8)</sup>。

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<sup>9,10)</sup>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<sup>9,10)</sup>、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<sup>10)</sup>、悪性度の高い肝転移に対する手術回避<sup>10,11)</sup>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<sup>9,10)</sup>、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<sup>10)</sup>、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<sup>10)</sup>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<sup>12-14)</sup>。

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<sup>15,16)</sup>、New EPOC 試験<sup>17,18)</sup>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<sup>15,16)</sup>。New EPOC 試験<sup>17,18)</sup>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 カ月短縮した。

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<sup>9,19)</sup>。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<sup>17,18)</sup>。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 カ月に留める<sup>20)</sup>。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。

#### 投票結果

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

#### 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“Metro-ticket”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: 1057-1077
- 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; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, 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

## CQ 20:肝転移巣切除後の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, 合意率:87%)

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<sup>1-3)</sup>、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、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メタ解析において示された<sup>4)</sup>。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<sup>5-7)</sup>。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<sup>2)</sup>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<sup>8)</sup>。Hasegawa らの試験<sup>1)</sup>は、肝転移治療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<sup>9)</sup>。JCOG0603 試験は、手術単独と mFOLFOX6 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)<sup>3)</sup>。

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 の治療切除後に補助化学療法を行い、その後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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>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。

#### 投票結果

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

#### 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

**CQ 21: 肝転移以外の遠隔転移巣切除後の術後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, 合意率: 87%)



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<sup>1,2)</sup>。しかし、肝転移以外の遠隔転移に関しての臨床試験は少なく<sup>2)</sup>、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<sup>3-11)</sup>。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<sup>12-14)</sup>、予後の改善がないなど様々な結果が報告されている<sup>15)</sup>。

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 および DFS への寄与は認められなかった<sup>15)</sup>。また、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(ハザード比 0.78, 95%信頼区間 0.60-1.03)、有意な差は示されなかった<sup>16)</sup>。一方最近、本邦から 4 個以内の初回肺転移切除後の術後補助療法として mFOLFOX 行い、5 年生存率を主要評価項目とする第 II 相試験が行われた。5 年生存率 85.2%と良好な成績と忍容性が報告された(WJOG5810G)<sup>17)</sup>。

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(ハザード比 0.83, 95%信頼区間 0.75-0.92)および PFS(ハザード比 0.67, 95%信頼区間 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<sup>18)</sup>、システマティックレビューに含まれた 8 研究のうち 3 研究が術前および術後、5 研究は術後のみであったこと、いずれもランダム化比較試験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+1-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。



## 投票結果

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

## 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: ean2415
- 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 putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2013; 12: 188-189
- 13) Renaud S, Schaeffer M, Falcoz PE, et al.: Perioperative bevacizumab improves survival following lung metastasectomy for colorectal cancer in patients harbouring v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue exon 2 codon 12 mutations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 255-262
- 14) Park HS, Jung M, Shin SJ, et al.: Benefit of Adjuvant Chemotherapy After Curative Resection of Lung Metastasis in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 928-935
- 15) Imanishi M, Yamamoto Y, Hamano Y, et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cancer* 2019; 106: 69-77
- 16) Zhang C, Tan Y, Xu H: Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 1661-1671
- 17) Machida N, Okumura T, Boku N, et al.: A phase 2 study of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil/leucovorin and oxaliplatin after lung metastasectomy for colorectal cancer (WJOG5810G). *Cancer* 2025; 131(7): e35807
- 18) Li Y, Qin Y: Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal lung metastasis: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 545-553

## CQ22 大腸癌の卵巣転移に対して卵巣切除は推奨されるか？

- |   |
|---|
| <p>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、合意率:74%)。</p> <p>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、合意率:91%)。</p> |
|---|

### ① 根治切除可能な同時性および異時性卵巣転移について

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巢転移切除例の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] [9]。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、切除可能な卵巢転移は、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。

## ② 切除不能遠隔転移を同時に有する場合について

一方、切除不能遠隔転移を同時に有する卵巢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」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、卵巢転移は、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[10–13]。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[14, 15] [9]。従って、薬物療法開始後に卵巢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、速やかに姑息的卵巢切除を行うことを検討すべきである。

## ③ その他

卵巢転移を有する患者の、肉眼的健側卵巢への転移頻度に関する報告は少ない。

卵巢転移切除症例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巢切除9例のうち1例に顕微鏡的転移を認めた。また肉眼的健側卵巢温存例8例のうち1例に異時性卵巢再発を生じた[8]と報告されている。したがって、同時性または異時性卵巢転移に対して、肉眼的健側卵巢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。

## 投票結果

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

## 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. Kagawa, H., et al., *Impact of resection for ovarian metastases from colorectal cancer and clinicopathologic analysis: A multicenter retrospective study in Japan*. Ann Gastroenterol Surg, 2024. **8**(2): p. 273-283.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Lee, S.J., et al., *Survival benefit from ovarian metastatectomy in colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis*. Cancer Chemother Pharmacol, 2010. **66**(2): p. 229-35.
  15. Garrett, C.R., et al., *Survival benefit associated with surgical oophorectomy in patients with colorectal cancer metastatic to the ovary*. Clin Colorectal Cancer, 2012. **11**(3): p. 191-4.

### 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、免疫チェックポイント阻害薬による治療を推奨する。

- ・ nivolumab+ipilimumab療法（推奨度1・エビデンスレベルA、合意率:100%）
- ・ pembrolizumab療法（推奨度2・エビデンスレベルA、合意率:43.5%）

②MSI-HまたはdMMRの切除不能大腸癌既治療例に、免疫チェックポイント阻害薬の投与歴がない場合には、免疫チェックポイント阻害薬による治療を推奨する。

- ・ nivolumab+ipilimumab療法（推奨度1・エビデンスレベルA、合意率:95.7%）
- ・ pembrolizumab療法（推奨度2・エビデンスレベルB、合意率:47.8%）
- ・ nivolumab療法（推奨度2・エビデンスレベルB、合意率:60.9%）

③TMB-Hかつnon MSI-Hの切除不能大腸癌既治療例に対し、TMBスコアおよびPOLD/POLE遺伝子異常の有無を考慮した上で、pembrolizumab療法を行うことを推奨する。（推奨度2・エビデンスレベルC、合意率:82.6%）

DNA ミスマッチ修復(mismatch repair:MMR)機能に欠損を有する腫瘍は、マイクロサテライト不安定性(MSI)検査または次世代シーケンサー法により高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high:MSI-H)を、あるいはMMRタンパクの免疫組織化学染色(MMR-IHC)により発現消失(deficient MMR:dMMR)を示し、日本人の切除不能大腸癌における頻度は約4%と報告されている<sup>1)</sup>。MSI-HまたはdMMR(MSI-H/dMMR)の固形癌は、体細胞変異の蓄積(hypermethylation)によりネオアンチゲン数が増加し、高い免疫原性を有すると考えられている。

① MSI-H/dMMR の切除不能大腸癌一次治療例を対象とした第Ⅲ相KEYNOTE-177試験では、抗PD-1 抗体薬pembrolizumab(Pembro)と標準薬物療法(FOLFOX/FOLFIRI±BEV/CET)を比較した結果、PFS はPembro 群で有意に良好であり<sup>2)</sup>(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), 5年追跡では、OSもPembro群で良好であった(中央値77.5 カ月vs. 36.7 カ月;ハザード比 0.73;95% 信頼区間0.53-0.99)<sup>3)</sup>。Grade 3 以上の有害事象はPembro 群で低く(56% vs. 78%), 免疫関連有害事象は多い傾向であった(31% vs. 13%)。また、別の第Ⅲ相試験であるCheckMate 8HW試験では、標準薬物療法、nivolumab(Nivo)、Nivo+ipilimumab



(Nivo+Ipi)の3群に割付けられ、中央判定でMSI-H/dMMRと判定された一次治療におけるNivo+Ipiと標準薬物療法、および全治療ラインにおけるNivoとNivo+Ipiが比較された。結果、一次治療におけるNivo+Ipiは標準薬物療法と比べてPFSが有意に良好<sup>4)</sup>(24カ月PFS割合 72% vs. 14%;  $p<0.001$ )であり、全治療ラインの解析では、Nivo+IpiはNivoと比べPFSが有意に良好であった<sup>5)</sup>(中央値 未到達 vs. 39.3カ月; ハザード比 0.62; 95%信頼区間0.48-0.81;  $p=0.0003$ )。また、Grade 3以上の有害事象はNivoと比較してNivo+Ipiでやや多い傾向であった(22% vs. 14%)。以上より、MSI-H/dMMRの切除不能大腸癌では、一次治療としてNivo+IpiまたはPembroが強く推奨される。なお、PembroとNivoの直接比較試験はないが、両者の有効性はほぼ同程度と想定され、Nivoに優越性を示したNivo+Ipiが最も有効性を期待できるレジメンと考えられる。一方でNivo+IpiはNivoまたはPembroに比べて免疫関連有害事象の頻度が高く注意が必要である。

- ② MSI-H/dMMRの切除不能大腸癌既治療例(免疫チェックポイント阻害薬は未使用)を対象とした非ランダム化試験として、Pembro、Nivoの第Ⅱ相試験が行われ、高い奏効割合と無増悪生存率が報告されている<sup>6, 7)</sup>。また、Nivo+Ipiは、奏効割合55%、1年PFS率71%と良好な成績が示唆される一方、Grade3以上の有害事象の頻度が高い<sup>8)</sup>と報告されている。先に述べたCheckMate8HW試験は、既治療例(免疫チェックポイント阻害薬は未治療)も含まれた比較試験であり、Nivo+IpiはNivoを上回る有効性が示されている。以上より、MSI-H/dMMRの切除不能大腸癌では、一次治療として免疫チェックポイント阻害薬が使用されていない場合、二次治療以降での使用が強く推奨される。

①、②について、MSI-H/dMMRの判定は、Nivo, Nivo+IPI, Pembroそれぞれのコンパニオン診断薬(CDx)を用いて、十分な経験を有する病理医または検査施設で実施されることが望ましい。なお、NivoとPembroでは一部異なるCDxが承認されているが、それぞれ標準的なMSI検査とで90%以上の高い一致率が報告されている。このため、一方のCDxによる判定結果を他方の治療薬の適応判断に用いることは、臨床的には妥当と考えられる。

- ③ 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以上の標準的治療不応または不耐の固形癌において、第Ⅱ相試験(KEYNOTE-158試験)の追加解析にてPembro療法の有効性が示された<sup>9)</sup>。しかし、この試験には大腸癌患者は含まれておらず、TMBスコア10mut/Mbというカットオフ値の妥当性を含め、大腸癌における治療効果には不明な点が多い。ポリメラーゼ校正機能異常(POLD1もしくはPOLE遺伝子変異)では高い効果が期待される一方、それらを除くと有効性は乏しいという報告もある<sup>10, 11)</sup>。本邦C-CATレポジトリを用いたTMB-H大腸癌127例の解析では、TMB-Hかつnon MSI-HにおけるPembroの有効性はTMB-HかつMSI-Hと比べ著しく低く、また、後方治療においてFTD/TPIと比較しても治療成功期間が有意に短い

(中央値 1.6カ月 vs. 4.0カ月)ことが報告された<sup>12)</sup>。TMB-H大腸癌に対してPembroを治療選択肢として検討する余地はあるが、特にnon MSI-H症例(約6%)では、一部のDNAポリメラーゼ校正関連遺伝子変異を伴いTMBスコアが高い例を除き、有効性は極めて限定的である。そのため、FTD/TPI±BEVやREG、FRUなど他の治療選択肢、ならびに想定される有害事象による不利益も踏まえ、適応は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Nivo+Ipiでは、他癌腫における報告と同様、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)。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
CQ23-① Nivo+Ipi	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ23-① Pembro	56.5% (13/23)	43.5% (10/23)	0%	0%	0%
CQ23-② Nivo+Ipi	95.7% (22/23)	4.3% (1/23)	0%	0%	0%
CQ23-② Pembro	52.2% (12/23)	47.8% (11/23)	0%	0%	0%
CQ23-② Nivo	39.1% (9/23)	60.9% (14/23)	0%	0%	0%
CQ23-③ Pembro	0%	82.6% (19/23)	17.4% (4/23)	0%	0%

#### 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) André T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Ann Oncol 2025; 26: 277-284.
- 4) Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al: Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2024; 391: 2014-2026.
- 5) André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025; 405: 383-395.
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, 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: 1353-1365.
- 10) Rousseau B, Foote MB, Maron SB, et al. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. N Engl J Med 2021; 384: 1168-1170.
- 11) Duvivier HL, Rothe M, Mangat PK, et al. Pembrolizumab in Patients With Tumors With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. J Clin Oncol 2023; 41: 5140-5150.
- 12) Yamaguchi K, Tsuchihashi K, Ueno S, et al. Efficacy of pembrolizumab in microsatellite-stable, tumor mutational burden-high metastatic colorectal cancer: genomic signatures and clinical outcomes. ESMO Open. 2025; 10: 104108.

#### CQ 24: 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, 抗 VEGF タンパク製剤, 抗 EGFR 抗体薬 (RAS 野生型の場合) に不応または不耐 (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。

- ② FTD/TPI+BEV 療法 (推奨度 1・エビデンスレベル A, 合意率: 100%)
- ③ Regorafenib 療法 (推奨度 2・エビデンスレベル A, 合意率: 87%)
- ④ FTD/TPI 療法 (推奨度 2・エビデンスレベル A, 合意率: 91%)
- ⑤ Fruquintinib 療法 (推奨度 2・エビデンスレベル A, 合意率: 78%)

フツ化ピリミジン, oxaliplatin(OX), irinotecan(IRI), 抗 VEGF タンパク製剤, 抗 EGFR 抗体薬 (RAS 野生型の場合)に不応または不耐(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)療法(FTD/TPI)の有用性が, 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,  $p=0.0052$ )および RECURSE 試験(全生存期間中央値 7.1 カ月 vs. 5.3 カ月, ハザード比 0.68, 95%信頼区間 0.58-0.81,  $p<0.001$ )により検証されている。さらに REG や FTD/TPI に不応・不耐である患者を対象に行われたプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験の FRESCO-2 試験(全生存期間中央値 7.4 カ月 vs. 4.8 カ月, ハザード比 0.66, 95%信頼区間 0.55-0.80,  $p<0.0001$ )で, fruquintinib 療法(FRU)の優越性が証明され, 後方ラインに新たな選択肢が加わった<sup>4)</sup>。またこれに先立ち, FTD/TPI や REG の治療歴がない患者に対しても, 中国で実施されたプラセボ対照の第Ⅲ相試験(FRESCO 試験)で, FRU の全生存期間延長効果が示されている<sup>5)</sup>。FTD/TPI に関しては bevacizumab(BEV)との併用療法が, 本邦で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験で良好な有効性が示唆され<sup>6-8)</sup>, 欧州を中心に実施された第Ⅲ相試験 SUNLIGHT 試験において FTD/TPI 単独療法と比較し, 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 カ月 vs. 7.5 カ月, ハザード比 0.61, 95%信頼区間 0.49-0.77,  $p<0.001$ )<sup>9)</sup>。

以上より, REG, FTD/TPI, FRU は, いずれも後方治療における標準的経口薬治療の選択肢として位置づけられ, 各単剤の有効性は概ね同程度と考えられる。さらに, FTD/TPI+BEV は FTD/TPI 単剤と比較して生存期間延長効果を示しており後方治療の第一選択肢と考えられる。BEV の併用が困難な患者には REG, FTD/TPI, FRU 単剤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。実際, 後方治療に用いられるこれら 3 剤の単剤治療において, 投与順序に関する明確なエビデンスは限られている。REG と FTD/TPI に関しては, 大腸癌研究会が行った後方視的研究や本邦の大規模レセプトデータベースの解析, 米国の全国規模の観察研究において両薬剤の有効性は同等であると報告されている<sup>10,11,12)</sup>。さらに欧州で実施された両薬剤の投与順序を直接比較した SOREGATT 試験は論文化が待たれるものの, 全生存期間および無増悪生存期間に差はなかったと報告されている。FRU に関しては, 中国の観察研究で REG との比較が行われ, いずれも臨床的有效性を示し, 全体として同水準の効果を得られることが示唆されている<sup>13)</sup>。

なお, 有害事象については, REG では手足皮膚反応, 疲労, 下痢, 高血圧等が, FRU では高血圧, 手足皮膚反応, 蛋白尿, 甲状腺機能低下症等の非血液毒性が, FTD/TPI では白血球・好中球数減少などを中心とした血液毒性の頻度が高く, 薬剤毎に有害事象プロファイルは異なる。FTD/TPI+BEV では FTD/TPI 単剤に比べ好中球数・血小板数減少などの血液毒性に加え, 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ため注意が必要である。なお, PS 2 以上の患者に対しては FTD/TPI+BEV, REG, FTD/TPI および FRU のいずれにおいても有効性および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。REG については承認時の開始用量である 160 mg/日の忍容性が低いことから, 80

mg または 120 mg から開始し、有害事象が軽度であれば段階的に増量していく戦略が試みられており、有効性を損なうことなく安全に投与できる可能性が示唆されている<sup>14,15,16)</sup>。

バイオマーカーに基づく、いわゆる biomarker-directed therapy としては、KRAS G12C 変異陽性例に対する sotorasib(Soto)+panitumumab(PANI)が FTD/TPI または REG を対照とした無作為化第 III 相試験 (CodeBreak 300)において、ORR 26.4% vs 0%, PFS 5.6 か月 vs 2.2 か月 (HR 0.49)と明確な優越性を示している<sup>17)</sup>。また、HER2 陽性 (RAS 野生型) 例に対する trastuzumab(TRA)+pertuzumab(PER)も、国内第 II 相 TRIUMPH 試験において ORR 約 30%、PFS 約 4.0 か月と高い有効性を示した<sup>18)</sup>。さらに、NTRK 融合遺伝子や RET 融合遺伝子などのドライバー遺伝子を有する症例に対する治療においても、同様に高い奏効割合と持続的な効果が報告されている<sup>19,20,21)</sup>。これらはいずれも後方治療の標準治療とのランダム化比較試験ではないものの、後方治療 [FTD/TPI±BEV (SUNLIGHT: ORR 4.5%、PFS 5.6 か月), REG (CORRECT: ORR 1.0%、PFS 1.9 か月), FRU (FRESCO-2: ORR 1.6%、PFS 3.7 か月)] と比して奏効割合は高く、無増悪生存期間も良好である。以上より、これら biomarker-directed therapy を後方治療に先行して実施することは妥当であると考えられる。

抗 EGFR 抗体薬に不応となった RAS 野生型症例に対しては、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進められている。三次治療として CET+IRI 療法を行う第 II 相試験 (CRICKET 試験<sup>22)</sup>) では奏効割合 21%、病勢制御割合 54%と報告され、再導入時の ctDNA において RAS および BRAF 変異を認めない症例に限って奏効が得られたことが示されている。さらに、ctDNA で RAS, BRAF, EGFR ECD 変異陰性例を前向きに選別し、PANI 単剤を行った第 II 相の CHRONOS 試験<sup>23)</sup> では、奏効割合 30%、病勢制御割合 63%と報告され、ctDNA に基づく分子選別の有用性が示された。これらを含む 4 つの前向き第 II 相試験 (CAVE, VELO, CRICKET, CHRONOS 試験) の個別データのプール解析<sup>24)</sup>においても、ctDNA で RAS, BRAF 野生型に限定したリチャレンジ療法は臨床的に有望であることが示されている。

以上より、抗 EGFR 抗体薬のリチャレンジ療法は、現時点では推奨には至っていないものの、治療を検討する際には、血漿遺伝子検査で RAS 遺伝子変異などが検出された場合には実施すべきではない。今後、標準的後方治療との無作為化試験である CITRIC 試験、PARERE 試験や FIRE-4 試験などの結果を踏まえ、その治療上の位置づけが明確になることが期待される。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
CQ24-①	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ24-②	13% (3/23)	87% (20/23)	0%	0%	0%
CQ24-③	9% (2/23)	91% (21/23)	0%	0%	0%



CQ24-④	22% (5/23)	78% (18/23)	0%	0%	0%
--------	------------	-------------	----	----	----

## 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.; RECURSE Study Group: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-1919
- 4) Dasari NA, 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): S1391-S1392
- 5) 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: 2486-2496.
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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: 111-117
- 9) Prager GW, Taieb J, Fakih M et al.: Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 1657-1667
- 10) 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

- 11) Kagawa Y, Shinozaki E, Okude R et al.: Real-world evidence of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer using an administrative claims database in Japan. *ESMO Open* 2023; 8(4): 101614
- 12) Nevala-Plagemann C, Sama S, Ying J et al.: A Real-World Comparison of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21(3): 257-264
- 13) Zhang Q, Chen M, Wang Z et al.: Efficacy and Safety Comparison of Regorafenib and Fruquintinib in Metastatic Colorectal Cancer-An Observational Cohort Study in the Real World. *Clin Colorectal Cancer* 2022; 21(3): e152-e161
- 14) 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
- 15) Kato T, Kudo T, Kagawa Y et al.: Phase II dose titration study of regorafenib in progressive unresectable metastatic colorectal cancer. *Sci Rep* 2023; 13: 2331.
- 16) Ishiyama S, Yamada T, Nakamura M et al.: Efficacy and safety of regorafenib dose-escalation therapy for Japanese patients with refractory metastatic colorectal cancer (RECC study). *Int J Clin Oncol* 2022; 27(8): 1300-1308
- 17) Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T et al.: Overall Survival Analysis of the Phase III CodeBreaK 300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab Versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C Colorectal Cancer *J Clin Oncol*. 2025 Jul;43(19):2147-2154.
- 18) Yoshiaki Nakamura, Wataru Okamoto, Takeshi Kato et al.: Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for metastatic colorectal cancer with HER2 (ERBB2) amplification: the TRIUMPH phase 2 Trial (EPOC1602) *Nature Medicine* volume 27, pages1899–1903 (2021)
- 19) Robert C Doebele, Alexander Drilon, Luis Paz-Ares 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 Feb;21(2):271-282.
- 20) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.
- 21) Vivek Subbiah , Jürgen Wolf , Bhavana Konda, et al.: Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1261-1273.
- 22) 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

23) 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. Nat med 2022; 28: 1612-1618

24) Ciardiello D, Martinelli E, Troiani T et al.: Anti-EGFR Rechallenge in Patients With Refractory ctDNA RAS/BRAF wt Metastatic Colorectal Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial JAMA Netw Open 2024; 7(4): e245635.

## 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、合意率: 100%)
- 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、合意率:65%)
- ③ FOLFOX+CET/PANI 後の 5-FU+I-LV+CET/PANI(推奨度 2, エビデンスレベル B、合意率:91%)

① 切除不能大腸癌に対する一次治療の薬物療法は、Conversion 手術や症状緩和を旨と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<sup>1,2)</sup>。そのため、実際の診療においても、FOLFOXIRI+BEV 後の維持療法としてフッ化ピリミジン+BEV 療法が選択肢として推奨される。

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))<sup>3)</sup>。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

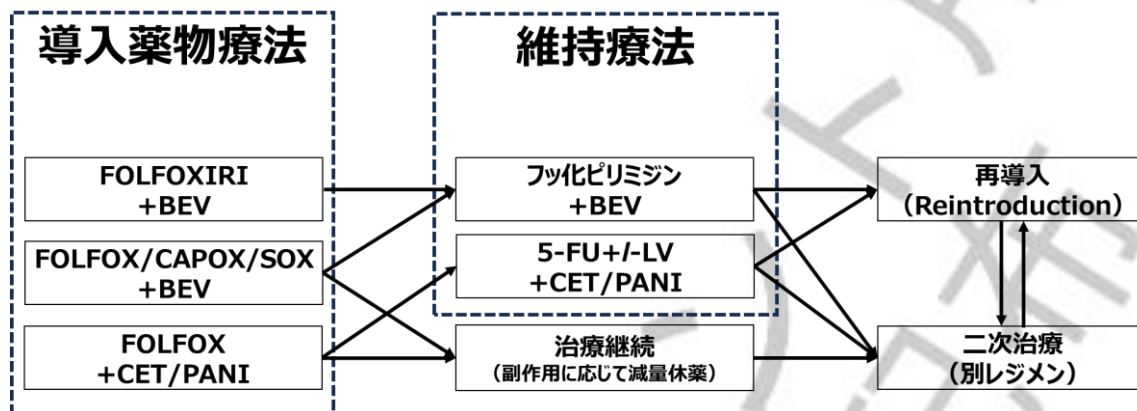
移行する群と経過観察群の比較試験のメタアナリシスでは、フッ化ピリミジン+BEV による維持療法は有意な無増悪生存期間の延長は認めたものの(メタアナリシス:ハザード比 0.56), 全生存期間は有意差を認めなかった(メタアナリシス:ハザード比 0.88)<sup>4)</sup>。一方, BEV 単独による維持療法と経過観察を比較した IPD メタアナリシスでは, 認められた無増悪生存期間の延長がわずか 3 週間(ハザード比 0.78)であったことから, 維持療法としての BEV 単独療法は推奨されないとされた<sup>5)</sup>。以上から, FOLFOX/CAPOX/SOX+BEV 療法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。

- ③ FOLFOX +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。FOLFOX+PANI 療法 6 サイクル後に FOLFOX+PANI 継続群と 5-FU+I-LV+PANI 維持療法群のランダム化第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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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+I-LV +CET/PANI がオプションの一つとして推奨される。

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<sup>8)</sup>。

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))<sup>1)</sup>。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。



#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
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%

#### 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、合意率:91%)

切除不能大腸癌の薬物療法では、特定のバイオマーカーを測定し、その結果に基づいて有効性が期待される治療法を選択するアプローチ(Biomarker-directed therapy)が重要である。一次治療開始前には、RAS、BRAF、MSI/MMR-IHC、HER2-IHC検査が推奨され、得られたバイオマーカー情報に基づき治療方針が決定される。

一方、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し、治療方針の決定に有用な遺伝子異常情報を得ることで、適切ながん薬物療法の提供を目的として実施される。現在、腫瘍組織検体を用いたCGP検査に加え、血漿検体を用いた検査も薬事承認されており、腫瘍組織の採取が困難な患者にも検査が可能である。

CGP検査にはコンパニオン診断機能とプロファイリング機能の2つがある。大腸癌におけるコンパニオン診断機能では、以下の遺伝子異常が新たに標的治療の対象となる。いずれも頻度は低いものの、標的治療による高い奏効率が報告されており、有力な治療選択肢となり得る。CGP検査を行わなければ、これらの治療に到達できない可能性があることを考慮すれば、その実施が推奨される。なお、コンパニオン診断機能の有無はCGP検査の種類によって異なるが、エキスパートパネルでの推奨があれば、改めてコンパニオン診断を行わずに治療薬投与が可能である。

表:CGP検査がコンパニオン診断となる治療薬

遺伝子異常	治療薬	コンパニオン診断システム	奏効率	参考文献
NTRK融合遺伝子	entrectinib	F1 CDx, F1L CDx	57%	1)

	larotrectinib	F1 CDx	79%	2)
RET融合遺伝子	serpercatinib	F1 CDx	43.9%	3)
ALK融合遺伝子	alectinib	F1 CDx	54.2%	4)
TMB-High	Pembro	F1 CDx	29%	CQ23参照
ERBB2(HER2)遺伝子増幅	trastuzumab deruxtecan	Guardant360 CDx	56.5%	5)

\*F1CDx: FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル, F1L CDx: FoundationOne Liquid CDxがんゲノムプロファイル,

Guardant360 CDx: Guardant360 CDx がん遺伝子プロファイル

プロファイリング機能では、上記以外の遺伝子異常も検出可能であり、特定の遺伝子異常が同定された場合には、治験や患者申出制度の活用による治療提供が検討できる。ただし、CGP検査の結果に基づき実際に標的治療が行われた患者は全体の約7%にとどまり、その治療によって明確な生存延長効果が得られたという報告はない<sup>6)</sup>。

CGP検査は、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可能であり、それ以外の施設で検討する場合は患者紹介が必要である。また、原則として患者1人につき1回のみ実施可能なため、実施時期の選定が重要である。検査結果返却には通常4週間以上を要し、腫瘍量や進行速度、治療抵抗性には個体差が大きいことから、患者の状態を踏まえて適切なタイミングを判断する。ECOG PS不良や重度の臓器機能障害などで回復の見込みがない場合は検査適応外となるため、大腸癌患者では一次治療開始後から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くなく、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イン(日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本癌学会)、大腸がん遺伝子関連検査等のガイドライン(日本臨床腫瘍学会)、ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程(日本病理学会/[https://pathology.or.jp/genome\\_med/](https://pathology.or.jp/genome_med/))、血中循環腫瘍DNAを用い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/日本癌治療学会/日本癌学会)等も参照のこと。

## 投票結果

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

## 文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al: Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol. 2022; 23: 1261-1273.
- 4) Okuma H, Arakawa A, Hirakawa A, et al. Efficacy and safety of alectinib in pediatric and adult patients with ALK altered advanced solid tumors: Results from the TACKLE phase II trial, a MASTER KEY substudy (NCCH1712/MK003). J Clin Oncol. 2025; 43: 3105-3105.
- 5) Yagisawa M, Taniguchi H, Satoh T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification Identified by Plasma Cell-Free DNA Testing: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Basket Trial. J Clin Oncol. 2024; 42: 3817-3825.
- 6) Ikegami M. Prognostic benefit of comprehensive genomic profiling in clinical practice remains uncertain. Cancer Sci. 2023; 114: 3053-3055.

## CQ 27:大腸癌治療切除後に多重がん(多発大腸癌および重複がん)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, 合意率:100%)
- 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, 合意率:83%)
- 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)<sup>1)</sup>。

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)<sup>1)</sup>。

### <① 大腸癌治療切除後の異時性多発大腸癌のサーベイランス>

一般的に、異時性大腸癌の発生頻度は 1.5～3.0%とされる<sup>2-6)</sup>。これは一般集団と比較した場合の 1.3～1.5 倍と高く<sup>3-5,7,8)</sup>、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<sup>7,8)</sup>同時性多発癌を有する症例<sup>5)</sup>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<sup>2)</sup>、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<sup>9-11)</sup>。異時性大腸癌は術後3年以内の発見率が高い<sup>2,5,8,12)</sup>。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カ月を超えて大腸癌が発見される頻度は、0.45%(術後37～48カ月)、0.34%(49～60カ月)、0.29%(85～96カ月)と漸減する<sup>6)</sup>。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<sup>2,4)</sup>、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<sup>13)</sup>、一般的には術後1年時の検査が推奨され<sup>11,12,14-16)</sup>、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<sup>11)</sup>。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<sup>6)</sup>、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。

#### <② 大腸癌治癒切除後の異時性重複がんのサーベイランス>

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明確ではない。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<sup>4,17-22)</sup>。臓器別には、胃が最多であり(1～3%)<sup>4,17-21,23,24)</sup>、肺や肝臓がこれに続くとする報告が多い<sup>4,18,24)</sup>。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<sup>24-29)</sup>。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<sup>30-33)</sup>、子宮癌<sup>20,27,31-35)</sup>、卵巣癌<sup>20,27,31,32,34)</sup>、乳癌<sup>27,31)</sup>、小腸癌<sup>25,32,33,35-37)</sup>、女性の甲状腺癌<sup>20,32)</sup>、胆管癌<sup>35)</sup>、腎癌<sup>25)</sup>、尿管癌<sup>25)</sup>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<sup>25,26,35,38)</sup>、相反する結果の報告もあるなど<sup>28,39)</sup>、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<sup>40-42)</sup>。なお、本邦では複数の大規模ランダム化比較試験を用いた大腸癌切除後の重複がん発生についての統合解析(JCOG1702A)が行われ、本ガイドラインで推奨されたサーベイランスを施行している期間中の重複がんの発生リスクは一般集団とほぼ同等であったことが示された<sup>43)</sup>。

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<sup>22)</sup>、定期的な検診を勧めるのが妥当である<sup>4,18,21,44)</sup>。

#### 投票結果

推奨度	行うことを	行わないことを	推奨度なし
-----	-------	---------	-------



	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
CQ27-①	100% (23/23)	0%	0%	0%	0%
CQ27-②	0%	17% (4/23)	83% (19/23)	0%	0%

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版, 金原出版, 東京, 2024
- 2) Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al.: United States Multi- Society Task Force on Colorectal Cancer. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. Gastroenterology 2016; 150: 758-768
- 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, 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
- 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
- 6) Fuccio L, Rex D, Ponchon T, et al.: New and Recurrent Colorectal Cancers After Resection: a Systematic Review and Meta-analysis of Endoscopic Surveillance Studies. Gastroenterol 2019; 156: 1309-1323
- 7) Levi F, Randimbison L, Blanc-Moya R, et al.: High constant incidence of second primary colorectal cancer. Int J Cancer 2013; 132: 1679-1682
- 8) Dasgupta P, Youlden DR, Baade PD: Multiple primary cancers among colorectal cancer survivors in Queensland, Australia, 1996-2007. Cancer Causes Control 2012; 23: 1387-1398
- 9) Yoshino T, Argilés G, Oki E, et al.: Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer. Ann Oncol. 2021; 32: 1496-1510
- 10) Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al.: Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol. 2013; 31: 4465-70



- 11) National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon Cancer (version 4. 2025).  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (10 June 2023 accessed)
- 12) Chen TA, Horng JT, Lin WC: Metachronous colorectal cancer in Taiwan: analyzing 20 years of data from Taiwan Cancer Registry. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 267-272
- 13) Sakamoto T, Matsuda T, Nakajima T, et al.: How often should we perform surveillance colonoscopy after surgery for colorectal cancer? *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 835-840
- 14) Gan S, Wilson K, Hollington P: Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816-3823
- 15) Arditi C, Gonvers JJ, Burnand B, et al.: Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 209-217
- 16) van Lanschot MCJ, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al.: Yield of surveillance colonoscopies 1 year after curative surgical colorectal cancer resections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2285-2293
- 17) 甲斐俊吉, 小泉浩一, 今里 真, 他. 大腸癌切除後の異時性重複癌について 大腸と他臓器との重複癌の検討. *外科* 1995; 57: 1300-1305
- 18) 万井真理子, 吉川宣輝, 西庄 勇, 他. 大腸重複癌の臨床病理学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 2000; 53: 540-546
- 19) 塩澤学, 土田知史, 菅野伸洋, 他. 大腸癌における多臓器重複癌の検討. *日消外会誌* 2007; 40: 1557-1564
- 20) Tanaka H, Hiyama T, Hanai A, et al.: Second primary cancers following colon and rectal cancer in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 1356-1365
- 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. *消化器癌* 1997; 7: 169-172
- 22) Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, et al.: Incidence of second primary cancers in osaka residents, Japan, with special refernece ot cumulative and relative risks. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 339-345,
- 23) Ueno M, Muto T, Oya M, et al.: Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 162-167
- 24) Noura S, Ohue M, Seki Y, et al.: Second primary cancer in patients with colorectal cancer after a curative resection. *Dig Surg* 2009; 26: 400-405

- 25) Yang J, Li S, Lv M, et al.: Risk of subsequent primary malignancies among patients with prior colorectal cancer: a population-based cohort study. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1535-1548
- 26) Feller A, Matthes KL, Bordoni A, et al.; NICER Working Group: The relative risk of second primary cancers in Switzerland: a population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2020; 20: 51
- 27) Shin DW, Choi YJ, Kim HS, et al.: Secondary Breast, Ovarian, and Uterine Cancers After Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Korea. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 1250-1257
- 28) Jia H, Li Q, Yuan J, et al.: Second Primary Malignancies in Patients with Colorectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Oncologist* 2020; 25: e651-e658
- 29) Robertson D, Ng SK, Baade PD et. al.: Risk of extracolonic second primary cancers following a primary colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2022; 37: 541-551
- 30) Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, et al.: The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: S30-S36
- 31) Hoar SK, Wilson J, Blot WJ, et al.: Second cancer following cancer of the digestive system in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 49-82
- 32) McCredie M, Macfarlane GJ, Bell J, et al.: Second primary cancers after cancers of the colon and rectum in New South Wales, Australia, 1972-1991. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 155-160
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) Evans HS, Møller H, Robinson D, et al.: The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002; 50: 647-652
- 38) Liang LA, Tseng YJ, Tanaka LF, et al.: Second primary cancer among 217702 colorectal cancer survivors: An analysis of national German cancer registry data. *Int J Cancer* 2023; 153: 1459-1471
- 39) Halamkova J, Kazda T, Pehalova L, et al.: Second primary malignancies in colorectal cancer patients. *Sci Rep* 2021; 11: 2759

- 40) 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
- 41) 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
- 42) Rombouts AJM, Huguenin N, Elferink MAG, et al.: Incidence of second tumors after treatment with or without radiation for rectal cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 535-540
- 43) Tanaka K, Ogawa G, Mizusawa J, et al.: Second primary cancers and recurrence in patients after resection of colorectal cancer: An integrated analysis of trials by Japan Clinical Oncology Group: JCOG1702A. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 185-191
- 44) 島谷英彦, 藤井久男, 小山文一, 他. 大腸他臓器重複癌症例の検討. *日本大腸肛門病会誌* 2003; 56: 294-298

#### CQ 28: 肛門管扁平上皮癌に対して化学放射線療法および薬物療法は推奨されるか？

- ① 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ことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A, 合意率:100%)
- ② 切除不能の遠隔転移を認める肛門管扁平上皮癌患者に対して、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 A, 合意率:95.7%)

##### <①遠隔転移を認めない肛門管扁平上皮癌に対する治療>

遠隔転移を認めない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<sup>1)</sup>, 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%信頼区間 17.5-32.0), 人工肛門造設または死亡リスクが低減した (ハザード比 0.76, 95%信頼区間 0.63-0.91,  $p=0.004$ )<sup>2,3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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% vs. 9%,  $p=0.002$ ), 無人工肛門造設生存率 (59% vs. 71%,  $p=0.014$ ), 無病生存率 (51% vs. 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<sup>5)</sup>。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<sup>6-12)</sup>、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割合における有用性、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(完全奏効割合 90.5% vs. 89.6%,  $p=0.64$ )、および維持療法(3年無増悪生存率 74% vs. 73%,  $p=0.70$ )の有用性を示すことができなかった<sup>6)</sup>。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<sup>8)</sup>、長期成績では5年無増悪生存率(67.8% vs. 57.8%,  $p=0.006$ )、全生存率(78.3% vs. 70.7%;  $p=0.026$ )はMMC 併用群で有意に良好であった<sup>9)</sup>。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の代替レジメンとして5-FU+CDDP 併用療法を考慮する。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<sup>13-15)</sup>、米国のガイドラインではFU+MMC とともに capecitabine+MMC は preferred regimen として記載されている。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  $800 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  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<sup>16)</sup>。一方、本邦でも近年、欧州と同用量の5-FU( $1,000 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ )を併用した報告もあり<sup>17)</sup>、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、Grade 3 以上の急性期皮膚/消化管有害事象、および Grade 2 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<sup>18,19)</sup>。

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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。大腸癌研究会のプロジェクト研究における、放射線治療後の残存や再発症例に対するAPR に関する検討では、5年全生存率は再発症例で 75% (95%CI, 46-90%)、残存症例で 36% (95%CI, 21-51%)であった。なお、化学放射線治療

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、臨床的完全奏効割合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割合でなかった症例の 72%が 26 週時に臨床的完全奏効割合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<sup>22)</sup>。

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(リスク比 1.18, 95%信頼区間 1.10-1.26,  $p < 0.00001$ )、無病生存率に有意差を認めなかった(リスク比 1.01, 95%信頼区間 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%信頼区間 72-92%)、化学放射線療法で 90% (95%信頼区間 85-94%)であり、有意差を認めなかった( $p = 0.1$ )<sup>23)</sup>。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、85.0～91.6%, 85.3～100%と明らかな差は示されなかった<sup>24)</sup>。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。

＜② 切除不能の遠隔転移を認める肛門管扁平上皮癌に対する治療＞欧米を含めエビデンスは限定的である。BSC (Best Supportive Care)のみと全身薬物療法を直接比較したランダム化比較試験はなく、薬物療法による予後の延長を直接示すエビデンスは無い。しかし、後述する一次治療を対象とした薬物療法を比較した臨床試験において試験治療群の有効性が示されている<sup>25)</sup><sup>26)</sup>。以上より、薬物療法は BSC と比較し予後の延長および症状緩和が期待され、薬物療法を行うことを推奨する。

InterAACT 試験<sup>25)</sup>は、欧米で実施されたランダム化第 II 相試験であり、一次治療としてシスプラチン+5-FU 療法とカルボプラチン+パクリタキセル療法が比較された。主要評価項目である奏効割合(57% vs. 59%)に差を認めなかったものの、副次評価である無増悪生存期間(5.7 か月 vs. 8.1 か月)、および全生存期間(12.3 か月 vs. 20.0 か月、HR=2.00、 $P = .014$ )において、カルボプラチン群が良好であり、グレード 3 以上の有害事象もカルボプラチン群で低頻度であった(62% vs 36%、 $p = 0.016$ )。これらの試験結果をもとに、欧米ではカルボプラチン+パクリタキセル療法が標準治療であると位置付けられた<sup>27)</sup><sup>28)</sup>。その後、本邦も参加した国際共同第 III 相試験である POD1UM-303/InterAACT-2 試験<sup>26)</sup>において、一次治療のカルボプラチン+パクリタキセル療法に対する抗 PD-1 抗体である Retifanlimab の上乗せ効果が検討された。主要評価項目である無増悪生存期間において Retifanlimab 群が有意に良好であり(9.3 か月 vs 7.4 か月、HR 0.63 (95%CI 0.47–0.84)、 $p = 0.0006$ )、全生存期間も Retifanlimab 群で良好であることが示された(29.2 か月 vs 23.0 か月、HR 0.70、 $p = 0.027$ )。これらの結果をもとに、カルボプラチン+パクリタキセル+Retifanlimab 併用療法が新たな標準治療として位置づけられた。以上より、切除不能の遠隔転移を認める肛門管扁平上皮癌患者に対して、薬物療法を行うことを強く推奨する。



本邦における肛門管扁平上皮癌の罹患数は、欧米と比し極めて少なく<sup>29)30)31)</sup>、本邦のみ単独での大規模臨床試験の実施は困難である。現行のエビデンスの多くは欧米からのデータの外挿であり、国際共同研究への参画が求められる。

#### メモ

二次治療以降の薬物療法として、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ単剤およびペムブロリズマブ単剤の有効性(奏効割合 11～24%)について欧米で実施された第 II 相試験<sup>32)33)</sup>が報告され、米国のガイドラインでは一次治療で抗 PD-1 抗体を未使用の場合は、両薬剤の使用が推奨されている。ただし、両薬剤とも本邦では肛門管癌に対する適応未承認本邦未承認であることに留意が必要である。

#### 投票結果

推奨度	行うことを		行わないことを		推奨度なし
	強く推奨する	弱く推奨する	弱く推奨する	強く推奨する	
CQ28①	100% (22/22)	0%	0%	0%	0%
CQ28②	96%(22/23)	4%(1/23)	0%	0%	0%

#### 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: 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: 1049-1054
- 3) Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al.: Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I) . Br J Cancer 2010; 102: 1123-1128
- 4) Bartelink H, Roelofs 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: 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: 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: 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: 1616-1622
- 8) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al.: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 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: 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: 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: e607-e613
- 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: 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: 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: 75-81
- 15) Ito Y, Hamaguchi T, Takashima A, et al.; Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: 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; 28: 1063-1072
- 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: 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: 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: 27-33

19) Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, et al.: Long-Term Outcomes of NRG Oncology/RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Anal Canal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 112: 146-157

20) Yamada K, Shiraishi K, Takashima A, et al.: Characteristics of anal canal squamous cell carcinoma as an HPV-associated cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2023; 28: 990-998

21) Ko G, Sarkaria A, Merchant SJ, et al.: A systematic review of outcomes after salvage abdominoperineal resection for persistent or recurrent anal squamous cell cancer. *Colorectal Dis* 2019; 21: 632-650

22) Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al.; ACT II study group: Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II) : a post-hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 347-356

23) Werner RN, Gaskins M, Valle GA, et al.: State of the art treatment for stage I to III anal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2021; 157: 188-196

24) Portale G, Parotto M, Pozza A, et al.: Chemoradiation vs. local excision in the management of early squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2022; 37: 1937-1944

25) Rao S, Scalfani F, Eng C., et al.: International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *J Clin Oncol.* 2020;38:2510-2518.

26) Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, et al.: Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): a global, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2025;405:2144-2152.

27) National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Anal Carcinoma. Version 4.2025. NCCN.org. Accessed Sep. 2025.

- 28) Rao S, Guren MG, Khan K, et al.: Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 1087-1100
- 29) がんの統計編集委員会 編: がんの統計 2025. がん研究振興財団, 2025
- 30) National Cancer Institute, SEER Program: Cancer Stat Facts: Anal Cancer. 2025.
- 31) Yamada K, Saiki Y, Komori K, et al.: Characteristics of anal canal cancer in Japan. *Cancer Med* 2022; 11: 2735-2743.
- 32) Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:446-453.
- 33) Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, et al.: Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 402-412