

第5章

大腸がんの治療

5.1 大腸がんに対する治療戦略の概要

大腸癌を疑う病変を認めたら、内視鏡による深達度診断を行い、粘膜内癌もしくは粘膜下層への軽度浸潤癌であれば内視鏡的一括切除を行う。切除後の病理診断にて追加外科切除が必要であるかを判断する¹⁾(表1)。必要に応じてCT、MRIなどの画像検査を行い、転移の有無を評価する。

遺残のないよう完全(R0)切除され、病理結果が粘膜内癌(pTis癌)であれば転移再発のリスクはないが、粘膜下層浸潤癌(pT1癌)であった場合はリンパ節転移のリスクを伴うため、病理診断で①SM浸潤距離1000 μ m以上、②脈管侵襲陽性、③低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌、④浸潤先進部の簇出Grade2/3の因子のうち一つでも該

当するようであればリンパ節郭清を伴う追加外科切除を弱く推奨するとされている(表2)。またT1癌で垂直断端が陽性であった場合には、外科切除を追加することが強く推奨されている¹⁾。

内視鏡切除の適応とならないcStage 0-Ⅲ大腸癌は外科切除適応となるが、術前検査・術中所見によるリンパ節転移の有無と腫瘍の壁深達度からリンパ節郭清度を決定する¹⁾。

遠隔転移を伴うStage Ⅳ大腸癌は、原発巣および遠隔転移巣切除が可能であるか評価したうえで、治療方針を決定する¹⁾(表3)。

表1 早期大腸癌の治療方針(文献1より抜粋)

[cTis癌またはcT1癌の治療方針]

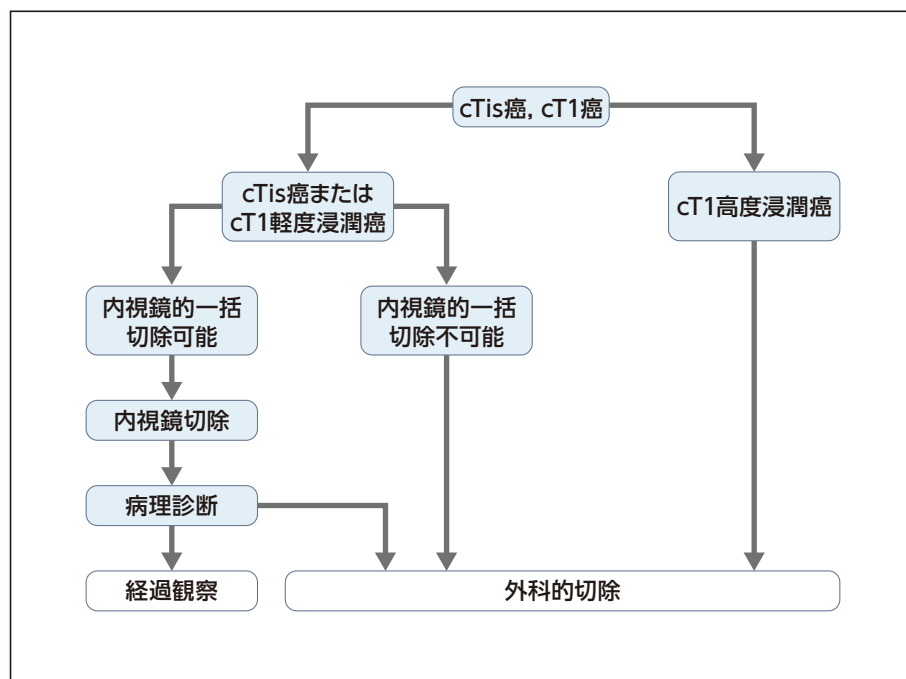


表2 大腸癌T1癌内視鏡切除後の治療方針(文献1より抜粋)

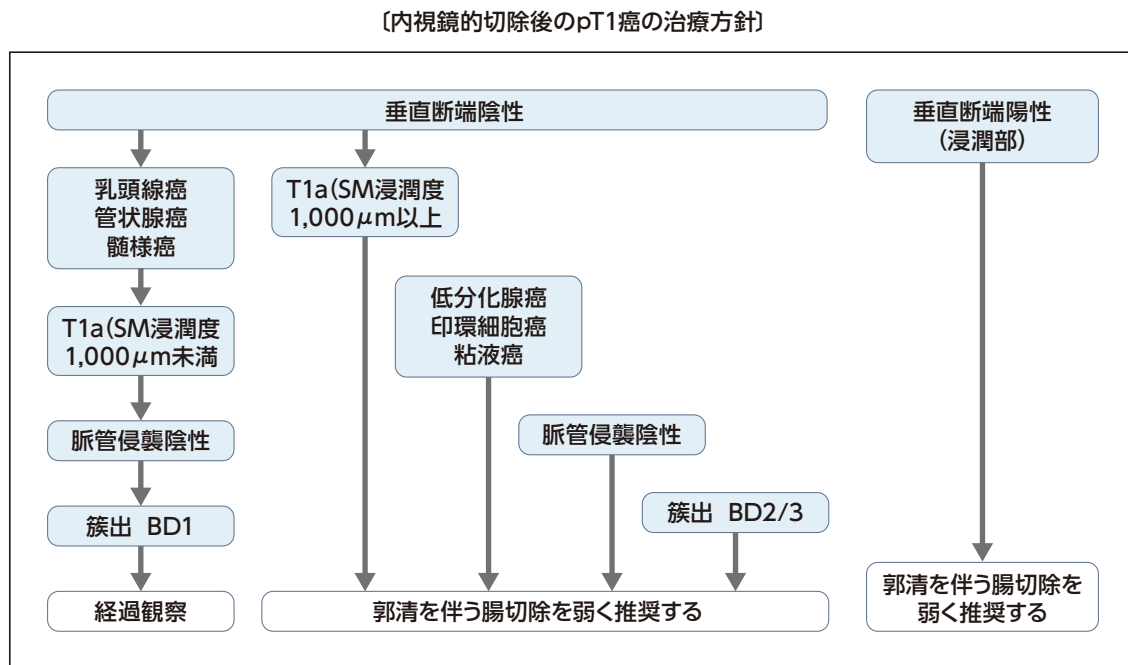
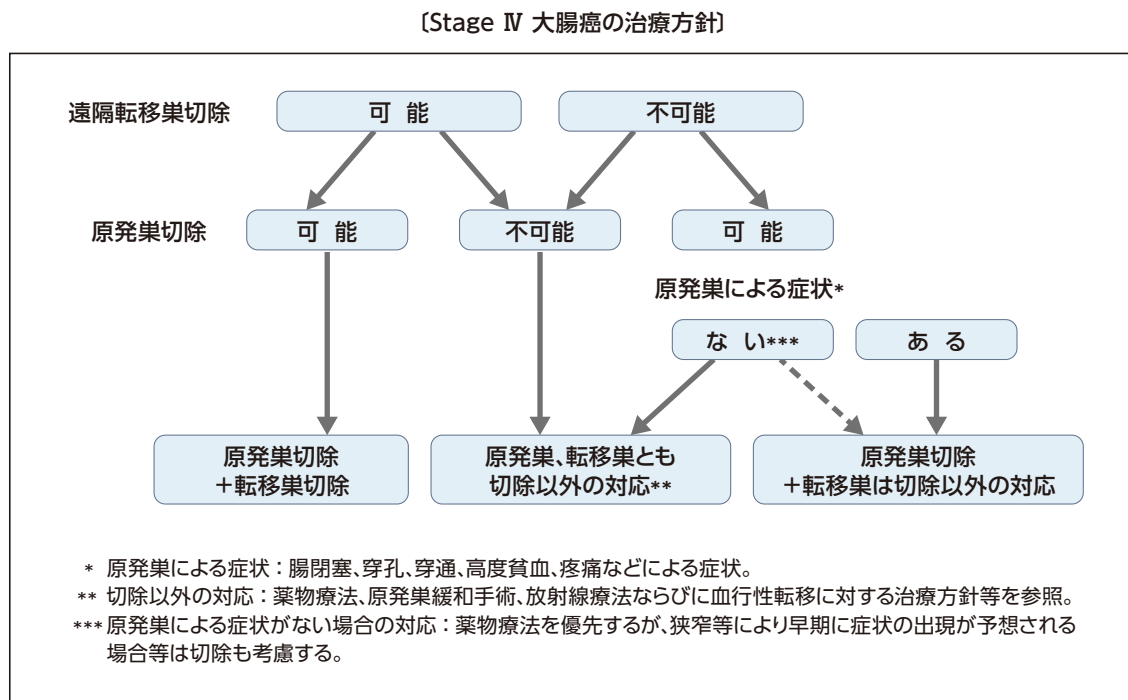


表3 Stage IV大腸癌の治療方針 (文献1より抜粋)



5.2 大腸がんに対する内視鏡治療とサーベイランス

① 内視鏡治療の適応

内視鏡治療適応に大きさや肉眼型の制限はないが、深達度診断のためには画像強調観察、色素内視鏡観察、拡大内視鏡観察を用いた精密検査を行う²⁻⁴⁾。病理診断結果がその後の治療方針決定には必要であるため、一括切除可能な治療法を選択し、切除標本の正確な組織学的検索によって根治性と追加腸切除を検討する¹⁾。

治療法には代表的なものとしてスネアポリペクトミー⁵⁾、内視鏡的粘膜切除術⁶⁾、内視鏡的粘膜下層剥離術⁷⁾などがあげられるが、予測深達度、腫瘍の大きさ、肉眼型を加味して適した治療法を選択する必要がある。

従来から主流であった内視鏡的粘膜切除術は、生理食塩水などで病変を挙上させた上でスネア(円形のワイヤ)

で病変を絞扼して切除する方法で、安全かつ簡便な方法である反面、大きな病変を一括で切除することはできず、対象病変に制約があった。2012年より保険収載された内視鏡的粘膜下層剥離術はスネアではなく高周波ナイフを使用することにより、2cm以上の大型の早期大腸癌や2cm以下でも線維化を伴う早期大腸癌など、従来であれば外科治療が行われていた病変に対しても内視鏡治療の実施を可能とした。この技術は国立がん研究センター中央病院を中心とした多施設共同前向き研究(CREATE-J)で有効性が証明され⁸⁾、5年生存率93.6%、疾患特異的5年生存率99.6%、5年腸管温存率88.6%と、良好な長期成績が示された。

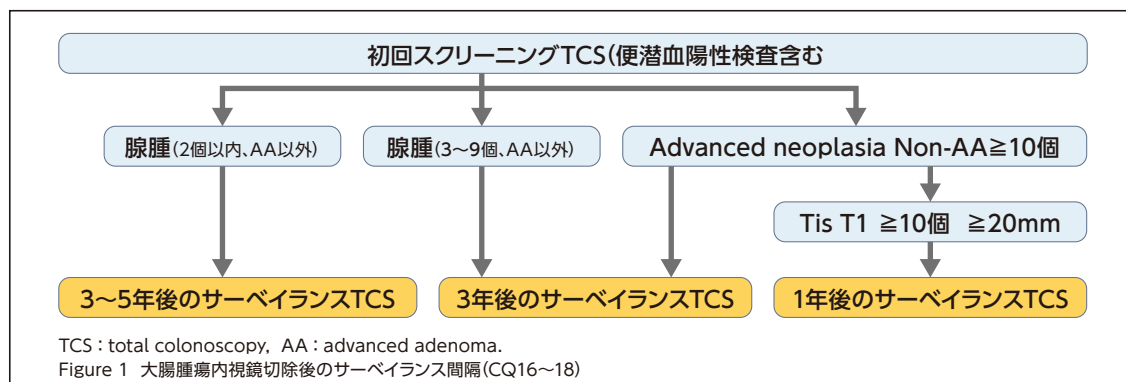
② 内視鏡治療後サーベイランス

日本消化器内視鏡学会が2020年に作成した「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」⁹⁾では、初回スクリーニング大腸内視鏡検査で切除された病変の個数や病理診断結果によりリスク層別化し、その後のサーベイランス期間を推奨している^{9,10)}(表4)。

pTis癌治療後の場合、R0切除されていれば再発リスクはないが、分割切除、水平断端陽性の場合には、6か月後前後

に大腸内視鏡検査で局所再発の有無を調べることが推奨されており、内視鏡治療されたpT1癌に対しては、サーベイランスとして腫瘍マーカー測定、胸腹部CT、大腸内視鏡検査を行う必要がある¹⁾。リンパ節再発や遠隔転移再発のリスクがあるため、最低3年間、可能であれば5年間の慎重な経過観察が必要とされている¹¹⁾。

表4 大腸内視鏡検査後の推奨サーベイランス期間 (文献9より抜粋)



5.3 大腸がんに対する外科治療とサーベイランス

① 外科治療

遠隔転移を伴わない根治切除可能なStage 0-Ⅲ大腸癌（内視鏡切除可能例を除く）の標準治療は外科切除であり、根治切除の原則は、原発巣を含む十分な腸管切除と、原発巣を栄養する血管によって規定される所属リンパ節の系統的郭清である。遠隔転移を伴うStage Ⅳの大腸癌であっても、原発巣・転移巣がともに切除可能である場合や、大腸癌による腸管狭窄や出血などの症状を伴い化学療法が安全に行えない場合も手術の適応である¹⁾。

本邦の大腸癌症例における手術方法は、腹腔鏡手術が83.8%と全国的に普及している¹²⁾。腹腔鏡手術は傷が小さく、術後疼痛が少ないだけでなく術後在院日数の短縮が

可能であり、術者も微細構造の視認性の向上や、助手と同一視野を共有できるといった利点が挙げられるが、鉗子の可動域制限や術者や助手の手ぶれによる不安定さも指摘されている。腹腔鏡手術の技術的課題を克服することを目的に、消化器外科領域でもロボット支援手術が保険収載され、急速に件数が増加している。2018年にまず直腸癌に対しては保険収載となり、良好な短期成績が示されている¹³⁾。さらに2022年には結腸癌に対しても保険適応となり、開腹移行率や合併症発生率が腹腔鏡手術よりも低いことが報告されているが、手術時間の長さやコストの高さなどが課題となっている。

② 外科治療後のサーベイランス

外科治療後の本邦における再発率はStage Ⅰ：5%、Stage Ⅱ：14%、Stage Ⅲ：29%と報告されている¹⁾。再発臓器は、結腸癌では肝、肺、腹膜の順に多く、直腸癌では肺、肝、局所に多い¹⁾。再発巣の治癒切除ができれば、その時点から5年生存が期待できる症例もある¹⁴⁾。

再発の87%が術後3年以内、97%が術後5年以内に診断されているため^{14,15)}、サーベイランス期間は術後5年間は目安とされており、再発の多い術後3年以内はサーベイランス間隔が短めに設定されている¹⁾。経過観察法として『大腸癌治療ガイドライン2024』では、問診・診察、腫瘍マーカー、胸部CT、腹部CT、大腸内視鏡検査、直腸指診を組み合わせた検査を推奨している¹⁾。American Society

of Clinical Oncology (ASCO)¹⁶⁾、European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁷⁾も同様の検査でサーベイランスを推奨しているが、本邦のガイドラインのほうがより厳密に設定されている。

大腸癌外科治療症例のうち、2-7%に同時性大腸多発癌を認めることが報告されていることから、前処置不良や狭窄で術前に全大腸を十分に検索できなかった場合、術後6か月以内をめどに残存大腸の検査を行うことが推奨される¹⁾。また、大腸癌治療後には異時性大腸癌が1.5-3%発生すると報告されており、一般集団と比較し高率である¹⁾。

5.4 大腸がんに対する薬物療法/放射線療法

① 薬物療法

大腸癌に対する薬物療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と、延命や症状緩和を目的とした切除不能進行・再発大腸癌に対する緩和的化学療法の2種類がある。補助化学療法は、手術によって肉眼的・顕微鏡的に病変を完全に取り切れた症例に対して、再発を抑制し予後を改善する目的で、術後に実施される薬物療法である。主にStageⅢ大腸癌が対象で、再発リスクの高いStageⅡ大腸癌に対しても実施されることがある。術後8週間までに開始することが望ましく、投与期間は原則6か月間である¹⁾。切除不能進行・再発大腸癌は、薬物療法を実施しない場合、生存期間中央値は約8か月と報告されているが¹⁸⁾、薬物療法を行うことで生存期間中央値を30か月以上に延長することが可能と報告されている¹⁹⁻²¹⁾。薬物療法単独で治癒を望むことは難しいが、薬物療法が奏効し転移巣が治癒切除された場合には、治癒が得られる場合もある。

薬物療法を行う前にRAS(KRAS/NRAS)遺伝子検査、

BRAFV600E遺伝子検査、MSI検査を実施し、その結果や腫瘍占居部位を考慮して一次治療の方針を決定することが推奨されている¹⁾。全身状態が不良、主要臓器機能が保たれていない、重篤な併存疾患を有する、といった症例は原則的に薬物療法の適応はないため、治療前には身体所見や血液・尿検査結果を確認し投与可能かを判断する¹⁾。治療開始後は治療関連有害事象などを確認しつつ、治療の継続、薬剤の減量などを適宜判断する。治療効果判定はCT,MRIなどで行うが、腫瘍縮小効果の判定にはRECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors;
https://jcog.jp/assets/RECISTv11J_20100810.pdf)を用いる¹⁾。RECIST上もしくは臨床的に治療効果が認められなくなった場合や有害事象により治療継続が困難と判断される場合には治療を中止し、可能であれば次治療への移行を検討する¹⁾。

② 放射線療法

直腸癌に対しては薬物療法と同時併用で補助放射線療法が行うことがある。局所制御率の向上を目的とし行われ、術前照射では肛門括約筋温存率と切除率の向上が

得られることが示唆されているが²²⁾、生存率の改善に関する明確なエビデンスは、現時点では存在しない¹⁾。

第5章 大腸がんの治療

- 1) 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン：医師用. 金原出版, 2024.
- 2) Iwate M, Sano Y, Tanaka Set al: Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2018; 30(5): 642-651
- 3) Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-885.
- 4) Matsuda T, et al: Efficacy of the invasive/ non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2700-2706.
- 5) Kudo S: Endoscopic mucosal resection of flat and depressed early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25(7): 455-461
- 6) Tanaka S, Oka, Chayama K: Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD): the present status and future perspective including its differentiation from endoscopic mucosal resection (EMR). *J Gastroenterol* 2008; 43(9): 641-651
- 7) Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al: JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015; 27(4): 417-434
- 8) 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(5):1423-1434.e2.
- 9) 斎藤 豊, 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(8): 1519-1560
- 10) Saito Y, et al: Colonoscopy screening and surveillance guidelines. *Dig Endosc* 2021; 33: 486-519
- 11) 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(2): 190-194
- 12) 日本内視鏡外科学会学術委員会 著. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査：第16回集計結果報告, 日本内視鏡外科学会, 2022.11.
<https://ndlsearch.ndl.go.jp/books/R1000000002-I032498681>
- 13) Mastuyama T, Endo H, Yamamoto H, 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*. 2022;5(5):202.
- 14) Kobayashi H, et al: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007; 141(1):67-75
- 15) Okamura R, et al: Proposal of a stage-specific surveillance strategy for colorectal cancer patients: A retrospective analysis of Japanese large cohort. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(4): 449-455
- 16) Ainhua C, Govind N, Sarah T, et al: Treatment of Patients With Early-Stage colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol* 2019;5:1-19.
- 17) Argiles G, Tabernero J, Labianca R: Localised colon cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-1305.
- 18) Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ* 2000; 321(7260): 531-535
- 19) Yamada Y, Takahari D, Mastumoto H, et al: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1278-1286
- 20) Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(17): 1609-1618
- 21) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al: Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1539-1546
- 22) Skibber JM, Hoff PM, Minsky BD, et al: Cancer of the rectum. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) . *Cancer: principles and practice of oncology* (6th ed). Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins 2001; 1271-1318