

# 结 直 肠 癌

## Colorectal Cancer

总第 42 期 2011 年 03 月

- 主 办：广东省抗癌协会大肠癌专业委员会
- 主 编：万德森
- 责任编辑：陈 功，孔令亨，张荣欣

### NCCN临床实践指南特刊

**NCCN**肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 结肠癌（2011年第3版）

**NCCN**肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 直肠癌（2011年第4版）

（仅供内部交流）

## 前言

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 美国国家癌症综合网络) 是全美 21 个具有世界领先水平的癌症中心组成的一个非赢利性癌症联盟, 旨在为癌症患者提供高质高效的癌症治疗和护理, 最终让癌症病人获益。为了达到这一目的, NCCN 的最主要举措就是制定和发布基于循证医学理念的“NCCN 肿瘤学临床实践指南” (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)。来自全联盟 21 个癌症中心的专家, 包括肿瘤外科、肿瘤化疗、肿瘤放疗、影像学等专家, 分别组成专家组, 针对临床上常见的癌症种类制定相应的临床实践指南, NCCN 肿瘤学临床实践指南共分三大类, 即按部位分类的癌症治疗指南 (Guidelines for Treatment of Cancer by Site)、癌症预防、早期发现和降低患癌风险的指南 (Guidelines for Detection, Prevention, & Risk Reduction) 和癌症支持治疗指南 (Guidelines for Supportive Care)。NCCN 肿瘤学临床实践指南目前已经涵盖了 97% 以上临床上所见的肿瘤类型, 而且及时更新, 一般每年每种指南至少更新一次, 以保证指南提供的信息能始终处于临床实践的前沿。NCCN 肿瘤学临床实践指南是目前全美乃至全球应用最为广泛、最能被接受的癌症治疗指南, 在美国也是政府和保险界制定医疗保健政策的重要参考。

近年来, 我国越来越多的肿瘤临床工作者也开始把 NCCN 癌症治疗指南作为自己的临床实践指引, 鉴于 NCCN 肿瘤学临床实践指南的权威性、科学性和实用性, 在我国著名肿瘤学家孙燕院士的倡导和运作下, NCCN 拟在中国发布和推广中国版的 NCCN 肿瘤学临床实践指南, 希望有助于规范中国的癌症治疗。自 2007 年起, 中国版的 NCCN 结肠癌和直肠癌指南已经发布 (下载地址: <http://www.nccn-china.org/>), 给我国广大同仁提供了一份宝贵的参考书。

2011 年的结肠癌/直肠癌指南修订始于 2010 年 11 月, 而仅到 2011 年 2 月 25 日, NCCN 又发布了最新版指南, 即结肠癌第三版、直肠癌第四版, 在如此短暂的时间内密集修定指南, 是比较罕见的, 一方面说明临床证据有更新, 另一方面更好地体现了 NCCN 指南的核心价值“循证医学”, 一切以事实说话, 指南对 BRAF 基因之疗效预测价值的共识变迁就是个例证。2011 版指南的一个主要看点在于完全更新了最后一部分的“讨论”, 在旧版按“临床病理分期”进行讨论的基础上, 把各种治疗手段、化疗方案分门别类讨论, 叙述条理清晰, 资料证据翔实, 是专业人士难得的案头参考文书。另一看点是在所有的参考文献后加入了 Pubmed 的摘要链接, 帮助读者在阅读时可以直接进入原文链接。为了帮助国内同仁更好理解指南, 我们在第一时间组织人力对 2011 年 NCCN 结肠癌第三版/直肠癌第四版英文指南进行全文翻译, 并利用“结直肠癌”通讯特刊的形式全文刊载, 以飨读者, 希望能对大家有所帮助。由于时间紧迫, 翻译和审校的工作量巨大, 以及我们翻译水平有限, 错误在所难免, 敬请读者谅解。

英文原版的指南可从 NCCN 官网免费获得: <http://www.nccn.org/>, 本次翻译完全忠实于英文原文, 对翻译内容有任何的意见和建议, 欢迎来函指出: 广州东风东路 651 号, 中山大学肿瘤结直肠科, 联系人陈功, 电子邮件: [chengong@sysucc.org.cn](mailto:chengong@sysucc.org.cn)

此次工作得到罗氏制药有限公司的大力支持, 在此深表谢意。

万德森

2011 年 03 月. 广州

## NCCN 结肠癌专家组成员

\*Paul F. Engstrom, MD/Chair †  
Fox Chase Cancer Center

J. Pablo Arnoletti, MD ¶  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

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

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

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

Michael A. Choti, MD ¶  
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center  
at Johns Hopkins

Harry S. Cooper, MD ≠  
Fox Chase Cancer Center

Raza A. Dilawari, MD ¶  
St. Jude Children's Research Hospital/ University of  
Tennessee Cancer Institute

Dayna S. Early, MD ☐  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

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

James Fleshman, Jr., MD ¶  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

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

Jean L. Grem, MD †  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

James A. Knol, MD ¶  
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

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

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

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

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

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

\*Leonard Saltz, MD † ‡ ☐  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

David Shibata, MD ¶  
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute

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

William Small, Jr. MD§  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of  
Northwestern University

Constantinos Sofocleous, MD, PhD φ  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

James Thomas, MD  
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J.  
Solove Research Institute at The Ohio State  
University

Alan P. Venook, MD † ‡  
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer  
Center

Christopher Willett, MD §  
Duke Comprehensive Cancer Center

**NCCN**

Kristina M Gregory, RN, MSN, OCN  
Susan J. Moench, PhD, PA\_C

†肿瘤内科  
§放疗/肿瘤放射科  
¶外科/肿瘤外科  
≠病理科  
‡血液科/血液肿瘤科  
☐内科  
☐胃肠科  
φ 诊断介入放射科  
\*编写委员会成员

## 目录

[NCCN结肠癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

### 临床表现和主要治疗:

- [带蒂息肉\[腺瘤\(管状、绒毛管状或绒毛状\)\]伴癌浸润\(COL-1\)](#)
- [广基息肉\[腺瘤\(管状、绒毛管状或绒毛状\)\]伴癌浸润\(COL-1\)](#)
- [适合切除的结肠癌\(COL-2\)](#)
- [怀疑或确诊的来源于大肠的转移性腺癌\(COL-5\)](#)

[病理分期、辅助治疗及监测\(COL-3\)](#)

[复发和检查\(COL-9\)](#)

[病理评估的原则\(COL-A\)](#)

[手术治疗的原则\(COL-B\)](#)

[晚期或转移性结肠癌的化疗\(COL-C\)](#)

[II期结肠癌危险性评估的原则\(COL-D\)](#)

[辅助治疗的原则\(COL-E\)](#)

[放射治疗的原则\(COL-F\)](#)

[随诊的原则\(COL-G\)](#)

[分期\(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

NCCN成员机构的临床试验可查询

[http://www.nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html)

NCCN对共识的分类:

除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对共识的分类](#)

这些指南是作者根据最新一致公认的治疗方法做出的共识的陈述。任何临床医师欲参考或应用该指南应该按照个人所在的临床环境做出独立的医疗判断, 以决定患者需要的护理和治疗。NCCN对该指南内容的使用或应用不发表任何陈述或保证, 并且不承担使用或应用后的一切责任。该指南版权为NCCN所有。未经NCCN书面允许, 该指南和解释部分不能以任何形式复制。© 2011.

## 指南更新概要

NCCN 结肠癌指南 2011 年第 3 版与 2011 年第 2 版相比，主要变化包括：

### [COL-C 6-4](#), [COL-C 6-5](#), [COL-E 2-2](#)

- 增加注释，引导使用者获取有关醛氢叶酸短缺的更多信息；
- “尽管在欧洲已经使用，但在美国左旋 LV 尚未批准用于结直肠癌的治疗；左旋 LV 200 mg/m<sup>2</sup> 等效于 LV 400 mg/m<sup>2</sup>。”该申明中的第一句话被删除。

### [COL-D](#)

- 第五条目：如果仅考虑氟尿嘧啶类单药辅助治疗，应该考虑检测 MMR。之前的表述为“推荐检测 MMR”

### [MS-1](#),

- 更新了讨论部分以反映指南流程图的更改。

NCCN 结肠癌指南 2011 年第 2 版与 2011 年第 1 版相比，主要变化包括：

基于近来的研究报告，在指南的转移性疾病部分删除了与 BRAF 相关的以前的脚注，新增如下脚注：

- 一线治疗推荐的脚注：具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。此脚注适用于 [COL-6](#), [COL-7](#), [COL-C 6-1](#), [COL-C 6-3](#)。
- 一线治疗后进展的脚注：具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。此脚注适用于 [COL-11](#), [COL-C 6-1](#), [COL-C 6-3](#)。
- 相关信息更新于“病理评估的原则”之页面 [COL-A 5-4](#)。

## UPDATES

## 指南更新概要

NCCN 结肠癌指南 2011 年第 1 版与 2010 年第 3 版相比，主要变化包括：

**COL-1**

- 新增脚注“a”：“小肠和阑尾的腺癌，也可以按照 NCCN 结肠癌指南进行全身化疗”。

**COL-2**

- 可切除的，伴有梗阻的结肠癌：删除“术前未行肠道准备”。

**COL-3**

- 神经周围浸润新增为全身复发的高危因素。

**COL-4**

- 辅助化疗的选择，FOLFOX 方案列为“首选”。
- 辅助化疗的选择，FLOX 列为 1 类证据；
- 辅助化疗的选择，卡培他滨和奥沙利铂的联合方案列为 2A 类推荐。

**COL-10**

- 伴有异时性可切除转移瘤的患者，如果新辅助化疗有效，并随后进行转移瘤切除者，术后的化疗推荐从“重复初始化疗”更改为“重复新辅助化疗方案或 FOLFOX”。

**COL-A 5-2**

- 病理分期报告时要求增加以下参数：淋巴血管浸润、神经周围浸润、淋巴结外的肿瘤种植（ENTD）
- 描述部分新增如下章节：放射状切缘（环周切缘）评估、神经周围浸润、淋巴结外的肿瘤种植（ENTD）

**COL-B 3-1**

- 有关淋巴结比率与预后关系的条目被删除。

**COL-B 3-2****肝脏**

- 申明“肝切除是一种治疗选择”的条目被移动到第一条目顺位
- 条目 7-“肝动脉内栓塞”改为“经肝动脉导向的栓塞治疗”

**COL-B 3-2****肺**

- 条目 7-“部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。（3 类推荐）”，上述表述加至原则中。

**COL-C 6-1**

- 适合强烈化疗的患者，增加卡培他滨联合贝伐单抗为一种治疗选择，此前该方案仅限用于不适合强烈化疗的患者。
- 适合强烈化疗的患者，增加伊立替康联合奥沙利铂（IROX）为一种治疗选择。

**COL-C 6-3**

- 脚注 3-增加如下表述“目前仍没有足够证据来支持常规使用 Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性”。

**COL-C 6-5**

- 增加 IROX 剂量方案及参考文献

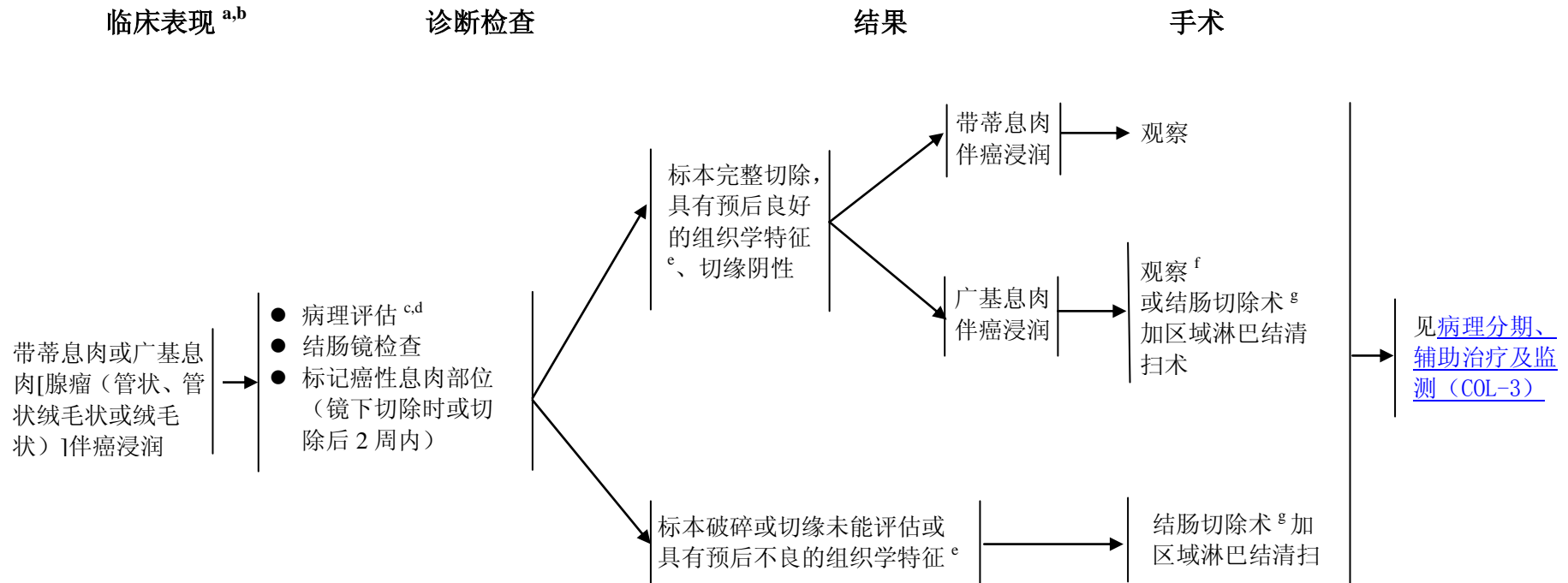
**COL-E 2-2**

- 增加 CapeOX 剂量方案及参考文献

**COL-F**

- 条目 3-申明“适型放疗应该在 T4 无转移的患者中常规使用”。
- 条目 5-“动脉内栓塞”更改为“动脉导向的栓塞治疗”。
- 条目 6-原则中新增“肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）（3 类推荐）”。

## UPDATES



<sup>a</sup> 小肠及阑尾腺癌可以考虑参考 NCCN 结肠癌指南使用系统化疗。

<sup>b</sup> 所有的结肠癌患者都应该询问家族史, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病(FAP)和轻表型家族性腺瘤性息肉病(AFAP), 请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

<sup>c</sup> 确定存在浸润癌(pT1)。pTis 在生物学上不具备转移潜能。

<sup>d</sup> 目前还未确定分子标志物是否对制订治疗决策(预测性标志物)和判断预后有用。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:979-994.

<sup>e</sup> 见 [病理评估的原则\(COL-A\)](#)——内镜下切除的恶性息肉。

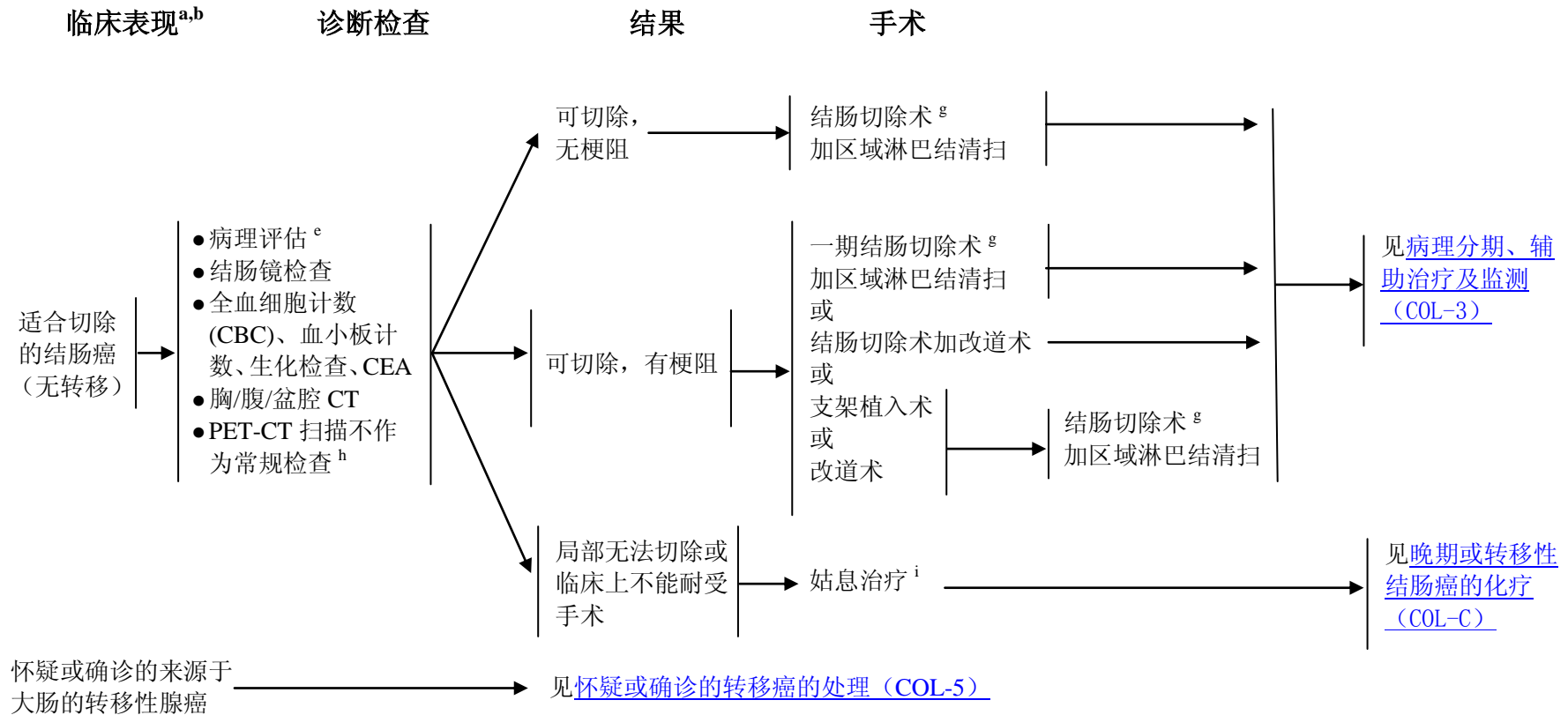
<sup>f</sup> 可以考虑观察, 但要告知此种情况下淋巴结转移风险会增加10-15%。Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1991;34(4):323-8.

<sup>g</sup> 参考 [外科原则\(COL-B3-1\)](#)。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-1



<sup>a</sup> 小肠及阑尾腺癌可以考虑参考 NCCN 结肠癌指南使用系统化疗。

<sup>b</sup> 所有的结肠癌患者都应该询问家族史，如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌 (HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 和轻表型家族性腺瘤性息肉病 (AFAP)，请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

<sup>c</sup> 见 [病理评估的原则 \(COL-A\)](#) —— 适合切除的结肠癌，病理分期和淋巴结评估。

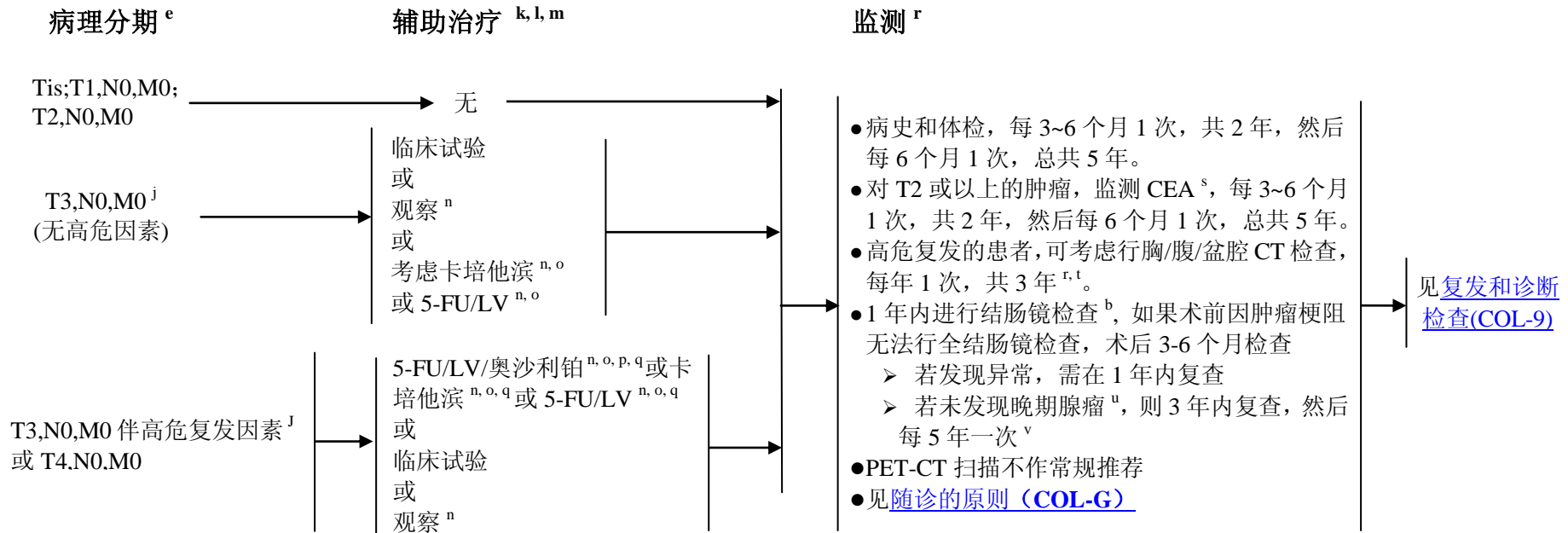
<sup>g</sup> 见 [外科治疗的原则 \(COL-B\)](#)。

<sup>h</sup> PET-CT 不能替代增强 CT 扫描。

<sup>i</sup> 姑息治疗可以包括针对不能控制的出血进行放疗，针对梗阻放置支架，支持治疗。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。



[淋巴阳性见 COL-4](#)

<sup>b</sup> 所有的结肠癌患者都应该询问家族史，如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌、家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 和轻表型家族性腺瘤性息肉病 (AFAP)，请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

<sup>e</sup> 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——病理分期。

<sup>j</sup> 复发的高危因素包括：病理分级 3-4，淋巴管/血管侵犯，肠梗阻，送检淋巴结 < 12 枚，神经侵犯，局限肠穿孔或接近，切缘阳性或不确定。

<sup>k</sup> 尚无足够的证据证明使用多基因检测来决定是否行辅助化疗。

<sup>i</sup> 贝伐单抗，西妥昔单抗，帕尼单抗，或伊立替康不应在 II/III 期患者的辅助化疗中使用，除非临床试验。

<sup>m</sup> 所有 50 岁以下的患者均应考虑进行 MMR (错配修复) 蛋白的检测。具有 MSI-H (高度微卫星不稳定) 的 II 期患者可能预后比较好，不会从 5-FU 的辅助化疗中获益。Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon Cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. J Clin Oncol 2008;26(May 20 suppl;abstr 4008)。

<sup>n</sup> 见 [II 期结肠癌的风险评估原则 \(COL-D\)](#)。

<sup>o</sup> 见[辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

<sup>p</sup> 治疗选择包括 FOLFOX(5-FU 输注/LV/奥沙利铂)或 FLOX(5-FU 推注/LV/奥沙利铂)。在交叉研究的比较中，FLOX 方案 3~4 度腹泻发生率远高于 FOLFOX 方案。

<sup>q</sup> T4 伴肿瘤穿透固定至邻近结构者可考虑放疗。见[放射治疗的原则 \(COL-F\)](#)。

<sup>r</sup> Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the ASCO Practice Guideline. J Clin Oncol 2005; 23: 8512- 8519.

<sup>s</sup> 如果患者适合接受进一步干预。

<sup>t</sup> 高危复发 (如淋巴/血管浸润、分化差) 的患者进行 CT 检查可能有用。

<sup>u</sup> 绒毛状腺瘤，直径大于 1cm，或有高级别不典型增生

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

病理分期<sup>e</sup>辅助治疗<sup>k, l, w</sup>监测<sup>r</sup>

T1~3, N1~2, M0;  
或 T4, N1~2, M0

FOLFOX(1类, 首选)<sup>o, q</sup>  
FLOX(1类)<sup>o, q, x</sup>  
或  
CapeOx<sup>o, q</sup>  
或  
卡培他滨<sup>o, q</sup>  
或  
5-FU/LV<sup>o, q</sup>

- 病史和体检, 每3~6个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 总共5年。
- 对T2或以上的肿瘤, 监测CEA<sup>s</sup>, 每3~6个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 总共5年。
- 高危复发的患者, 可考虑行胸/腹/盆腔CT检查, 每年1次, 共3年<sup>r, t</sup>。
- 1年内进行结肠镜检查<sup>b</sup>, 如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后3-6个月检查
  - 若发现异常, 需在1年内复查
  - 若未发现晚期腺瘤<sup>u</sup>, 则3年内复查, 然后每5年一次<sup>v</sup>
- PET-CT扫描不作常规推荐
- 见[随诊的原则 \(COL-G\)](#)

见[复发和诊断检查 \(COL-9\)](#)

<sup>b</sup> 所有的结肠癌患者都应该询问家族史, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌、家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 和轻表型家族性腺瘤性息肉病 (AFAP), 请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

<sup>e</sup> 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——病理分期。

<sup>k</sup> 应用分子标志物确定是否需辅助治疗, 尚缺乏足够证据。

<sup>l</sup> 在II/III期患者的辅助化疗中, 不应使用贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗或伊立替康, 除非是进行临床试验。

<sup>o</sup> 见[辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

<sup>q</sup> T4伴肿瘤穿透固定至邻近结构者可考虑放疗。见[放射治疗的原则 \(COL-F\)](#)。

<sup>r</sup> Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the ASCO Practice Guideline. J Clin Oncol 2005; 23: 8512- 8519.

<sup>s</sup> 如果患者适合接受进一步干预。

<sup>t</sup> 高危复发 (如淋巴/血管浸润、分化差) 的患者进行CT检查可能有用。

<sup>u</sup> 绒毛状腺瘤, 直径大于1cm, 或有高级别不典型增生

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

<sup>w</sup> 小于50岁的患者应考虑检测错配修复蛋白 (MMR)。

<sup>x</sup> 在交叉对比研究中3-4级的腹泻在FLOX中发生较FOLFOX中比例高。

注: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。

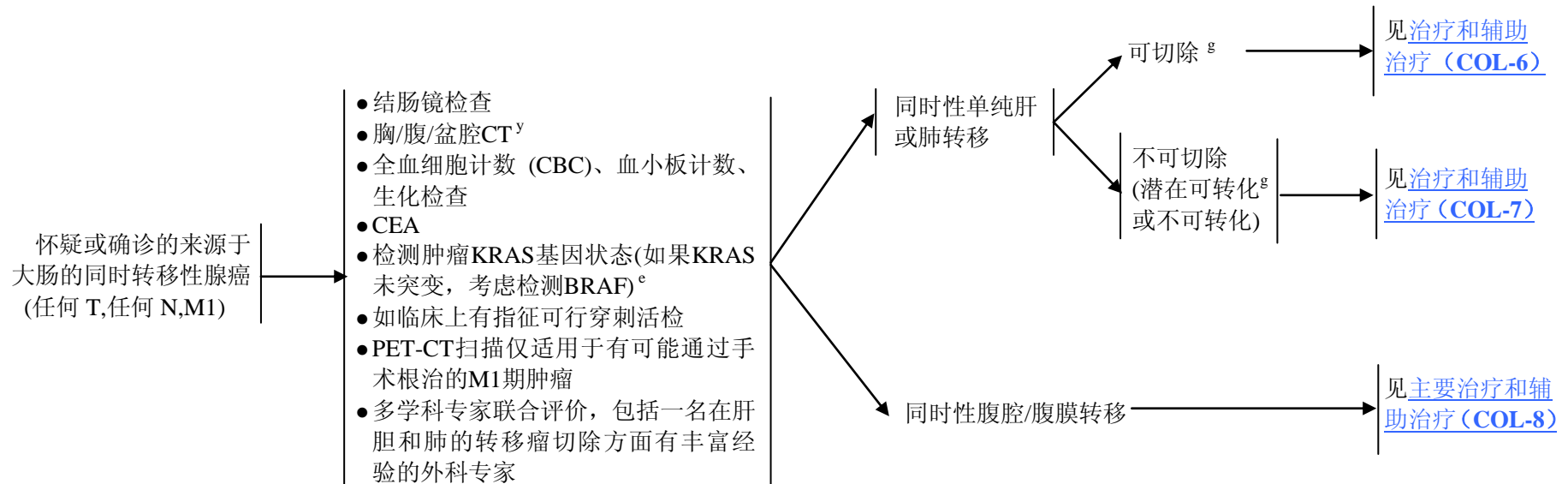
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-4

临床表现

诊断检查

结果



e 见[病理评估的原则 \(COL-A 4-3\)](#) — KRAS 和 BRAF 突变检测。  
g 见[外科治疗的原则 \(COL-B 3-2\)](#)。  
y 应为增强 CT 检查, 若 CT 检查不能满足要求, 则考虑增强 MRI 检查。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 结肠癌

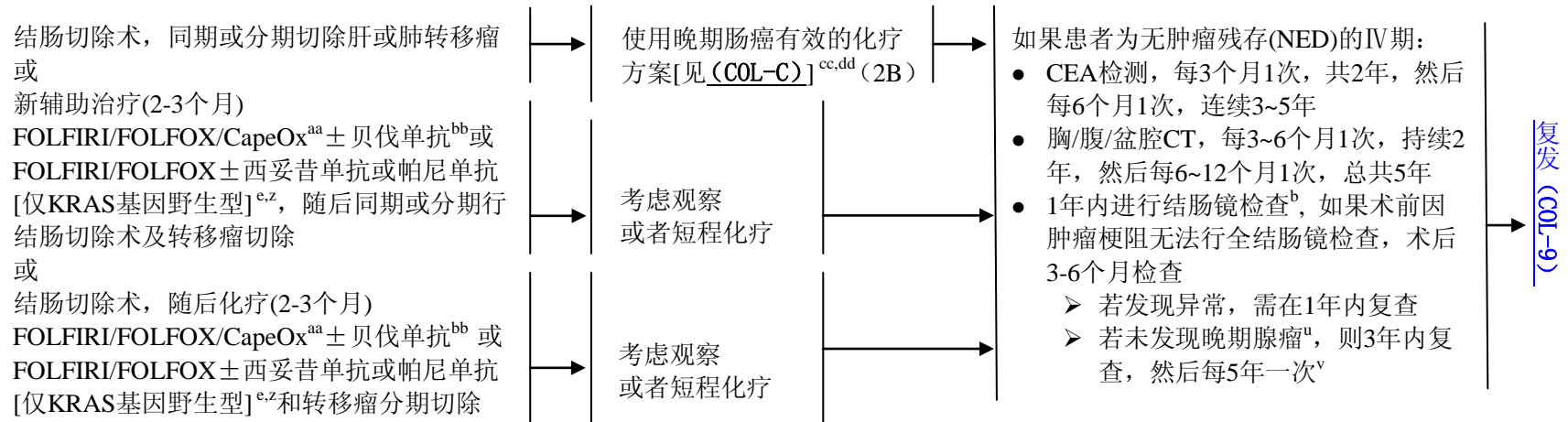
## 治疗

可切除的<sup>g</sup> 同时性  
仅有肝和/或肺转移

辅助治疗<sup>w</sup>

(转移灶已切除)  
(推荐6个月的围手术期治疗)

## 监测



b 所有结肠癌患者都应询问家族史，如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病(FAP)和轻表型家族性腺瘤性息肉病(AFAP)，请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

e 见 [病理评估的原则 \(COL-A 4-3\)](#) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

g 见 [外科治疗的原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

u 绒毛状腺瘤，直径大于1cm，或有高级别不典型增生

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

w 小于50岁的患者应考虑检测错配修复蛋白(MMR)

z 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论V600E的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗EGFR单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。

aa 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，其标准方案为：卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连续14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗时毒性较欧洲患者大(其他氟嘧啶类药物亦是如此)，因而对北美患者可能需降低卡培他滨的剂量。但降低了起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

bb 在术前或术后给予贝伐单抗联合5-FU为基础方案的安全性尚未充分评估。末次使用贝伐单抗6周以后才能进行择期手术，术后至少6-8周才能重新开始使用贝伐单抗。65岁以上的患者使用贝伐单抗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。

cc 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内，还可选用肝动脉灌注治疗±全身5-Fu/LV (2B) 化疗。

dd 不推荐FOLFOXIRI应用于此类情况

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-6

治疗

不可切除的<sup>g</sup> 同时性  
仅有肝和/或肺转移

- 全身治疗  
(FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX<sup>aa</sup>  
± 贝伐单抗<sup>bb</sup>或  
FOLFIRI/FOLFOX ± 西妥昔单  
抗或帕尼单抗[仅KRAS基因野  
生型]<sup>c,z</sup>或  
FOLFOXIRI[2B])

- 只有当存在即将出现梗阻或  
明显出血的危险时,考虑结肠  
切除<sup>g</sup>。

如果病灶有  
希望转化为  
可切除<sup>g</sup>,  
则每2个月  
重新评价是  
否已达目标

转为可  
切除

同期或分期  
切除<sup>g</sup> 结肠  
和转移灶

仍为不可切除

辅助治疗<sup>w</sup>

(推荐6个月的围手术期治疗)

采用针对晚期结肠癌的有效化疗方案(见[晚期或转移性结肠癌的化疗 \(COL-C\)](#)<sup>cc</sup>) (2B)

或  
如果已接受新辅助化疗,  
可考虑观察或短程化疗

监测

- 如果患者为无肿瘤残存(NED)的IV期:
- CEA检测, 每3个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 连续3~5年
  - 胸/腹/盆腔CT, 每3~6个月1次, 持续2年, 然后每6~12个月1次, 总共5年
  - 1年内进行结肠镜检查<sup>b</sup>, 如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后3-6个月检查
    - 若发现异常, 需在1年内复查
    - 若未发现晚期腺瘤<sup>u</sup>, 则3年内复查, 然后每5年一次<sup>v</sup>

见[晚期或转移性结肠癌的化疗 \(COL-C\)](#)

[复发 \(COL-9\)](#)

b 所有结肠癌患者都应询问家族史, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病(FAP)和轻表型家族性腺瘤性息肉病(AFAP), 请参考[NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

e 见[病理评估的原则 \(COL-A 4-3\)](#) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

g 见[外科治疗的原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

u 绒毛状腺瘤, 直径大于1cm, 或有高级别不典型增生

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

w 小于50岁的患者应考虑检测错配修复蛋白(MMR)

z 具有V600E BRAF突变的患者, 似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论V600E的突变状态如何, 一线治疗中有效化疗联合抗EGFR单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。

aa 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲, 其标准方案为: 卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>, 每日2次, 连续14天, 每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗时毒性较欧洲患者大(其他氟嘧啶类药物亦是如此), 因而对北美患者可能需降低卡培他滨的剂量。但降低了起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

bb 在术前或术后给予贝伐单抗联合5-FU为基础方案的安全性尚未充分评估。末次使用贝伐单抗6周以后才能进行择期手术, 术后至少6-8周才能重新开始使用贝伐单抗。65岁以上的患者使用贝伐单抗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。

cc 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内, 还可选用肝动脉灌注治疗±全身5-Fu/LV (2B) 化疗。

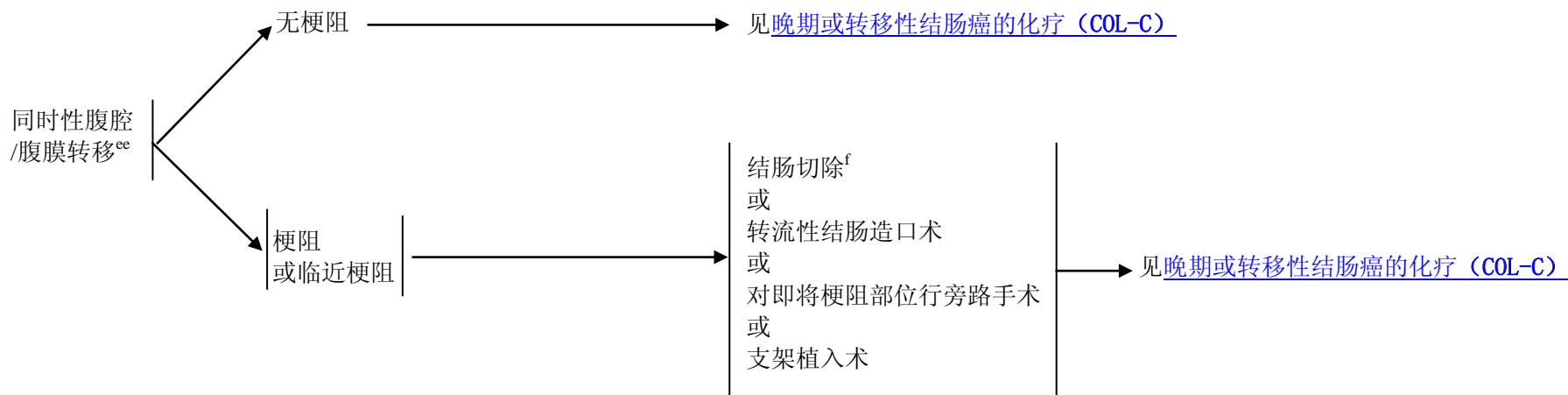
注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-7

## 结果

## 主要治疗



<sup>f</sup> 见[外科治疗的原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

<sup>ee</sup> 除非临床试验，否则不推荐激进的肿瘤细胞减灭术和/或腹腔内化疗。

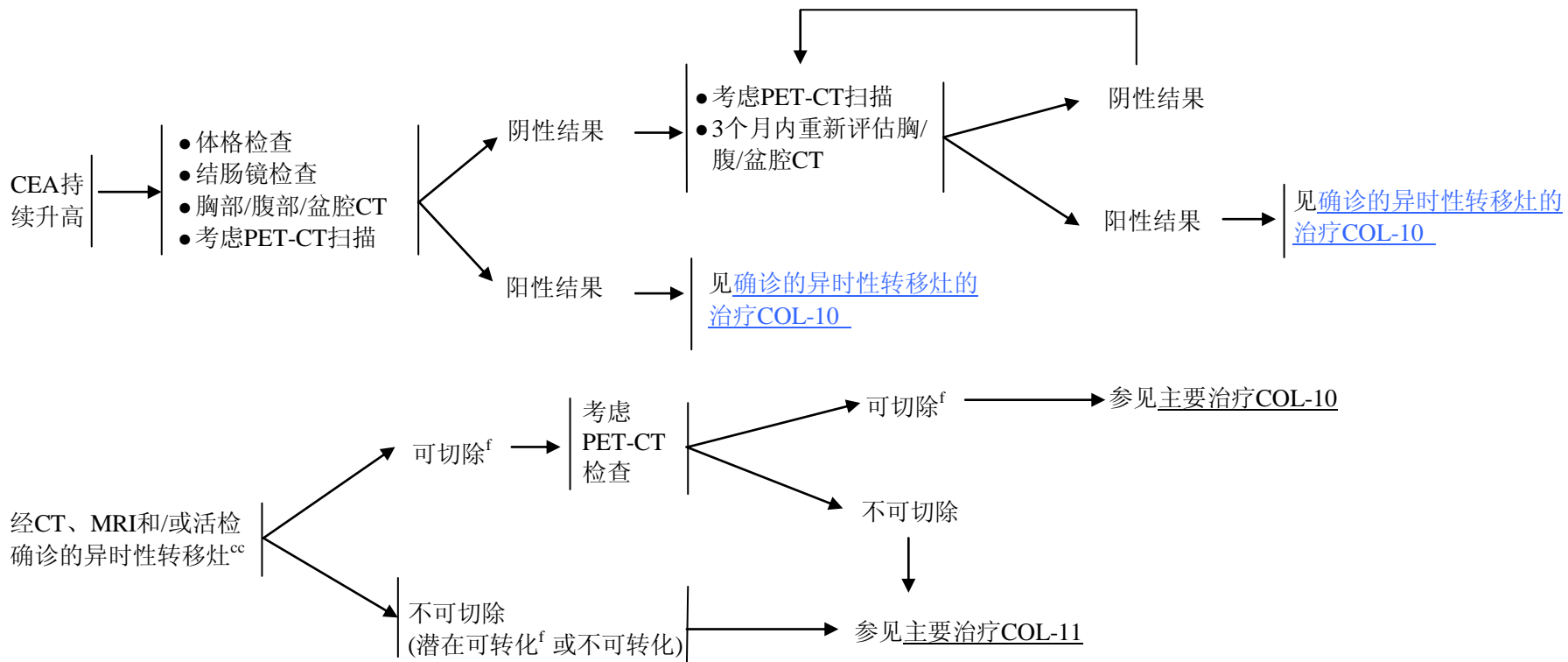
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-8

复发

诊断检查



f 见手术原则 (COL-B 3-2)

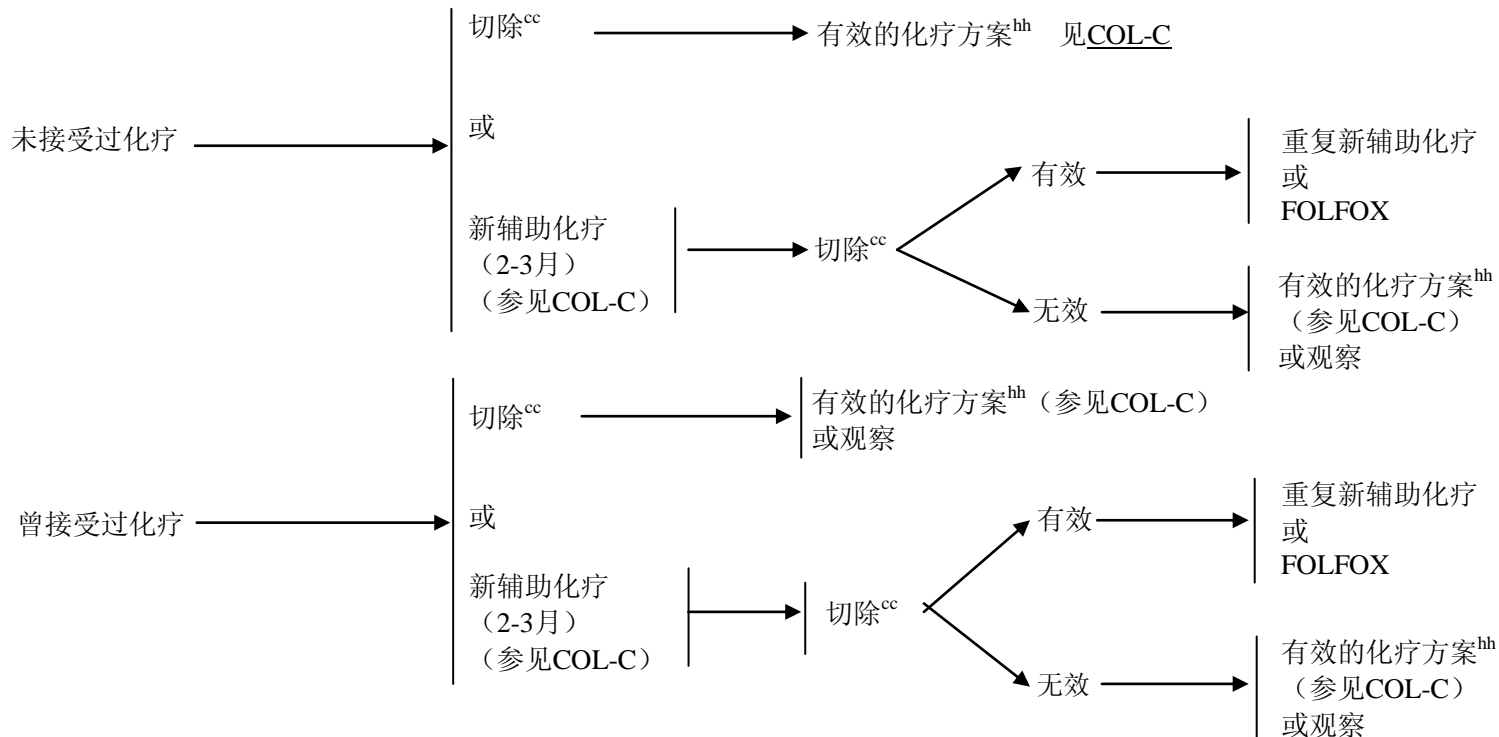
ff 检测肿瘤 KRAS 基因状态(如果 KRAS 未突变, 考虑检测 BRAF 基因状态)。见病理评估的原则 (COL-A 4-3) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

gg 患者必须接受包括外科专家在内的多学科会诊评估

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

可切除的异时性转移

主要治疗



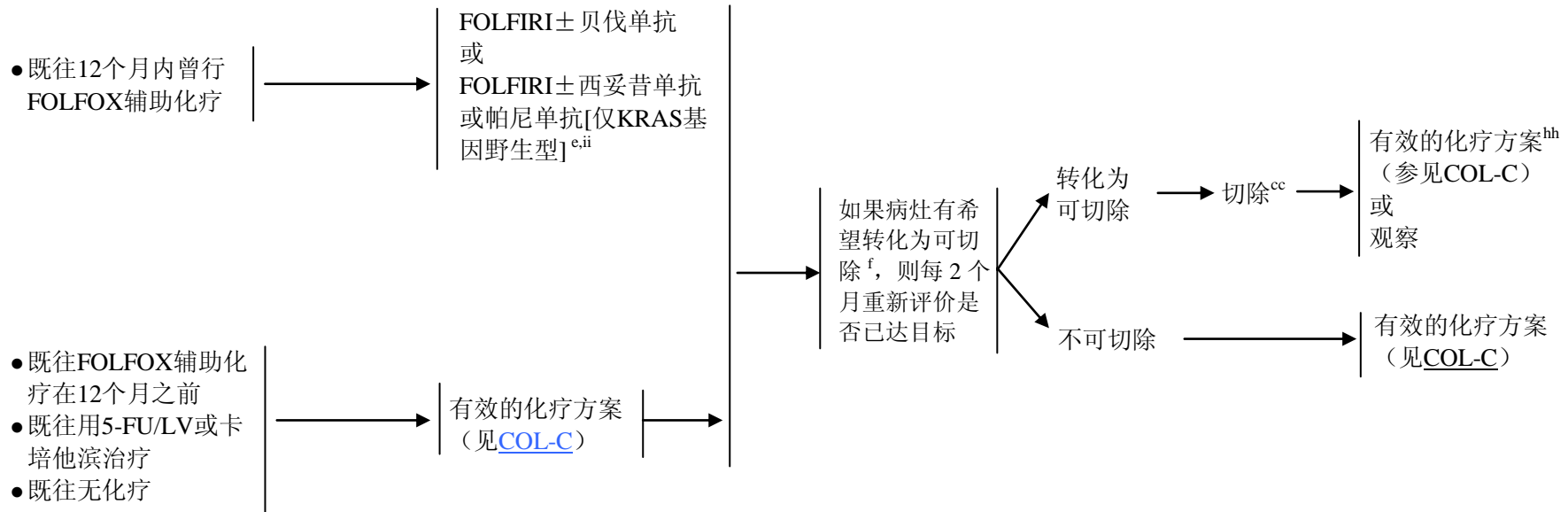
cc 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内，还可选用肝动脉灌注治疗±全身5-Fu/LV (2B) 化疗。

hh 围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

不可切除的  
异时性转移

主要治疗



e 见病理评估的原则 (COL-A 4-3) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

f 见外科治疗的原则 (COL-B 3-2)。

cc 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内，还可选用肝动脉灌注治疗 ± 全身 5-Fu/LV (2B) 化疗。

hh 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

ii 具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 病理评估的原则 (5-1)

## 内镜下切除的恶性息肉

- 恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层 (pT1)，pTis 不属于“恶性息肉”。
- 预后良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润，切缘阴性。目前尚无对切缘阳性的统一定义。有人把阳性切缘定义为：(1)肿瘤距切缘小于 1mm；(2)肿瘤距切缘小于 2mm；(3)电刀切缘可见癌细胞<sup>1-4</sup>。
- 预后不良的组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润，“切缘阳性”。切缘阳性的定义见上述。
- 结直肠恶性广基息肉能否通过内镜下切除获得成功治疗，目前尚有争议。文献似乎认为与带蒂恶性息肉相比，广基恶性息肉内镜下切除后，不良预后事件（如肿瘤残留，肿瘤复发，死亡，血道转移，但不包括淋巴结转移）的发生率更高。然而，认真分析数据会发现，息肉的外形本身并不是预后不良的一个很有意义的参数，那些细胞分化 1 或 2 级、切缘阴性、无脉管浸润的恶性广基息肉，能够通过内镜下切除获得成功治疗<sup>3-7</sup>。

## 适合切除的结肠癌

- 组织学证实的原发于结肠的恶性肿瘤。

## 病理分期

- 病理报告中应该包括：
  - 肿瘤分化程度
  - 肿瘤浸润深度，(T)
  - 检出淋巴结数目以及阳性淋巴结数目 (N)
  - 近端、远端及放射状切缘的情况<sup>8-9</sup> [见分期 \(ST-1\)](#)
  - 淋巴血管浸润<sup>10,11</sup>
  - 神经周围浸润<sup>12-14</sup>
  - 淋巴结外肿瘤种植 (ENTD)<sup>15-18</sup>

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[病理分期 \(续\) 见 COL-A 5-2](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[KRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-A  
5-1

## 病理评估的原则 (5-2)

## 病理分期 (续)

- 放射状 (环周) 切缘评估 - 浆膜表面 (腹膜) 并不构成外科切缘。对结肠癌而言, 环周 (放射状) 切缘表示膜外软组织中最靠近肿瘤最深浸润处的地方, 该切缘是在手术切除过程中在后腹膜组织中通过钝性或锐性分离而产生的。放射状切缘应该在所有无腹膜覆盖的结肠肠段来进行评估。环周切缘 (CRM) 可相当于无浆膜间皮细胞层覆盖之结肠的任何一部分, 此处意味着必须在腹膜后分离以便切除器官 (结肠)。在进行病理取材检查时, 要想在腹膜覆盖区域与非覆盖区域准确划界是相当困难的, 因此, 鼓励外科医生在手术标本上通过缝合或者夹子来标记无腹膜覆盖的区域。仅仅针对于完全腹膜内位的肠段, 肠系膜切缘才是有意义的环周切缘。<sup>10-11</sup>
- 神经周围浸润 (PNI) - PNI 的出现, 伴随着显著的预后不良。在多因素分析中发现, 不论是癌症特异性的还是总的无病生存率, PNI 均是一个独立的预后不良因素。对 II 期肠癌来说, 伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者, 5 年 DFS 分别为 29% 对 82% ( $p=0.0005$ )<sup>12-14</sup>。
- 淋巴结外肿瘤种植 (ENTD, Extra Nodal Tumor Deposits) - 指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节, 已经没有了残留淋巴结组织的证据, 但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节, 不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润, 或者, 比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存, 因此, 在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目。按第七版 AJCC 分期手册规约, ENTD 被分期为 pN1c。在 II 期结肠癌, 伴有 ENTD 者预后显著不良, 其 5 年 DFS 从 80% 降至 50-60% ( $p<0.01$ )。这种类似的不良预后结果页见于 III 期结肠癌。<sup>15-18</sup>

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[病理分期 \(续\) 见 COL-A 5-2](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[KRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-A  
5-2

## 病理评估的原则 (5-3)

## 淋巴结评估

- AJCC 和美国病理学家协会建议至少需检出 12 枚淋巴结才能准确判断为 II 期结直肠癌<sup>8,9,19</sup>。但是文献报道的最低要求常不统一，分别有大于 7 枚，大于 9 枚，大于 13 枚，大于 20 枚，大于 30 枚<sup>20-28</sup>。术后标本获检的淋巴结数目可因患者年龄、性别、肿瘤分级和肿瘤部位的不同而有差异<sup>21</sup>。对 II 期结肠癌 (pN0)，如果初始检查不能找到 12 枚淋巴结，推荐病理医生应该重新解剖标本，重新送检更多的疑似淋巴结的组织。如果最终还是找不够 12 枚淋巴结，应在报告上加注评论，表明已经尽力解剖淋巴结。病理医生应尽可能多送检淋巴结。已有证据表明，转移阴性的淋巴结数目是 III B 期和 III C 期结肠癌的独立预后因素<sup>29</sup>。

## 前哨淋巴结和由免疫组化 (IHC) 检出的微转移

- 前哨淋巴结检出后可以更详细的组织学和/或免疫组化检查以明确是否存在转移癌。有文献报道对其进行连续切片 HE 染色和/或 IHC 染色检测 CK 阳性的细胞<sup>30-34</sup>。尽管目前的研究结果令人鼓舞，但“多大的细胞负荷才构成临床上真正的转移”，目前仍无统一意见。若把孤立的肿瘤细胞定义为微转移，则易与真正的微转移（肿瘤细胞团 $\geq 0.2\text{ mm} \sim \leq 2\text{ mm}$ ）相混淆。仅用 IHC 检出单个肿瘤细胞的临床意义还是有争议的。有些研究认为这就是微转移，而指南的“共识”建议把这些归为孤立的肿瘤细胞 (ITC) 而不是微转移<sup>21-25</sup>。尽管第七版 AJCC 癌症分期手册<sup>35</sup>将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞 (ITC)，为 pN0 而非转移性癌，但有学者对此提出挑战；一些学者认为大小不该影响转移性癌的诊断，他们认为那些具有生长证据（例如腺体样分化、淋巴窦扩张或者间质反应）的肿瘤灶，不论大小如何，皆应诊断为淋巴结转移<sup>36</sup>。
- 有些研究指出，HE 染色确诊的 II 期 (N0) 结肠癌中，若 IHC 发现淋巴结中有 CK 阳性的细胞则预后较差。但也有其他研究观察不到此差异。在这些研究中，ITC 被归入微转移范畴<sup>38-42</sup>。
- 目前应用前哨淋巴结以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎<sup>30-34,38-42</sup>。

[恶性息肉、适合切除的结肠癌和病理分期见 COL-A 5-1](#)

[病理分期见 COL-A 5-1](#)

[KRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-A  
5-3

## 病理评估的原则（5-4）

**KRAS 突变检测**

- 编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变检测可预测肿瘤对针对 EGFR 的靶向治疗抗体无反应。<sup>43,44</sup>
- 12 和 13 密码子突变的检测应在经临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。具体方法不限（基因测序、杂交等均可）。
- 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。所取组织可以是原发结直肠癌组织和/或转移灶。有文献报道两种标本的 KRAS 突变情况相似。<sup>45</sup>

**BRAF 突变检测**

- 具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。<sup>46,47</sup>
- BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。该检测只应在经过临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[病理分期见 COL-A 5-1](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-A  
5-4

## 病理评估的原则 (5-5)

## 参考文献

- <sup>1</sup>Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- <sup>2</sup>Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- <sup>3</sup>Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- <sup>4</sup>Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- <sup>5</sup>Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology aid prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25:437-444.
- <sup>6</sup>Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328-336.
- <sup>7</sup>Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916
- <sup>8</sup>Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- <sup>9</sup>Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- <sup>10</sup>Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- <sup>11</sup>Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
- <sup>12</sup>Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- <sup>13</sup>Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- <sup>14</sup>Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- <sup>15</sup>Goldstein NS and Turner JR. Percolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2228-2238.
- <sup>16</sup>Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- <sup>17</sup>Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54.
- <sup>18</sup>Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855
- <sup>19</sup>Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for pN0. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- <sup>20</sup>Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- <sup>21</sup>Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- <sup>22</sup>Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.
- <sup>23</sup>Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanta MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- <sup>24</sup>Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- <sup>25</sup>Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- <sup>26</sup>Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10: 213-218.
- <sup>27</sup>Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- <sup>28</sup>Scott KWM, and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- <sup>29</sup>Johnson PM, Porter GA, Riccardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3570-3575
- <sup>30</sup>Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:673-679.
- <sup>31</sup>Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004; 31:374-81.
- <sup>32</sup>Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:322-330.
- <sup>33</sup>Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-1763.
- <sup>34</sup>Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004; 240:624-630.
- <sup>35</sup>*AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010
- <sup>36</sup>Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- <sup>37</sup>Hermanek P, Huller RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668-2673
- <sup>38</sup>Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232-4241.
- <sup>39</sup>Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304.
- <sup>40</sup>Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002; 8: 759-767.
- <sup>41</sup>Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-49.
- <sup>42</sup>Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
- <sup>43</sup>Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
- <sup>44</sup>Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 1626-1634.
- <sup>45</sup>Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- <sup>46</sup>Di Nicolantonio F, Marini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705-5712.
- <sup>47</sup>Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl;abstr 3506).

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-A  
5-5

## 外科治疗的原则 (3-1)

## 结肠切除术

- 淋巴结清扫术
  - 标示供养血管根部的淋巴结并送病理学检查。
  - 如果怀疑清扫范围以外的淋巴结有转移应该活检或摘除。
  - 遗留阳性淋巴结视为不完全 (R2) 切除。
  - 至少应该送检12个淋巴结才能进行准确的N分期。
- 必须满足以下标准才考虑腹腔镜辅助下的结肠切除术<sup>2</sup>:
  - 手术医师对腹腔镜辅助下的结肠切除术有经验<sup>3,4</sup>。
  - 肿瘤不位于直肠, 且无严重影响手术的腹腔粘连。
  - 非局部晚期肿瘤。
  - 不适用于肿瘤引起的急性肠梗阻或穿孔。
  - 需要进行全腹部探查<sup>5</sup>。
  - 考虑术前标记小病灶。
- 对具有HNPCC家族史患者的处理:
  - 对于有明显的结肠癌家族史或年轻患者 (<50岁) 考虑行更广泛的结肠切除术。见[NCCN结直肠癌筛查指南](#)
- 完全切除才可被认为是治愈性的。

[转移瘤可切除和局部治疗的标准见COL-B 3-2](#)

[脚注见COL-B 3-3](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 外科治疗的原则 (3-2)

## 转移瘤可切除和手术中局部治疗的标准

**肝转移**

- 肝切除是结直肠癌可切除肝转移瘤的一种治疗方法<sup>6</sup>。
- 完整切除必须考虑到肿瘤范围和解剖学上的可行性，剩余肝脏必须能维持足够功能<sup>7</sup>。
- 原发灶必须能根治性切除 (R0)。无肝外不可切除病灶<sup>8-11</sup>。不推荐减瘤手术方案<sup>7</sup> (非R0切除)。
- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据两者切除的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同可同期切除或分期切除。<sup>12</sup>
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不能切除时，可考虑术前门静脉栓塞<sup>13</sup>或分期肝切除<sup>14</sup>等方法。
- 消融技术可单独应用或与切除相结合。所有病变的原始部位均需要行消融或手术。
- 有些机构对化疗耐药或难治性的大范围肝脏转移又无明显肝外转移的部分患者采用经肝动脉导向的栓塞治疗。(3级证据)
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。
- 某些经过筛选的患者可以考虑多次切除<sup>15</sup>。

**肺转移**

- 完整切除必须考虑到肿瘤范围和解剖部位，肺切除后必须能维持足够功能<sup>16-19</sup>。
- 原发灶必须能根治性切除 (R0)。
- 有肺外可切除病灶并不妨碍肺转移瘤的切除<sup>20-23</sup>。
- 某些患者可考虑多次切除<sup>24</sup>。
- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分次切除。
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。

**转化为可切除病灶的评估**

- 转移灶不可切除而行术前化疗的患者，化疗2个月及以后每2个月应重新评估。<sup>25-28</sup>
- 分布局限的病灶更易转化为可切除。
- 评价是否已转化为可切除时，所有已知病灶必须可切除。<sup>29</sup>
- 有可能转化的患者术前化疗应选用高反应率的方案。<sup>30</sup>

[脚注见COL-B 3-3](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-B  
3-2

## 外科治疗的原则 (3-3)

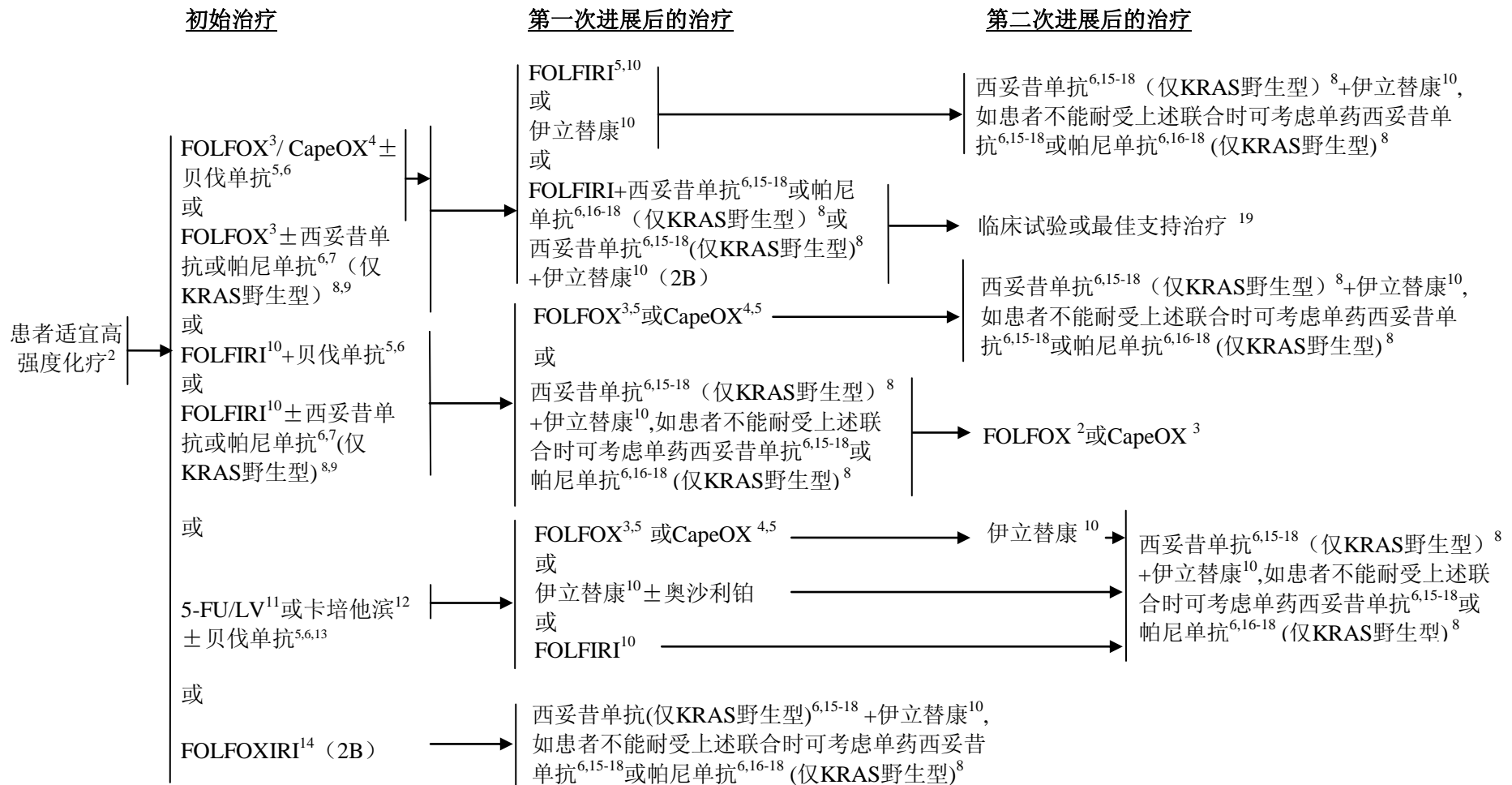
## 参考文献

- <sup>1</sup>LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- <sup>2</sup>The Clinical Outcomes of Surgical therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059.
- <sup>3</sup>Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
- <sup>4</sup>Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995:51-56.
- <sup>5</sup>Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994:208-213.
- <sup>6</sup>Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825; discussion 825-7
- <sup>7</sup>Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1261-8.
- <sup>8</sup>Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- <sup>9</sup>Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. *Int Surg* 1987;72:70-72.
- <sup>10</sup>Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318; discussion 318-321.
- <sup>11</sup>Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):759-66.
- <sup>12</sup>Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3481-91.
- <sup>13</sup>Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):451-5.
- <sup>14</sup>Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Jul; 16(3): 525-36, viii.
- <sup>15</sup>Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- <sup>16</sup>McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
- <sup>17</sup>Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-218; discussion 218-219.
- <sup>18</sup>Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-383.
- <sup>19</sup>Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- <sup>20</sup>Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:906-912.
- <sup>21</sup>Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- <sup>22</sup>Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- <sup>23</sup>Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:875-879.
- <sup>24</sup>Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
- <sup>25</sup>Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
- <sup>26</sup>Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292.
- <sup>27</sup>Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72.
- <sup>28</sup>Pawlik TM, Olinio K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
- <sup>29</sup>Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
- <sup>30</sup>Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1284-92.

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

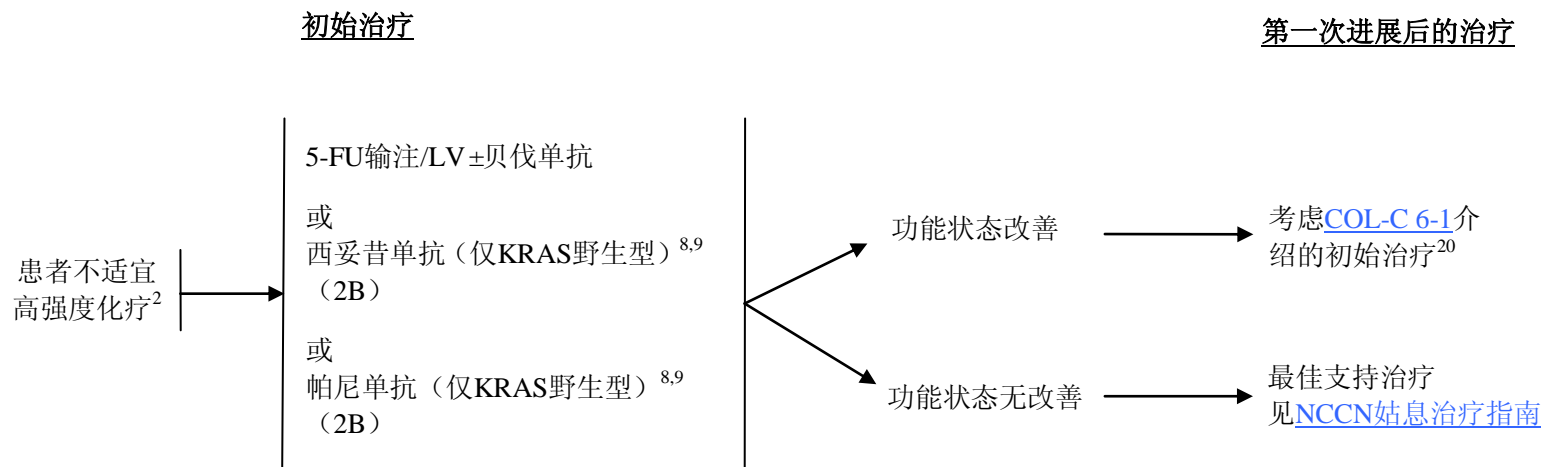
治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (6-1)



额外的治疗方法见COL-C 6-2

脚注见COL-C 6-3

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (6-2)

[脚注见COL-C 6-3](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-C  
6-2

## 晚期或转移性结肠癌的化疗（6-3）

- 1 化疗的参考文献见化疗方案及参考文献（COL-C 6-4页）。
- 2 治疗中不应该使用PET-CT来监测疗效，推荐使用增强CT或MRI。
- 3 若FOLFOX或CapeOX治疗3个月后或如果出现严重的神经毒性（>3度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400. 目前仍没有足够证据来支持常规使用Ca/Mg注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。
- 4 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自欧洲，其标准方案为卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连服14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大（其他氟嘧啶类药物亦如此），因而需降低卡培他滨的剂量。降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。对于体力状态评分良好的患者，推荐卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，在第一周期密切监测毒性反应，如有指征可调整剂量。
- 5 尚无前瞻性的证据支持用含贝伐单抗的方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐单抗作为二线治疗，此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐单抗，则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐单抗二线治疗。65岁以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。
- 6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (6): 563-572..
- 7 如果初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或者随后的治疗中均不应再使用西妥昔单抗或者帕尼单抗。
- 8 见病理评估的原则（COL-A 4-3）— KRAS和BRAF突变检测。
- 9 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论V600E的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗EGFR单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。
- 10 使用伊立替康应慎重，对Gilbert病或血清胆红素升高的患者应减少剂量。目前已可进行UGT1A1的商业化检测，但尚无在临床应用的指南。
- 11 首选静脉输注5-FU。
- 12 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。
- 13 对于不能耐受奥沙利铂或伊立替康的患者，这是一个治疗选择。
- 14 尚无有效数据支持FOLFOXIRI方案联合生物靶向制剂。
- 15 西妥昔单抗适用于与含伊立替康的方案联用，若患者不能耐受伊立替康则可使用西妥昔单抗单药治疗。
- 16 尚未证实EGFR检测具有疗效预测价值，因此不常规推荐EGFR检测。不能以EGFR的检测结果来采用或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。
- 17 目前尚无资料，亦无令人信服的理论基础，来支持西妥昔单抗治疗失败后应用帕尼单抗，或帕尼单抗治疗失败后应用西妥昔单抗。因此，这两种药物一种治疗失败后不建议用另外一种。
- 18 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在V600E突变时，一线治疗进展后使用抗EGFR单抗治疗是无效的。
- 19 尚未证实卡培他滨、丝裂霉素或吉西他滨单药或联合方案在此种情况下有效。
- 20 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 晚期或转移性结肠癌的化疗（6-4）

## 化疗方案

**FOLFOX****mFOLFOX6**

奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，第1天，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>

每2周重复<sup>1</sup>

**CapeOX**<sup>1,2</sup>

奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>，第1天

卡培他滨850~1,000<sup>‡</sup> mg/m<sup>2</sup>，每日2次，持续14天

每3周重复

关于醛氢叶酸短缺的  
重要申明请参见[MS-6](#)

**FOLFIRI**<sup>3</sup>

伊立替康180 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1天

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>与伊立替康同时输注，第1天

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，第1天，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>

每2周重复

**贝伐单抗+含5-FU的方案**：<sup>4-6</sup>

贝伐单抗5 mg/kg静脉输注，每2周重复 +

5-FU+LV

或FOLFOX<sup>7</sup>

或FOLFIRI

贝伐单抗7.5 mg/kg静脉输注，每3周重复+ CapeOX<sup>2</sup>

贝伐单抗安全的输注速率应该是0.5mg/kg/分钟

（5mg/kg的剂量输注10分钟，7.5mg/kg的剂量输注15分钟）

\*左旋LV 200 mg/m<sup>2</sup>等效于LV 400 mg/m<sup>2</sup>。

<sup>†</sup> NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1,200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

<sup>‡</sup> 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连续14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

其他化疗方案见 [COL-C 6-5](#)

脚注见 [COL-C 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-C  
6-4

## 晚期或转移性结肠癌的化疗（6-5）

## 化疗方案

**卡培他滨<sup>8</sup>**

2,000~2,500 mg/m<sup>2</sup>/天，分两次口服，第1~14天，随后休息7天  
每3周重复

**静脉推注或输注5-FU/LV****Roswell-Park方案<sup>9</sup>**

LV 500 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1、8、15、22、29、36天  
5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注，第1、8、15、22、29、36天  
每8周重复

**简化的双周5-FU输注/LV方案（sLV5FU2）<sup>3</sup>**

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2小时，第1天  
随后5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>  
每2周重复

**每周方案**

LV 20 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注  
每周重复<sup>10</sup>  
LV 500 mg/m<sup>2</sup>，5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>24小时输注，每周重复<sup>11</sup>

**IROX<sup>12</sup>**

奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，  
然后伊立替康200 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，  
每3周重复

**关于醛氢叶酸短缺的  
重要申明请参见MS-6**

\*左旋LV 200 mg/m<sup>2</sup>等效于LV 400 mg/m<sup>2</sup>。

<sup>†</sup>NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1,200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

**FOLFOXIRI<sup>13</sup>**

伊立替康165 mg/m<sup>2</sup>，奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>，LV 400\*mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1天  
5-Fu 3200 mg/m<sup>2</sup>48小时持续灌注，第1天开始  
每2周重复

**伊立替康**

伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1、8天  
每3周重复<sup>14,15</sup>

伊立替康300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1天  
每3周重复

**西妥昔单抗(仅KRAS野生型)±伊立替康<sup>16</sup>**

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup>输注，然后每周250 mg/m<sup>2</sup>  
或  
西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>17</sup>

±

伊立替康 300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每3周重复

或

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每2周重复

或

伊立替康 125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1、8天，每3周重复

**西妥昔单抗(仅KRAS野生型)<sup>17</sup>**

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup>输注，然后250 mg/m<sup>2</sup>，每周1次

**帕尼单抗(仅KRAS野生型)<sup>18</sup>**

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

脚注见 COL-C 6-6

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-C  
6-5

## 晚期或转移性结肠癌的化疗（6-6）

## 化疗参考文献

- <sup>1</sup> Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
- <sup>2</sup> 欧洲研究表明，使用高剂量的CapeOX方案疗效相当，但欧洲患者对卡培他滨的耐受性较美洲患者好，化疗毒性较轻。
- <sup>3</sup> Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- <sup>4</sup> Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3706-3712.
- <sup>5</sup> Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3502-3508.
- <sup>6</sup> Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695.
- <sup>7</sup> Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- <sup>8</sup> VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19: 4097-4106.
- <sup>9</sup> Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-1887.
- <sup>10</sup> Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(8):2274-2279.
- <sup>11</sup> Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041 -1047
- <sup>12</sup> Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO ,et al. Oxaliplatin Plus Irinotecan Compared With Irinotecan Alone as Second-Line Treatment After Single-Agent Fluoropyrimidine Therapy for Metastatic Colorectal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2008.17.1249
- <sup>13</sup> Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
- <sup>14</sup> Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998; 352:1413-1418.
- <sup>15</sup> Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(5): 807-814.
- <sup>16</sup> Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
- <sup>17</sup> Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237
- <sup>18</sup> Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658 -1664

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

II 期结肠癌的风险评估原则<sup>1, 2, 3</sup>

- 询问患者想了解多少关于预后的信息。
- 患者/医生讨论治疗的潜在利弊。这包括讨论支持治疗的直接证据、从间接证据推断的临床受益、治疗相关的并发症、高危预后因素和患者意愿。
- 当决定是否进行辅助治疗时，以下因素需考虑在内：
  - 检出的淋巴结数目
  - 不良预后因素（如，T4、穿孔、肿瘤周围淋巴管/血管浸润，组织学分化差）
  - 评估其他伴发病和预期寿命
- 辅助化疗的获益对于改善生存而言不超过 5%。
- 如果考虑仅用氟尿嘧啶类单药治疗，推荐行 MMR 检测。见 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。具有 MSI-H（高度微卫星不稳定）的 II 期患者可能预后比较好，不会从 5-FU 的辅助化疗中获益<sup>4</sup>。

1 Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004; 16(22): 3408-3419.

2 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 evidencebased care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004; 16(22): 3395-3407.

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(10): 1797-1806.

4 Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon Cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. J Clin Oncol 2008;26(May 20 suppl);abstr 4008)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-D

## 辅助治疗原则（2-1）

- 在III期患者中,卡培他滨与5-FU推注/LV的疗效相当<sup>1</sup>。这是从现有资料中得出的推论。
- 在III期患者中FOLFOX疗效优于氟尿嘧啶类单药<sup>2,3</sup>。FOLFOX应用于高危或中危II期也是合理的,但不适用于预后良好或低危的II期患者。FLOX是FOLFOX的一个替代方案<sup>4</sup>。
- 5-FU推注/LV/伊立替康不应用于辅助治疗<sup>5</sup>。尚无证据显示5-FU输注/LV/伊立替康（FOLFIRI）的疗效优于5-FU/LV<sup>6,7</sup>。卡培他滨的联合方案资料尚不成熟。
- 贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗或伊立替康不应该用于II期或III期患者的辅助化疗,除非是临床试验。

[辅助治疗的其他原则-化疗方案和参考文献见 COL-E 2-2](#)

- 1 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-704.
- 2 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.
- 3 deGramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. J Clin Oncol 2007; 25:18S (June20 suppl). Abstract 4007.
- 4 Kuebler JR, 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 Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol 2004;23:Abstract 3500.
- 6 Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA in stage III colon cancer patients (PETACC3). J Clin Oncol 2005;23:No 16S(june 1 suppl). Abstract 8.
- 7 Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 versus LV5FU2 alone in high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncol 2009; 20: 674-80. Epub 2009 Jan 29

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-E  
2-1

## 辅助治疗的原则 (2-2)

**mFOLFOX6**

奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天  
 LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天  
 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，第1天，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2持续静脉输注  
 （总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>  
 每2周重复<sup>1</sup>

**FLOX<sup>2</sup>**

5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>静脉推注+ LV 500 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每周1次×6周  
 每8周重复×3周期，  
 奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1、3、5周各1次  
 每8周重复×3周期

**卡培他滨<sup>3</sup>**

卡培他滨1,250 mg/m<sup>2</sup>每日2次口服，第1~14天  
 每3周重复，共24周

关于醛氢叶酸短缺的重  
要申明请参见 [MS-6](#)

\*左旋LV 200 mg/m<sup>2</sup>等效于LV 400 mg/m<sup>2</sup>。

<sup>†</sup>NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1,200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

**CapeOX<sup>4</sup>**

奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注2小时，第1天  
 卡培他滨1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，第1-14天  
 每3周重复，共24周

**5-FU/LV**

• **LV 500 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，每周1次×6周**  
 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注，每周1次×6周  
 每8周重复，共4个周期<sup>5</sup>

• **简化的双周5-FU输注/LV方案 (sLV5FU2)<sup>6</sup>**

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2小时，第1天  
 随后5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
 （总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>

- 1 Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12
- 2 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.
- 3 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(26): 2696-2704.
- 4 Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Haller DH, et al. *European Journal of Cancer Supplements* 2009;7(3):5 (abstr 5LBA).
- 5 Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.
- 6 Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7..

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-E  
2-2

## 放射治疗的原则

- 放射野应包括肿瘤床，由术前放射影像检查和/或术中标记确定。
- 放射剂量为：
  - 45~50 Gy，分25~28次照射
  - 对于肿瘤接近切缘或切缘阳性者考虑加量放疗
  - 小肠的照射剂量应限制在45 Gy之内。
  - 以5-FU为基础的化疗应与放疗同步。
- 无转移的T4病灶应常规使用适型外照射放疗，而调强放疗（IMRT）只应用于特定的临床情形。
- 对于T4或复发性肿瘤，如有可能应考虑术中放疗（IORT）作为额外的加量放疗。对这些患者进行术前5-FU为基础的同期放化疗有助于提高肿瘤的手术切除率。如果不能进行IORT，可以考虑在辅助化疗之前给予有限射野10- 20Gy的外照射放疗。
- 有些机构对化疗耐药或难治性的大范围肝转移又无明显肝外转移的部分患者采用钇<sup>90</sup>微球动脉栓塞疗法。（3，类推荐）
- 肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考3D适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）。（3类推荐）

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-F

## 随诊的原则

## 结直肠癌长期随访 (2-1)

## 结直肠癌随诊:

- 病史体检, 每 3~6 个月 1 次, 共 2 年, 然后每 6 个月 1 次, 总共 5 年。
- 监测 CEA, 每 3~6 个月 1 次, 共 2 年, 然后每 6 个月 1 次, 总共 5 年。
- 3 年内每年 1 次腹、盆腔 CT 检查。
- 术后 1 年内行肠镜检查, 以后根据需要进行。

癌症筛查建议:<sup>1</sup>

- 乳腺癌
  - 鼓励定期自我乳腺检查。
  - 20-40 岁女性每 1-3 年进行临床乳腺检查。
  - 40 岁开始每年临床乳腺检查+乳腺照片。
  - 高危女性 (患乳腺癌几率>20%) 每年行乳腺 MRI 及乳腺照片检查。
  - 见 [NCCN 乳腺癌筛查诊断指南](#)。
- 宫颈癌
  - 30 岁以下每年 1 次常规宫颈刮片检查, 每 2 年 1 次液基细胞学检查。
  - 30 岁以上若已有连续 3 次宫颈细胞学阴性, 改为每 2-3 年筛查 1 次。
  - 30 岁以上女性可选择宫颈细胞学检查同时行人乳头瘤病毒 (HPV) DNA 检查。
  - 若宫颈细胞学及 HPV DNA 检查阴性, 改为每 3 年筛查 1 次。
  - HPV 感染者进行医学咨询。
  - 70 岁以上女性若过去 10 年检查无异常, 且连续 3 次检查正常, 可停止筛查。
  - 行全子宫切除的女性不须行宫颈癌筛查。
  - 见 NCCN 宫颈癌筛查指南。
- 前列腺癌
  - 50 岁开始每年 1 次前列腺特异抗原 (PSA) 检查及直肠指检 (DRE)。
  - 高危男性 (非洲裔美国人及前列腺癌家族史者): 40 岁开始每年 1 次前列腺特异抗原 (PSA) 检查及直肠指检 (DRE)。
  - 见 NCCN 前列腺癌早诊指南。
- 慢性腹泻或失禁
  - 考虑止泻药、硬化大便药、调节饮食及成人尿布。
  - 奥沙利铂相关神经病变
    - 若有持续疼痛, 考虑给予镇痛药或建议疼痛专科就诊。

疾病及治疗的远期后遗症处理:<sup>2-6</sup>

<sup>1</sup> American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer, [http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED\\_2\\_3X\\_ACS\\_Cancer\\_Detection\\_Guidelines\\_46.asp](http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_46.asp), Accessed Sep. 21, 2008

<sup>2</sup> Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110: 2075-82.

<sup>3</sup> Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995; 38:361-9.

<sup>4</sup> Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003;18:987-94.

<sup>5</sup> DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. Eu J Cancer Care 2006;15) 244-51.

<sup>6</sup> McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. Br J Cancer 2004;90:2278-87.

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 随诊的原则

### 结直肠癌长期随访（3-2）

#### 免疫接种：<sup>7</sup>

- 每年接种三价灭活流感疫苗。
- 必要时重复肺炎球菌免疫接种。

#### 常规体检和筛查：

- 监测胆固醇、血压和血糖。
- 必要时检查骨质密度。
- 常规口腔检查。
- 防止暴晒。
- 必要时抑郁症筛查。

#### 健康生活习惯建议：<sup>5-8</sup>

- 保持良好体重。
- 日常体育运动的咨询。（建议：每周 5 次以上，每次 30 分钟以上中等到剧烈的体育运动。）
- 酒精摄入的咨询。
- 吸烟咨询，建议戒烟。
- 健康饮食咨询，强调植物性食物。

#### 长期生存患者的建议和转诊至社区医生：<sup>9</sup>

（假定初级保健医生具有癌症随访的义务）

- 病历详细记录患者所有的治疗，包括手术、放疗、化疗。
- 详细记录患者可能出现的临床表现，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗的远期后遗症。
- 随诊方案的建议。
- 记录需要转诊的时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

<sup>7</sup> Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. *Ann Intern Med.* 2007;147:725-9

<sup>8</sup> Dignam JL, Polite BN, Yothers G, et al. Body Mass Index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-54.

<sup>9</sup> Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition.* Washington, D.C.:The National Academies Press;2006

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

分期

表 1. T、N、M 的定义

原发肿瘤 (T)

- Tx 原发肿瘤无法评价
- T0 无原发肿瘤证据
- Tis 原位癌：局限于上皮内或侵犯黏膜固有层<sup>a</sup>
- T1 肿瘤侵犯黏膜下层
- T2 肿瘤侵犯固有肌层
- T3 肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层，或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织
- T4a 肿瘤穿透腹膜脏层<sup>b</sup>
- T4b 肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构<sup>b,c</sup>

区域淋巴结 (N)

- Nx 区域淋巴结无法评价
- N0 无区域淋巴结转移
- N1 有 1-3 枚区域淋巴结转移
  - N1a 有 1 枚区域淋巴结转移
  - N1b 有 2-3 枚区域淋巴结转移
  - N1c 浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠/直肠周围组织内有肿瘤种植 (TD, tumor deposit)，无区域淋巴结转移
- N2 有 4 枚以上区域淋巴结转移
  - N2a 4-6 枚区域淋巴结转移
  - N2b 7 枚及更多区域淋巴结转移

远处转移 (M)

- Mx 远处转移无法评价
- M0 无远处转移
- M1 有远处转移
  - M1a 远处转移局限于单个器官或部位 (如肝,肺,卵巢,非区域淋巴结)
  - M1b 远处转移分布于一个以上的器官/部位或腹膜转移

表 2. 解剖分期/预后组别

期别	T	N	M	Dukes <sup>*</sup>	MAC <sup>*</sup>
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
	T3	N0	M0	B	B2
II A	T4a	N0	M0	B	B2
II B	T4b	N0	M0	B	B3
III A	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
III B	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
III C	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
	任何 T	任何 N	M0	C	C3
IV A	任何 T	任何 N	M1a	—	-
IV B	任何 T	任何 N	M1b	-	-

<sup>注</sup> cTNM 是临床分期，pTNM 是病理分期；前缀 y 用于接受新辅助治疗后的肿瘤分期 (如 ypTNM)，病理学完全缓解的患者分期为 ypT0N0cM0，可能类似于 0 期或 1 期。前缀 r 用于经治疗获得一段无瘤间期后复发的患者 (rTNM)。

<sup>\*</sup> Dukes B 期包括预后较好 (T3N0M0) 和预后较差 (T4N0M0) 两类患者，Dukes C 期也同样 (任何 TN1M0 和任何 TN2M0)。MAC 是改良 Astler-Coller 分期。

<sup>a</sup> Tis 包括肿瘤细胞局限于腺体基底膜 (上皮内) 或黏膜固有层 (黏膜内)，未穿过黏膜肌层到达黏膜下层。

<sup>b</sup> T4 的直接侵犯包括穿透浆膜侵犯其他肠段，并得到镜下诊断的证实 (如盲肠癌侵犯乙状结肠)，或者，位于腹膜后或腹膜下肠管的肿瘤，突破肠壁固有基层后直接侵犯其他的脏器或结构，例如降结肠后壁的肿瘤侵犯左肾或侧腹壁，或者中下段直肠癌侵犯前列腺、精囊腺、宫颈或阴道。

<sup>c</sup> 肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT4b。但是，若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期可能为 pT1-4a，取决于肠壁浸润的解剖深度。V 和 L 亚分期用于表明是否存在血管和淋巴管浸润，而 PN 则用以表示神经浸润 (可以是部位特异性的)。

该分期系统的使用得到了位于美国伊利诺斯州芝加哥的美国癌症联合会 (AJCC) 的授权许可，其原始信息和主要内容来源于由 Springer Science and Business Media LLC (SBM) 出版社出版的《AJCC 癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual) (2010 年第七版)。欲了解更多信息请登陆其网站 [www.springer.com](http://www.springer.com)。对该材料任何的引用和转述均须将其原始出处归于 AJCC 名下。如果未从代表 AJCC 立场的 SpringerSBM 出版社处获得正式的书面授权许可，本指南中采用的该分期系统不得用于其他用途或继续传播。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 讨论

### NCCN 证据和共识的分类：

- 1 类：**推荐基于高水平证据（如随机对照试验），NCCN 已达成统一的共识。
- 2A 类：**推荐基于稍低水平证据，NCCN 有统一的共识。
- 2B 类：**推荐基于稍低水平证据，NCCN 无统一的共识（但没有较大分歧）。
- 3 类：**推荐基于任何级别证据，但 NCCN 有较大分歧。

注：如非标明，所有共识级别均为2A类。

## 概述

在美国，结直肠癌发病率占所有癌症的第四位，而死亡率为第二位。2010年估计全美有102,900例结肠癌和约39,670例直肠癌的新发病例，而同年估计将有51,370例患者死于结肠癌和直肠癌<sup>1</sup>。尽管如此，过去30年来结肠癌的死亡率还是呈轻度下降，原因可能是通过筛查的普及提高了早诊率以及治疗手段的进步。

本文稿总结了NCCN临床实践指南中关于结肠癌的处理。本指南以患者到初诊的医师或胃肠病专家处就医时的临床表现开篇，然后依次阐述了诊断、病理分期、外科治疗、辅助治疗、转移复发的处理以及患者治疗后的监测。当参考这些指南时，临床医师务必清楚如下几点：首先，这些临床指南的应用离不开TNM分期系统（原发肿瘤/淋巴结/远处转移）（见表1）<sup>2</sup>。其次，除非文中另有说明，指南中所有的推荐均为2A类（详见“证据和共识的分类”）。专家组一致同意，应该优先考虑将患者纳入到超出标

准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗，这一点尤其适用于那些正在接受多学科综合治疗的晚期以及局部进展期结直肠癌患者。

## 风险评估

在美国，大约三分之一（1/3）的结肠癌伴有家族聚集性<sup>3</sup>，新诊断的腺瘤<sup>4</sup>或者浸润性癌患者<sup>5</sup>，其一级亲属患结直肠癌的风险增加。结直肠癌的遗传易感性包括一些研究较清楚的遗传性综合征，例如Lynch综合征（又称之为遗传性非息肉病性结直肠癌，HNPCC）<sup>6,7</sup>和家族性息肉病（FAP）<sup>8</sup>。因此，所有结肠癌患者均应根据“NCCN 结直肠癌筛查临床指南”中的规约进行家族史的询问<sup>9</sup>。

## 分期

美国癌症联合会（AJCC）发布的第七版《AJCC 癌症分期手册》<sup>2,10</sup>，对结肠癌的分期作了几点修改。分析结肠癌和直肠癌数据库后也有相似地发现，因此，这两种癌症使用同样的分期系统<sup>11</sup>。

在之前的第六版AJCC分期系统中，II期结肠癌定义为：侵犯肠壁全层未伴有淋巴结转移（如，N0分期）。II期结肠癌根据肿瘤是T3或者T4分为细分为IIA（T3肿瘤）和IIB（T4肿瘤）。而现在II期结肠癌分为IIA（肿瘤穿出外肌层到结直肠周组织），和IIB（T4a肿瘤直接浸润穿透脏层腹膜）和IIB（T4b肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官）<sup>2</sup>。

新分期中的其他改变是关于肿瘤卫星结节。目前这种病灶被定义为特殊地位的预后因素“肿瘤结节”（tumor deposits），包括质地和数目的描述，虽然预后因素目前在分期中尚未有要求。此外，卫星结节日前包括在新的N1c分类的定义中（详见下述）<sup>2</sup>。

这些分期的改变得到了流行病学随访和最终结果数据库(SEER) 1992-2004年中109953例侵袭性结肠癌患者的数据支持<sup>12</sup>。比如, 淋巴结阴性的浸润至脏层腹膜的T4患者其5年生存率(如年龄发病率相关的5年生存率)(79.6%)高于侵犯或者粘连至其他器官的T4患者(58.4%)<sup>12</sup>。

基于上述的分析, III期之前为IIIA(T1-2, N1, M0)、IIIB(T3-4, N1, M0)和IIIC(任何T, N2, M0), 而目前则修改得更加准确的反应了复杂的肿瘤浸润深度和淋巴结转移个数的关系。比如, 由于虽然有淋巴结转移但是肿瘤浸润没有超过肌层的患者有相对较好的生存率, T1-2N2的病变现在分期为IIIA或IIIB。此外, T4bN1的病变, 之前被分为IIIB期, 现在则被分为IIIC, 因为T4bN1的患者和T3-4N2的患者的生存率相似<sup>12</sup>。

关于N1和N2的定义也做了相应的改动来反应转移的区域淋巴结和预后的关系。比如, N1(1-3个淋巴结转移)被细分为N1a(1个淋巴结转移)和N1b(2-3个淋巴结转移), 同时N2肿瘤(4个或以上的淋巴结阳性)也被分为N2a(4-6个淋巴结阳性)和N2b(6个以上淋巴结阳性)。此外, 种植于浆膜下、系膜、或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组织中的肿瘤结节而无淋巴结转移的情况被定义为N1c<sup>2</sup>。

结肠癌分期包括评估是否存在远处转移(M)的IV期患者, 出现一处或者多出转移的患者被定义为M1<sup>10</sup>。而在新分期中M1被定义为M1a和M1b, 取决于转移是否局限于单一器官还是多处<sup>2</sup>。

第七版AJCC分期系统中要求外科医生来为切除的完整性评分: R0, 完整切除所有切缘阴性; R1, 肿瘤切除不完整并有显微镜下阳性切缘; R2, 肉眼下可见肿瘤残留的不完整切除<sup>2</sup>。

## 病理

结直肠癌通常是在手术中探查腹腔和术后对手术标本进行病理检查后才能作出分期的。病理检查报告应包括如下内容: 肿瘤细胞分级; 浸润深度及对周围结构的侵犯范围(T); 送检淋巴结数目; 转移淋巴结数目(N); 评估肿瘤是否转移到其他器官、腹膜或腹腔内结构及非区域淋巴结(M)<sup>10,13</sup>, 以及近端切缘、远端切缘和腹膜(环周)切缘的状况<sup>10,14</sup>, 淋巴管血管浸润<sup>2,15,16</sup>, 神经周围浸润<sup>179-19</sup>, 以及结外肿瘤结节(TD)<sup>20,21</sup>。前缀“p”和“yp”分别用于在TNM分期中表示病理分期和接受过新辅助治疗后的病理分期<sup>2</sup>。

在2011版结肠癌指南中专家组加入专门章节讨论结肠癌环周切缘的评估问题。对结肠癌而言, 环周(放射状)切缘表示膜外软组织中最靠近肿瘤最深浸润处的地方, 该切缘是在手术切除过程中在后腹膜组织中通过钝性或锐性分离而产生的。环周切缘(CRM)可相当于无浆膜间皮细胞层覆盖之结肠的任何一部分<sup>16</sup>, 此处意味着必须在腹膜后分离以便切除器官(结肠)。浆膜表面(腹膜)并不构成外科切缘。放射状切缘应该在所有无腹膜覆盖的结肠肠段来进行评估。仅仅针对于完全腹膜内位的肠段, 例如横结肠, 肠系膜切缘才是有意义的环周切缘<sup>16</sup>。在进行病理取材检查时, 要想在腹膜覆盖区域与非覆盖区域准确划界是相当困难的, 因此, 鼓励外科医生在手术标本上通过缝合或者夹子来标记无腹膜覆盖的区域<sup>2</sup>。在一项含608例直肠癌的研究中发现CRM不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因子<sup>22</sup>, 阳性CRM者局部复发率高达38.2%, 而阴性CRM者则仅为10.0%<sup>22</sup>。

淋巴结外肿瘤种植(ENTD), 又称之为肿瘤周围的种植结节或卫星结节, 是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节, 已经没有了残留淋巴结组织的证据, 但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润, 或者, 比较罕见的是源于神经周围浸润<sup>23,24</sup>。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存, 因此, 在外科病理检查报告上

应详细记录这些结节的数目<sup>20,21,25</sup>。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的 pN0 患者，其 5 年生存率高达 91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的患者仅为 37.0% ( $p < 0.0001$ )<sup>21</sup>。结外肿瘤种植归类为 pN1c<sup>2</sup>。

术后标本获检的淋巴结数目可因患者年龄、性别、肿瘤分级和肿瘤部位的不同而有差异<sup>26-28</sup>。外科切除的范围和病理检查的方法也会影响到淋巴结的检出<sup>29</sup>。专家组推荐至少应该检测 12 枚淋巴结以准确界定 II 期结肠癌，该推荐得到了 CAP（美国病理学家学院）<sup>16</sup> 此前的申明支持，也与 AJCC 第七版分期手册一致<sup>2</sup>，均特别指出至少应该送检 10-14 枚淋巴结以作病理检查<sup>2</sup>。值得注意的是，越来越多的证据表明，在一些特殊情况下，也许需要送检更多的淋巴结，尤其是 T4 肿瘤，从而为疾病分期提供更适合的肿瘤评估<sup>16, 30</sup>。

结肠癌前哨淋巴结评价的潜在好处在于通过检测其中的微转移来对淋巴结状况的病理学评估提供更详尽的资料<sup>31</sup>。已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化（IHC）技术来检测某些特殊的肿瘤抗原<sup>31-37</sup>。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是临床上真正的肿瘤转移”达成共识。第七版 AJCC 癌症分期手册<sup>2</sup> 将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞（ITC）而非真正的转移。然而，一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞应被视为“微小转移”<sup>38</sup>。在 II 期结肠癌（H&E 染色为 N0）中 IHC 阳性细胞的预后价值仍存争议<sup>33,39,40</sup>。目前而言，前哨淋巴结活检以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎。

几项研究表明神经周围浸润（PNI）的存在意味着显著的不良预后<sup>17-19</sup>。例如，一项回顾性研究分析了在单一中心接受手术切除的连续的 269 例结肠癌，发现无 PNI 者 5 年生存率是出现 PNI 者的 4 倍<sup>18</sup>。对 II 期结肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者，5 年 DFS 分

别为 29% 对 82% ( $p = 0.0005$ )<sup>19</sup>。类似的结果也见于 III 期直肠癌中<sup>17</sup>。因此，PNI 被列为全身复发的高危因素。

## DNA 错配修复和微卫星不稳定性

DNA 错配修复（MMR）基因（例如 MLH1, MSH2, MSH6）突变或修饰（例如甲基化）会导致 MMR 蛋白缺失<sup>41</sup>。这些基因中的一个或多个发生的胚系突变多见于 HNPCC（即 Lynch 综合征）个体，大约占有结肠癌患者的 2%-5%<sup>42,43</sup>，而体细胞 MMR 缺失大约在 19% 的结直肠癌患者会出现<sup>44</sup>，而另外一些研究报道 MLH1 基因启动子的过甲基化与 MMR 基因失活有关，高达 52% 的结肠肿瘤会出现<sup>45</sup>。免疫组化（IHC）分析可以检测肿瘤组织中的 MMR 蛋白水平<sup>44</sup>。MMR 蛋白缺失的另外一个标志物，又称之为“微卫星不稳定（MSI）”，是由于 DNA 重复单元的插入或缺失而导致的，可通过检测肿瘤组织中短的 DNA 重复序列的增加或减少之数量来判定。根据所检测标志物中不稳定性的程度，可将具有微卫星不稳定的肿瘤分为“高度微卫星不稳定”（MSI-H）和“低度微卫星不稳定”（MSI-L），而那些不具备该特征的肿瘤归类为“微卫星稳定”（MSS）<sup>46</sup>。

有证据表明 MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 是 II 期结肠癌预后良好的一个标志物，也是患者不能从氟尿嘧啶单药辅助化疗获益的疗效预测指标（可能还有伤害）<sup>47,48</sup>。一项回顾性研究长期随访了 II/III 期结肠癌患者后发现，MSI-L 或 MSS 者通过 5-FU 辅助化疗确实改善了预后；然而，MSI-H 者却不能从术后 5-FU 辅助化疗中显著获益，与单纯手术相比，5 年生存率反而更低<sup>47</sup>。在另外一项回顾性的荟萃分析中，综合了几个临床研究数据，结果发现肿瘤为 MMR 缺失者，5-FU 辅助化疗似乎对 II 期结肠癌带来了生存受损，但在 III 期结肠癌则未见生存受损<sup>48</sup>。而且，一项回顾性研究分析了 PETACC-3 试验中入组的 II/III 期结肠癌数据后发现，生物标志物 MSI/MMR 对预后的预测价值要远大于对 5-FU 辅助化疗疗效的预测价值<sup>49</sup>。在该研究中，MSI-H 与 II 期结肠癌的良好预后显著相关。而且，与 Sargent 的研究结果相反，研究中发现 MSI-H 者接受 5-FU 辅助化疗后 RFS（无复发生存）显著优于 MSS 者（不论 II/III 期患者联合分析还是 II 期患者单独分析均如此）。但是，在该研究中未能发现各组间无辅助化疗与 5-FU 辅助化疗的影响。最后，有证据表明 MSI-H 在 II 期结肠癌中更常见。例如，Tejpar 的研

究表明肿瘤标本中 MSI-H 在 II/III 期结肠中的比例分别是 22% 和 12% ( $p < 0.0001$ )<sup>49</sup>。在另一项大型研究中, IV 期结肠癌中 MSI-H 的比例仅有 3.5%<sup>50</sup>。总之, 有关 MMR 状态的疗效预测价值仍存相当大的争议<sup>51,52</sup>。

专家组推荐, MMR 蛋白检测应强烈建议在所有 50 岁以下的结肠癌患者中开展, 原因在于该群体中患 HNPCC 的可能性增加。而且, 专家组还建议, 拟考虑行氟尿嘧啶类单药辅助化疗的 II 期结肠癌, 推荐行 MMR 检测。有证据表明具有 MSI-H 的 II 期患者可能预后比较好, 不会从 5-FU 的辅助化疗中获益<sup>48</sup>。(见辅助化疗章节)

## 临床表现和治疗

### 恶性息肉的诊断检查和处理

当决定对内镜下摘除的腺瘤性息肉或绒毛状腺瘤患者行外科手术切除时, 临床医师应评估病理资料并和患者共同商讨<sup>53</sup>。恶性息肉是指息肉的癌细胞浸润黏膜下层 (pT1)。相反, 归为原位癌 (pTis) 的息肉没有穿透入黏膜下层, 因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能<sup>10</sup>。NCCN 专家组推荐在结肠镜检查的时候对怀疑恶变的息肉或者行息肉切除后 2 周内对病理未明的息肉进行定位标记。如果患者是带蒂和广基腺瘤 (管状、管状绒毛状或绒毛状) 伴癌浸润, 内镜下标本完整切除, 且具有预后良好的组织学特征, 此时无需再施行手术切除<sup>54</sup>; 预后良好的组织学特征包括: 1 或 2 级分化, 无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性。然而, 对于镜下完整切除、具有上述预后良好组织学特征的广基腺瘤癌变患者, 除了可以考虑观察以外, 专家组也提出可以考虑施行肠段切除术, 因为有研究表明无蒂的癌性息肉有 10% 的风险出现淋巴结转移<sup>55</sup>。对带蒂和广基恶性息肉而言, 预后不良的组织学特征包括: 3 或 4 级分化, 血管、淋巴管浸润, 或切缘阳性。值得注意的是, 目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。有人把阳性切缘定义为: 距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞<sup>53,56-58</sup>。如果带蒂或广基息肉, 镜下切除后标本破碎或切缘未能评估或具有预后不良的组织学特征, 建议行结肠切除和区域淋巴清扫<sup>53,59,60</sup>。腹腔镜手术也是

一种治疗选择 (详见浸润性无转移结肠癌的诊断检查和处理)<sup>61</sup>。所有行结肠息肉切除的患者均应接受全结肠镜检查以除外同时伴发的其他息肉, 同样这些患者也应该接受定期的结肠镜随访<sup>62</sup>。I 期的患者不推荐行术后辅助化疗。

### 浸润性无转移结肠癌的诊断检查和处理

表现为浸润性结肠癌的患者须行一整套完备的分期诊断检查, 包括病理组织学检查、全结肠镜检查、全血细胞计数、血生化检查、血 CEA 检测、基线的胸腹盆腔 CT 扫描<sup>63</sup>。专家组的共识是基线检查时不常规推荐 PET-CT 扫描。同样 PET-CT 也不作为随诊的常规项目。而且, PET-CT 不能代替增强 CT 扫描。当 CT 或 MRI 怀疑但不能确定是否存在转移灶, 而转移与否将影响治疗策略时, 则可用 PET-CT 进一步检查。PET-CT 不用于检测 1cm 以下病灶, 因为这些病灶并不能被 PET-CT 检测到。

对可切除的非转移性结肠癌, 首选的手术方式是结肠切除加区域淋巴结整块清扫<sup>64,65</sup>。结肠切除术的范围取决于肿瘤部位、拟切除的肠段及其动脉供养范围和淋巴引流范围。必须检测至少 12 枚淋巴结才能准确判定 II 期结肠癌。其他淋巴结, 例如在肿瘤供养血管起始部的淋巴结 (即: 根部淋巴结), 以及清扫范围外的可疑转移淋巴结, 也应切除或活检。若 II 期结肠癌 (pN0) 送检淋巴结不足 12 枚, 建议病理医生重新检查大体标本并取出可能存在淋巴结的组织再次送检。

旨在研究高危 II/III 期结肠癌辅助化疗的协作组试验 INT-0089, 其次要分析结果表明, 切除的淋巴结数目与分期的准确性相关 (T3/4 的肿瘤判定为淋巴结阴性所需的淋巴结数目比 T1/2 的肿瘤少)<sup>66</sup>。而且, 这些分析还表明不论是淋巴结转移阳性或转移阴性患者, 切除的淋巴结越多, 生存率就越高。还有一项大样本的研究表明送检 12 以上淋巴结者预后较好<sup>26</sup>。只有完全切除的手术才能认为是根治性的, 如果有阳性淋巴结残留将意味着

这是一个不全切除手术 (R2)<sup>2,67</sup>。被判定为 N0 但送检淋巴结数目少于 12 个的患者其分期是未达到标准的, 应被视为高危人群。

腹腔镜下结肠切除术已经被列为治疗结肠癌的一种手术方式。欧洲的一个小规模随机临床试验 (巴塞罗那试验) 显示腹腔镜下结肠切除术后的患者稍有生存优势, 而且术后恢复明显加快, 住院时间缩短<sup>68</sup>。COLOR 试验纳入了 1248 名结肠癌患者对比传统开放手术和腹腔镜手术的疗效, 最近刚刚发表结果显示开放手术组在 3 年 DFS 具有 2.0% 的绝对获益 (P 值无显著差异), 虽然结果没有显著性差异, 但限于试验的局限性, 腹腔镜手术的非劣效性不能确立<sup>69</sup>。另一项 CLASICC 试验对比了 794 名结肠癌的腹腔镜切除术和开腹手术, 发现 3 年总生存率、DFS 和局部复发率均无显著性差异<sup>70</sup>。另外一项 872 名患者参与的 COST 研究将患者随机分配进行开放和腹腔镜下结肠癌根治术<sup>71,72</sup>, 经过中位 7 年的随访, 2 组的 5 年生存率和复发率相似。另外最近还有一些荟萃分析也支持两种手术方式的远期疗效 (结肠癌患者的局部复发率和生存率) 是相似的<sup>73-75</sup>。

COLOR 试验的亚组分析表明, 在腹腔镜经验丰富的医院内, 腹腔镜手术后的短期疗效 (中转开腹、淋巴结送检数、并发症等) 是较好的<sup>76</sup>。有些文献还报道了一些影响这类临床试验的混杂因素<sup>77,78</sup>。

专家组推荐腹腔镜辅助的结肠切除术仅应由对该技术有丰富经验的外科医生进行; 必须能进行全腹腔的探查; 目前尚不推荐如下情况进行腹腔镜切除术: 中低位直肠癌、肿瘤急性肠梗阻或穿孔、明显的局部周围组织器官浸润 (即 T4b)。有严重腹腔粘连风险的患者不应采用腹腔镜手术, 如果腹腔镜探查过程中发现严重腹腔粘连, 应该中转至开腹手术<sup>61,79,80</sup>。

对于已经引起梗阻的可切除结肠癌, 建议可行病灶切除并改道, 支架植入术后 II 期切除, 或者改道术后 II 期切除。如果肿瘤局部晚期不能切除或者临床上不能耐受手术, 应考虑给予姑息性治疗, 包括选用放疗来处理不可控制的出血、支架植入来处理肠梗阻以及支持治疗。

## 可切除结肠癌的辅助化疗

可切除结肠癌的术后辅助化疗已经引起了极大的关注<sup>81</sup>。专家组不推荐除临床试验外使用贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗和伊立替康辅助治疗非转移性结肠癌。小肠和阑尾腺癌的治疗并无 NCCN 指南可循, 全身化疗的选择可参考 NCCN 结肠癌指南。

一项荟萃分析综合了 18 个临床试验共 20898 名患者的资料, 结果表明 2 或 3 年 DFS 是结肠癌术后以 5-FU 为基础辅助化疗临床试验的合适的研究终点<sup>82,83</sup>。该荟萃分析的近期更新结果表明绝大多数的肿瘤复发发生于手术后的头 2 年内, 而术后 5 年和 8 年的复发率仅分别 <1.5%/年和 <0.5%/年<sup>84</sup>。最新的结果表明, 由于复发后生存期的延长, 2 年或 3 年的 DFS 和 5 年 OS 之间的相关性已经减弱, 要评价辅助治疗对 OS 的影响应随访 5 年以上<sup>85</sup>。

非转移性结肠癌患者术后辅助治疗的选择应根据分期而定:

- I 期患者不需要任何辅助治疗
- 低危 II 期患者可参加临床试验, 不化疗单纯观察, 考虑使用卡培他滨或 5-FU/LV。根据 MOSAIC 试验<sup>86-89</sup> 及使用奥沙利铂后可能的远期后遗症, 专家组认为 FOLFOX 方案不适合用于无高危因素的 II 期患者辅助治疗。
- II 期 (T3-T4,N0,M0) 患者中, 高危因素 (预后较差) 包括: T4 (II B、II C 期)、组织学分化差 (3 级、4 级)、脉管浸润、神经浸润、肠梗阻、肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结不足 12 枚。此类患者应考虑辅助治疗, 方案可选奥沙利铂/5-FU/LV (mFOLFOX6 或 FLOX) 或 5-FU/LV 或单药卡培他滨<sup>14,90</sup>。
- 专家组推荐 III 期患者 (T1-4,N1-2,M0) 术后进行 6 个月的辅助化疗<sup>91</sup>。方案可选用: 奥沙利铂/5-FU/LV 作为标准治疗 (mFOLFOX6, 1 级

证据)<sup>86-89,92</sup>；奥沙利铂/5-FU (FLOX, 1 级证据)；卡培他滨/奥沙利铂 (CapeOX)<sup>94</sup>。对不能使用奥沙利铂的患者<sup>96-99</sup> 可选单药卡培他滨<sup>95</sup> 或 5-FU/LV。

### 醛氢叶酸短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗，所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m<sup>2</sup> 的左旋亚叶酸等效于 400mg/m<sup>2</sup> 的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。几项研究表明低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发率没有差别<sup>100</sup>。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 500mg/m<sup>2</sup> 与 20mg/m<sup>2</sup> 反应率和生存率一致<sup>101</sup>。同样，Mayo Clinic 和 NCTTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，尽管两组的 5-FU 剂量不同，但亚叶酸剂量 200mg/m<sup>2</sup> 与 20mg/m<sup>2</sup> 的疗效无差异<sup>102</sup>。最后，如果上述方法均不可行，可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受，而且不引起 2 度以上的毒性，5-FU 的剂量可考虑适当上调 (10% 以内)。

### II 期结肠癌的辅助化疗

有关 II 期患者是否需行辅助化疗的临床决策，应该让医生和患者进行个体化讨论，包括对肿瘤特征的详细解释、疗效的相关证据以及治疗可能引起的毒副作用，最终让患者作出选择<sup>90,103</sup>。也可考虑观察或参加临床试验。

辅助化疗对 II 期结肠癌的影响已经在几个临床试验和一些基于临床实践的研究中提及。在一项综合了 5 个随机临床试验的荟萃分析中，II/III 期结肠癌患者随机分组接受单纯手术或加术后 5-FU/LV 辅助化疗，结果表明辅助化疗的获益绝大多数发生在 III 期患者身上<sup>96,104</sup>。同样地，一项荟萃分析综合了 7 个随机试验，结果提示早期结肠癌手术切除后行以 5-FU 为基础

的辅助化疗，与单纯手术相比，辅助化疗后 OS 获益在淋巴结阳性患者显著增加，而在淋巴结阴性患者却没有获益<sup>105</sup>，该结果表明在有淋巴结转移的高危患者中，辅助化疗的临床获益更大<sup>105</sup>。这些临床试验的结果也得到了社区临床实践资料的支持。通过分析 SEER 数据库中 II 期结肠癌治疗结果的资料，按照是否接受辅助化疗分组，结果发现 5 年 OS 两组无显著差异 (78% 对 75%)，生存率的 HR 为 0.91 (95%CI, 0.77-1.09)<sup>106</sup>。与大多数试验不同，最近的 QUASAR 试验得出了一个很微弱但是具有统计学差异的结论，认为 II 期患者用 5-FU/LV 化疗有获益<sup>107</sup>。

尽管 MOSAIC 试验亚组分析的结果显示，随访 6 年后 II 期患者仍然没有显示出使用 FOLFOX 的 DFS 优势 (HR=0.84, 95%CI 0.62-1.14, P=0.258)。亚组分析却显示了高危 II 期患者使用 FOLFOX 具有较长 DFS 的趋势 (HR=0.72, 95%CI 0.50-1.02)，表明这部分患者可能会从中获益<sup>88</sup>。高危因素包括以下至少一项：T4 肿瘤，肿瘤穿孔，肠梗阻，组织学分化差，静脉浸润以及送检淋巴结小于 10 枚。然而，MOSAIC 试验发现低危 II 期患者患者未能从 FOLFOX 中获益<sup>88</sup>。

有证据表明 II 期患者中，MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 状态是预后良好的标志，也提示该部分患者单用氟尿嘧啶辅助化疗的疗效下降，甚至起反作用 (见 DNA 错配修复基因与微卫星不稳定部分)<sup>47,48</sup>。专家组建议对计划用氟尿嘧啶单药化疗的 II 期患者进行 MMR 蛋白检测。

### FOLFOX 与输注 5-FU/LV

欧洲的 MOSAIC 试验比较了 FOLFOX 方案 (5-FU 灌注/LV/奥沙利铂) 与 5-FU/LV 方案对结肠癌辅助化疗的疗效，共有 2246 例手术根治的 II 期和 III 期结肠癌参与试验。尽管初始的临床试验是采用 FOLFOX4 作为研究方案，但 mFOLFOX6 已经成为近期及目前 NCI (美国国立癌症研究所) 所有辅助化疗临床试验的标准对照方案。专家组认为辅助性和姑息性 FOLFOX 方案的选择应首选 mFOLFOX6。MOSAIC 试验分别报道了 3 年

<sup>86</sup>、4年<sup>87</sup>、6年<sup>88,89</sup>随访结果。III期患者的5年无病生存率(DFS), 5-FU/LV组为58.9%, 而FOLFOX组为66.4%( $P=0.005$ )。III期患者6年总生存率, FOLFOX组明显高于5-FU/LV组(72.9%比68.7%,  $HR=0.80$ , 95%CI 0.65-0.97,  $P=0.023$ )。2组II期患者的5年DFS和总生存率基本一致<sup>88</sup>。但接受FOLFOX化疗的患者其3度外周感觉神经毒性发生率为12.4%, 5-FU/LV组仅为0.2%。安全性的长期随访结果显示神经毒性大多数能逐渐缓解。然而4年后这些患者中仍有15.4%未能完全缓解(多数为1度), 表明这种由奥沙利铂诱发的神经毒性在部分患者中可能是无法完全逆转的<sup>88</sup>。根据这项结果, FOLFOX方案(推荐mFOLFOX6)成为了III期结肠癌患者术后的标准治疗(1级证据)。

### FLOX

一项III期随机临床试验(NSABP C-07)对比了FLOX(5-FU推注/LV/奥沙利铂)与FULV(5-FU推注/LV)在延长结肠癌术后3年DFS的疗效, 共有2407例II期和III期结肠癌患者参与试验<sup>93</sup>。FLOX组和FULV组的4年DFS分别是73.2%和67.0%, 经调整年龄和淋巴结数目后算出 $HR=0.81$ (95%CI 0.69-0.94,  $P=0.005$ ), 提示相对风险下降19%<sup>93</sup>。最近更新的结果显示FLOX组DFS的优势在7年随访时仍然存在( $P=0.0017$ )<sup>108</sup>。然而比较2组并没有发现OS( $HR=0.88$ , 95%CI 0.76-1.03,  $P=0.1173$ )和结肠癌别死亡率( $HR=0.88$ , 95%CI 0.74-1.05,  $P=0.1428$ )的统计学差异。而且, 肿瘤复发后奥沙利铂组的生存期明显较短( $HR=1.20$ , 95%CI 1.00-1.43,  $P=0.0497$ )<sup>108</sup>。

FLOX组的3度神经毒性、腹泻和脱水比FULV组常见<sup>108</sup>。进行交叉比较研究发现, FLOX方案中发生的3-4度腹泻也较FOLFOX方案明显增加。比如, MOSAIC试验中接受FOLFOX和5-FU灌注/LV的患者, 3-4度腹泻的发生率分别是10.8%和6.6% ( $P<0.001$ )<sup>86</sup>, 而在NSABP C-07试验中接受FLOX和5-FU推注/LV的患者, 3-4度腹泻的发生率则分别是38%和32% ( $P=0.003$ )<sup>93</sup>。

### 卡培他滨与CapeOX

卡培他滨单药口服在III期结肠癌辅助化疗中的疗效已证明至少与5-FU推注/LV(Mayo方案)相当, 不论DFS还是OS(总生存率)均相似,  $HR$ 分别是0.87(95%CI, 0.75-1.00,  $P<0.001$ )和0.84(95%CI, 0.69-1.01,  $P=0.07$ )<sup>95</sup>。卡培他滨联合奥沙利铂(CapeOX)辅助治疗III期结肠癌的毒性在可接受范围内<sup>94</sup>。

### 不推荐使用的方案

针对早期结肠癌辅助化疗的其他方案, 已经研究过的还包括以5-FU为基础的联合伊立替康。癌症与白血病治疗组B试验CALGB 89803比较了伊立替康+5-FU/LV(IFL)与5-FU/LV(FL)辅助治疗III期结肠癌的疗效<sup>109</sup>。IFL无论在总生存( $P=0.74$ )还是无病生存( $P=0.84$ )方面均无提高, 而且, IFL还带来了更大的毒性, 包括严重的中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热, 以及死亡<sup>109,110</sup>。而且, 在辅助化疗化疗方面, 并无证据表明FOLFIRI(5-FU灌注/LV/伊立替康)优于5-FU/LV<sup>111,112</sup>。因此, 研究数据并不支持在II期或III期结肠癌的辅助化疗中使用含有伊立替康的方案。

NSABP C-08试验比较了II/III期患者术后接受6个月的mFOLFOX6或6个月的mFOLFOX6加1年贝伐珠单抗的效果, 结果显示加用贝伐珠单抗后3年DFS并无显著提高( $HR=0.89$ , 95%CI 0.76-1.04,  $P=0.15$ )<sup>113</sup>。III期临床试验AVANT研究方案与之相似, 也是评价贝伐珠单抗在辅助治疗中的效果, 同样也表明贝伐珠单抗对II/III期结肠癌患者辅助治疗无效, 甚至有相反的趋势。目前, 尚无证据支持贝伐珠单抗可用于II/III期结直肠癌患者术后辅助治疗<sup>114</sup>。

### 辅助放疗

如 T4 肿瘤浸润周围固定的结构时，应考虑给予放射治疗同期辅助以 5-FU 为基础的化疗。放射野应包括肿瘤床，可通过术前影像资料和/或术中定位。如果有条件，可以对 T4 病人或者复发病人进行术中照射。此类患者为提高切除率可考虑术前放疗联合以 5-FU 为基础的化疗。如果无术中放疗的条件，术后辅助化疗前可考虑对较小范围的局部增加 10-20Gy 的外照射。无转移的 T4 肿瘤应常规采用适型放疗；IMRT（调强放疗），通过计算机成像将放射剂量集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>115</sup>，仅限用于个别的临床病例。

## 转移性肿瘤的治疗原则

大约 15%-25% 的结直肠癌患者会出现同时性肝转移，而且其中的 80%-90% 为不可切除<sup>116-119</sup>。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现，肝脏为最常转移的器官<sup>120</sup>。有证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常意味着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中，接受结直肠癌肝转移瘤切除的 115 例患者中，与异时性肝转移相比，同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累（ $P=0.008$ ）和更多的双肝叶转移（ $P=0.016$ ）<sup>121</sup>。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移，因此，对这类患者的大多数而言，肝转移是主要的致死原因<sup>122</sup>。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一患者中肝脏是唯一的转移部位<sup>117</sup>。而且，很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗，5 年生存率相当低<sup>119,123</sup>。某些临床病理因素，例如肝外转移瘤的存在、转移瘤数目>3 个、转移前的无瘤生存期<12 个月，与结直肠癌患者的不良预后相关<sup>124-129</sup>。

另一方面，研究也表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤，仍然有获得治愈的可能，因此，对大多数结直肠癌肝转移患者

而言，治疗的目标应该是根治<sup>119,130</sup>。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的 5 年无瘤生存率接近 20%<sup>126,129</sup>。因此，结直肠癌肝转移的处理过程中，如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要<sup>131</sup>，将在下面详细阐述（见判定可切除性）。原发瘤未处理的同时性转移病人，如果未发生急性梗阻，姑息性切除的适应证相当少，全身性化疗是首选的初始治疗模式<sup>132</sup>。

转移性结直肠癌患者，支持切除肝外转移瘤的证据非常有限。最近的一项回顾性研究分析了同期完全切除肝转移瘤和肝外转移瘤的疗效，发现 5 年生存率低于无肝外转移者，而且最终所有伴有肝外转移者均出现了肿瘤复发<sup>133,134</sup>。

近来有资料提示对于肝切除术后仅限于肝脏的复发瘤，二次手术切除仍然可以安全的实施。但是，回顾性分析显示，随后的每次有根治意向的手术，其 5 年生存率是下降的，而且，手术时存在肝外病灶是预后不良的独立预测因素<sup>135</sup>。专家组的共识是肝或肺转移瘤的再次手术切除可以在严格筛选的患者中施行<sup>136</sup>。

在进行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注（HAI）治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南（2B 类证据）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用 HAI 灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉 5-FU（±LV）全身化疗的患者其 2 年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组<sup>117,137</sup>。该研究效力不足于检验长期生存结果，但在随访的后期发现 HAI 组有生存更优的趋势（无统计学显著差异）<sup>117,138</sup>。一些其他试验也显示 HAI 比全身化疗更能缩小肝转移瘤，延长肝病灶进展时间，但无益于生存期<sup>117</sup>。应用 HAI 时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题<sup>130</sup>。HAI 治疗的局限性包括潜在的胆道毒性<sup>117</sup>和需要专业技术人员。专家组的建议是 HAI 应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

## 结肠癌

最后，目前临床上使用的以肝脏为导向的治疗方法有很多种，主要用于部分高度选择的患者，治疗不可切除肝转移瘤的，但是关于这些治疗手段的作用尚有争议。这些方法包括钇 90 微球体动脉放射栓塞术<sup>139,140</sup>以及适型（立体）放疗<sup>141</sup>。由于证据有限<sup>142</sup>及不同中心的治疗模式不同，动脉栓塞治疗是 3 级推荐；适型外照射可以考虑应用于严格挑选的患者或用于临床试验，而不应该不加区别地用于转移瘤潜在可切除者。（详见同时/异时转移的治疗）。

放疗可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例（3 类推荐）或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括 3D 适型放疗、立体定位放疗刀和 IMRT（调强放疗），后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>115,143,144</sup>。

对于转移瘤可切除者，尽管手术切除是局部治疗的标准，然而，有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能，这些情况下可以采用消融治疗<sup>145</sup>。尽管目前消融治疗在该领域的研究尚不完善<sup>149</sup>，但已有一些回顾性研究比较了射频消融（RFA）和肝脏局段切除术治疗肝转移瘤的疗效<sup>146-148</sup>，其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是 5 年生存率方面都优于 RFA<sup>150</sup>。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于 RFA 的原因到底是由于患者选择的偏倚还是 RFA 的技术局限，或者是两个因素的共同作用，目前尚不清楚<sup>146</sup>。

最近一项回顾性队列研究收集了从 1982 年到 2008 年来自 4 个中心 1669 名患者，均进行了根治性肝转移瘤切除，部分患者联合 RFA。5 年总生存率为 47.3%，中位随访 30 个月时 56.7% 的患者出现复发，中位无复发生存期为 23.0 个月<sup>151</sup>。复发的模式同样分为仅肝内复发、仅肝外复发和两者都有。尽管 5 年总生存率和复发时间明显高于 20 年前的历史对照，但患者复发的比例几乎不变，表明现代多学科综合治疗可能推迟了复发，但不能增加根治患者的比例。

对于手术可以完全切除的转移瘤，专家组认为 RFA 不能替代手术切除。此外，应该明确的是，手术切除或 RFA（不论单独使用抑或与手术联合）均只适用于那些通过该种局部治疗能完全处理病灶的患者，而不能达到根治目的（完全切除/消融存在病灶）的“减瘤措施”，无论手术切除还是 RFA 或者两者联合，专家组均不推荐。

### 判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（即，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘<sup>152-155</sup>。值得注意的是肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性<sup>156</sup>；只有当手术能完全切除所有已知病灶时才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术对生存没有好处<sup>152,157</sup>。结直肠癌肝转移外科治疗的措施包括原发病灶和同时性肝转移病灶的同期手术切除<sup>130</sup>、为了增加肝体积和术后拟保留的那部分肝脏的功能而实行的术前门静脉栓塞<sup>131</sup>，以及为了治疗双叶转移瘤而施行的分期肝切除术<sup>132</sup>。

### 可切除性的转化

转移性结直肠癌确诊时大多数属于不可切除。然而，对那些转移瘤仅局限于肝脏的患者，而且是因为累及重要结构而不可切除者，越来越多医生使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便将其转化为可切除。而当肝脏或肺转移瘤数目太多时，单纯依赖良好的化疗疗效是不太可能让这类患者获得 R0 切除的，因为要单靠化疗完全根除一个转移瘤播散结节的几率是很低的，因此，该类转移瘤不可切除的患者应该被视为不适合接受转化性化疗。

一些严格挑选的病例，当患者对化疗出现显著疗效反应后转移瘤可以从不可切除转化为可切除<sup>150</sup>。当计划给那些转移瘤不可切除但又感觉潜在可转化为可切除的患者施行初始化疗之后，专家组推荐应在化疗开始后大约2个月要重新评估手术切除性，对于那些继续接受化疗的患者，也应该约每2个月重新评估一次手术的可能性<sup>158-161</sup>。

对晚期转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用来尝试将不可切除的转移瘤转化为可切除，因为此时的治疗目的不是要具体的根除微小转移，而是让现存的可见病灶出现适当的体积退缩。应时时牢记在心的重要一点就是，含伊立替康或奥沙利铂的化疗分别会有导致脂肪性肝炎或肝窦损伤的潜在风险<sup>161-165</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的转化性化疗方案，详见下述。

在Pozzo等的研究中发现伊立替康联合5-FU/LV的新辅助化疗可以使32.5%的不可切除肝转移变为可切除<sup>154</sup>。所有这些患者中位随访19个月时仍然存活，中位TTP（疾病进展时间）为14.3个月。NCCTG的一项II期临床试验中<sup>116</sup>，42例不可切除的肝转移，接受平均6个月的FOLFOX4化疗后25例（60%）出现肿瘤缩小，17例（40%，有效患者的68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，335例（23%）能够行一期肝切除，而初始不可切除的1104例患者，经主要含奥沙利铂的新辅助化疗后有138例（12.5%）被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除<sup>124</sup>。这138例患者的5年总生存率为33%。最近，来自N9741随机III期临床试验的一项回顾性分析表明，795例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后24例患者（3.3%，其中2例合并肺转移）能行根治性的肝转移瘤切除术<sup>166</sup>，而中位总生存时间达到42.4个月。

近来有些利好的文献报道随机临床试验来评估术前FOLFIRI或FOLFOX联合抗-EGFR抑制剂作为转化化疗的疗效<sup>167,168</sup>。例如，II期试验CELIM将患者随机分组接受西妥昔单抗联合FOLFOX6或FOLFIRI<sup>167</sup>。回顾性分析显示，两个治疗组联合分析，西妥昔单抗加入化疗后KRAS野生

型患者的手术切除率从32%增加至60%（ $p<0.0001$ ）。此外，有两个随机临床试验在一线治疗中比较了FOLFOXIRI和FOLFIRI<sup>169,170</sup>。两个试验均显示FOLFOXIRI组明显提高了转移瘤的R0切除率：6%对15%， $p=0.033$ <sup>169</sup>；4%对10%， $p=0.08$ <sup>170</sup>。

对那些转移瘤不可切除但又感觉一旦肿瘤体积缩小即可潜在转化为可切除的患者，已经有研究探索了贝伐单抗在这类患者治疗中的作用。现有的数据似乎表明贝伐单抗可以适当地提高以伊立替康为基础化疗方案的治疗反应率<sup>171,172</sup>，因此，当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将那些不可切除病灶转化为可切除时，联合应用贝伐单抗似乎是个合适的选择。另外一方面，一项纳入了1400例患者的随机双盲安慰剂对照的临床试验结果显示，与单纯化疗方案FOLFOX或CapeOx相比，从治疗反应率或肿瘤退缩来看，加入贝伐单抗根本没有带来额外的获益，不论是研究者自己的评价还是来自独立的影像学评估委员会的评价均如此<sup>173</sup>。因此，在以“转化为可切除”为目标的治疗中，关于奥沙利铂为基础的化疗与贝伐单抗的联合应用，似乎不该再有令人关注的争论了。当然，因为事先并不知道是否真的可以达到可切除，因此这种情况下使用贝伐单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

### 可切除转移瘤的新辅助和辅助治疗

推荐化疗与肝切除手术联合应用，尤其是对那些未接受过化疗者。但是，有关化疗的最佳顺序，目前仍然不清楚。初始可切除的患者也许可以先行肝切除术，然后给予术后辅助化疗；另外一种可替代的治疗模式则是应用围手术期化疗（新辅助化疗+术后化疗）。正在进行的由NCI申办的协作组研究NSABP C-11试验旨在回答该问题<sup>175</sup>。

与术后化疗相比，术前化疗的潜在优点包括：及早治疗微小转移灶；判断肿瘤对化疗的反应（具有预后价值，有助于制定术后治疗计划）；对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而新辅助治疗潜在的缺点包括：

化疗诱导的肝损伤；错过了“手术机会的窗口期”（Window of Opportunity），可能因为肿瘤早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难<sup>117,176,177</sup>。而且，最近发表的一个研究表明，结直肠癌肝转移接受术前新辅助化疗后，尽管CT显示获得了完全缓解，但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞<sup>177,178</sup>。因此在新辅助化疗的过程中十分关键的就是进行频繁的肿瘤评估，肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通，以便制定合适的治疗决策，以利寻找最佳的手术干预时机<sup>162</sup>。

报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>161-165</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，新辅助化疗的疗程一般限于2-3个月，而且，化疗中患者应该得到MDT的详细监测。

专家组推荐对于绝大多数拟行肝或肺转移瘤切除的患者，可以考虑术前给予一定疗程的化疗，方案可以选用晚期肠癌的有效方案，围手术期化疗的总疗程大约6个月。这样做的目的希望增加根除微小转移病灶的可能性。术前和术后治疗中化疗方案的选择取决于多个影响因素包括化疗方案的有效率以及安全性和毒性。推荐使用相同的方案用于新辅助和辅助化疗。（详见下述的晚期或转移性疾病的化疗）

### 晚期或转移性疾病的化疗

目前，在弥漫转移性结直肠癌的治疗中使用着多种有效的药物，无论是联合治疗还是单药治疗：5-FU/LV，卡培他滨，伊立替康，奥沙利铂，贝伐珠单抗，西妥昔单抗和帕尼单抗<sup>97,101,169,170,179-213</sup>。这些药物公认的作用机制各异，包括干扰DNA复制和对VEGF（血管内皮生长因子）和EGF（表皮生长因子）受体活性的抑制<sup>214-217</sup>。治疗的选择主要取决于治疗目标、既往治疗的类型和时限以及治疗方案构成中各种药物不同的毒副作用谱。尽管在本指南中各种特定的治疗方案被按照是否适合初次治疗、第一次进

展后的治疗或第二次进展后的治疗来进行分类，但重要的是要澄清这些治疗指引代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的<sup>195</sup>。举例来说，在初始治疗中使用的奥沙利铂，因为逐渐加重的神经毒性，在治疗12周后或更早时候停用，此时方案中继续使用的其他药物仍应视为初始治疗。治疗开始时即该考虑的原则包括在患者有效、稳定或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。例如，肿瘤第一次进展后的治疗选择的决策部分取决于患者接受的既往治疗情况（也就是将患者暴露于一定范围的细胞毒药物）。而且，在考虑这些方案对具体患者的疗效和安全性时，不但要考虑药物构成，还要考虑药物的剂量、给药计划和途径，以及外科根治的潜在性和患者的身体状况。

对于适合接受高强度治疗的转移性患者（例如，对该方案能够良好耐受并可能具有较好的治疗反应性），专家组推荐5个化疗方案作为初始治疗的选择：FOLFOX（即mFOLFOX6）<sup>202,218</sup>，FOLFIRI<sup>97</sup>，CapeOX<sup>182,219,220</sup>，输注5-FU/LV或卡培他滨<sup>97,101,204,213</sup>，或FOLFOXIRI<sup>169,170</sup>。初始治疗中除了FOLFOXIRI仅是2B类推荐外，专家组对其他几个化疗方案（如FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI）并没认为其中哪一个更好。可用于初始治疗的生物制剂包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗。

专家的共识是5-FU灌注方案的毒性看起来较推注方案轻，而且，不论与伊立替康还是奥沙利铂联合应用时，5-FU推注均是不适宜的。因此，专家组不再推荐使用IFL方案（伊立替康，5-FU推注/LV，并将其从临床指南中删除，因为同BICC-C试验<sup>171,221</sup>中的FOLFIRI方案和组间试验<sup>222</sup>中的FOLFOX方案相比，无论在治疗过程中的任何观察点，IFL方案均增加了死亡率却降低了有效性。5-FU与伊立替康或奥沙利铂联合应用，应该采用双周静脉输注<sup>97</sup>，或者使用卡培他滨<sup>212</sup>。

纳入9个研究一线治疗的疗效和风险的临床试验的6286名晚期结直肠癌患者的一项荟萃分析表明，体力状态（PS）=2或≤1者与对照组相比疗效相似，但是PS=2者胃肠道毒性风险明显增高<sup>223</sup>。

### 醛氢叶酸（Leucovorin）短缺

目前美国出现了醛氢叶酸短缺。详细讨论请参见前述的可切除结肠癌的辅助化疗部分。

### FOLFOX

最近EORTC的一项III期临床试验表明，可切除肝转移患者围手术期化疗加手术（术前术后各6周期FOLFOX4化疗）与单纯手术相比，全组患者3年无进展生存率绝对值提高8.1%（P=0.041），实际能切除的患者提高9.2%（P=0.025）<sup>224</sup>。术前FOLFOX化疗的部分缓解率（PR）为40%，两组的手术死亡率均<1%。

外周感觉神经病变发生率的增加与奥沙利铂的应用有关<sup>225</sup>。OPTIMOX1试验结果表明，在接受FOLFOX作为一线治疗的转移性结直肠癌患者中采用间歇使用奥沙利铂的“打打停停”（Stop and Go）策略可以减少神经毒性却并不影响总生存<sup>226</sup>。作为限制神经毒性发生的一个方法，专家组推荐对奥沙利铂使用的时间和时机进行调整。为避免出现不可接受的神经毒性（例如3度以上），强烈建议在使用FOLFOX或CapeOX化疗3个月或更早些时候停止奥沙利铂，继续维持方案中的其他药物直到肿瘤进展。已经出现神经毒性的患者不应再使用奥沙利铂，直至神经毒性接近消失。但如果为了防止神经毒性而暂停使用奥沙利铂，那么在随后的治疗中可以重新启用奥沙利铂。目前尚未有足够证据来支持常规使用Ca/Mg注射来预防奥沙利铂相关神经毒性<sup>227-231</sup>。

在II期OPTIMOX2试验中，患者随机分为两组，一组接受FOLFOX诱导化疗6次，然后完全停止化疗直至肿瘤恢复到基线大小时再重新使用

FOLFOX；另外一组采用OPTIMOX1方案，（6次之后停用奥沙利铂而继续使用5-FU/LV直至肿瘤进展才重新使用奥沙利铂）<sup>232</sup>。结果显示OPTIMOX1治疗方法与早期采用无化疗间歇期（CFI）的策略相比，总生存没有显著差异（中位OS 23.8对19.5个月，P=0.42）。然而，研究的主要终点，疾病控制时间（DDC）则达到了统计学显著意义的差异，接受维持治疗组为13.1个月，CFI组则为9.2月（p=0.046）<sup>232</sup>。

使用FOLFOX作为初始治疗时，可以加用贝伐珠单抗<sup>173,233</sup>，也可加用西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限KRAS野生型）<sup>191,234</sup>。当与贝伐珠单抗联合或仅为不含分子靶向药的单纯化疗时，专家组的共识是FOLFOX和CapeOx可以替换使用。

### CapeOx

卡培他滨和奥沙利铂的联合方案，称之为CapeOx或XELOX，作为转移性结直肠癌一线治疗的一个有效方案，在许多研究中得到探索<sup>182,219,220</sup>。一项随机对照临床试验在2034例患者中比较了FOLFOX和CapeOx的疗效，结果发现两个方案的PFS很接近，分别为8.5和8.5个月，因此，认为在mCRC的一线治疗中，CapeOx方案的疗效是不劣于FOLFOX方案的<sup>182</sup>。

外周感觉神经病变发生率的增加与奥沙利铂的应用有关<sup>225</sup>。强烈建议在使用FOLFOX或CapeOX化疗3个月（OPTIMOX1方法<sup>226</sup>）或如果出现不可接受神经毒性则应更早些时候停止奥沙利铂，继续维持方案中的其他药物直到肿瘤进展。已经出现神经毒性的患者在后续治疗中不应再使用奥沙利铂，直至神经毒性接近消失。但如果为了防止神经毒性而暂停使用奥沙利铂，那么在随后的治疗中可以重新启用奥沙利铂。目前尚未有足够证据来支持常规使用Ca/Mg注射来预防奥沙利铂相关神经毒性<sup>227-231</sup>。

关于卡培他滨的毒副反应，专家组提醒注意以下几点：(1)肌酐清除率下降的患者体内会出现药物浓度的累积<sup>235</sup>；(2)手足综合征的发生率高于其他推注或输注5-FU/LV的方案<sup>232,235</sup>；以及(3)对同一剂量级别，北美患者

## 结肠癌

可能会比其他国家的患者出现更多的毒副作用<sup>236</sup>。这样的毒副作用谱可能需要调整卡培他滨的剂量<sup>233,235,237</sup>，应对服用卡培他滨的患者施予严密监测，以便在出现某些毒性反应时及时调整剂量，如手足综合征。

使用 CapeOx 作为初始治疗时，可以加用贝伐珠单抗<sup>173,233</sup>。当与贝伐珠单抗联合或仅为不含分子靶向药的单纯化疗时，专家组的共识是 FOLFOX 和 CapeOx 可以替换使用。

### FOLFIRI

支持 FOLFOX 和 FOLFIRI 具有可比性疗效的证据来自于一个交叉对比随机临床试验，研究中患者分别接受 FOLFOX 或 FOLFIRI 作为一线治疗，当出现肿瘤进展时分别交叉到另外一个方案继续治疗<sup>218</sup>。这两个方案作为一线治疗时获得了相似的治疗反应率和 PFS。支持该结论的更多证据来自于另外一个 III 期临床试验，比较 FOLFOX4 和 FOLFIRI 对未经治的转移性结直肠癌的疗效和安全性<sup>184</sup>。无论治疗反应率、PFS，还是 OS（总生存期）均未观察到两组间有差异。

伊立替康相关的毒性反应包括早发性和迟发性腹泻，脱水和严重的中性粒细胞减少<sup>238,239</sup>。伊立替康由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1（UGT1A1）来代谢，通过与特定糖基的结合，该酶还可将一些底物如胆红素转化为更易溶的形式。某种基因多态性可导致 UGT1A1 的缺乏，从而引发因未结合胆红素累积而导致的一些疾病，如 I 型和 II 型 Crigler-Najjar 综合征和 Gilbert 综合征。因此，应谨慎使用伊立替康，Gilbert 病患者或血清胆红素升高的患者应予减量。同样地，编码 UGT1A1 基因出现某种基因多态性，也可出现伊立替康活性代谢产物的葡萄糖醛酸化水平降低，从而导致药物累积<sup>239-241</sup>，当然，并不是具有这种基因多态性的所有患者均出现过伊立替康相关的严重毒副作用<sup>241</sup>。已经有 UGT1A1\*28 等位基因的商业检测，该等位基因与基因表达下调相关，从而降低了 UGT1A1 的表达水平<sup>240,242</sup>，因此，在开普拓（伊立替康的商品名）的说明书上加上了一条使用

警告：已知为 UGT1A1\*28 纯合子的患者，应将药物的初始剂量减少<sup>238</sup>。尽管尚未建立相应的临床指南，但已经有报道在接受伊立替康的患者中开展 UGT1A1\*28 等位基因检测的临床实践<sup>241</sup>。而且，若患者出现伊立替康相关毒性，无论 UGT1A1\*28 等位基因检测结果如何，都需要减量，所以不推荐进行检测。

最近发表的一项 IV 期临床试验，FOLFIRI+贝伐单抗一线治疗 209 例 mCRC 患者，结果发现不论有效性和耐受性均与贝伐单抗联合其他含 5-FU 化疗方案相当<sup>243</sup>。因此，使用 FOLFIRI 作为初始治疗时，可以加用贝伐珠单抗，也可加用西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限 KRAS 野生型）<sup>191,201,203,210,244</sup>。

### 输注 5-FU/LV 和卡培他滨

如果患者不能耐受强烈的初始治疗，指南建议可以使用输注 5-FU/LV 或卡培他滨，联合或不联合贝伐单抗<sup>97,198,199,209,212,233</sup>。经过上述非强烈治疗后如果患者一般状况没有得到改善，应该给予最佳支持治疗。如果患者状况改善，可以选择晚期结直肠癌有效的一线方案进行治疗。卡培他滨相关的毒性详见上述（见 [CapeOx](#)）。

一项荟萃分析综合了两个随机临床试验，可切除转移瘤患者在接受潜在根治性的转移瘤切除术后，随机分组接受术后 5-FU/LV 辅助化疗或单纯观察，结果表明术后化疗组中位 PFS 27.9 个月，而观察组 18.8 个月（HR=1.32; 95%CI 1.00-1.76; p=0.058），而两组间的 OS 没有显著性差异<sup>245</sup>。

### FOLFOXIRI

在指南中 FOLFOXIRI 也被列为转移瘤不可切除患者初始治疗的一种选择（2B）<sup>169,170</sup>。使用 FOLFOXIRI，并不推荐联合使用靶向药物，因为有关安全性及有效性的数据还不成熟。

有 2 个随机 III 期临床试验比较了 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI 作为转移性肿瘤的初始治疗方案<sup>169,170</sup>。其中一项研究结果显示 FOLFOXIRI 显著提高

了 PFS (9.8 vs 6.9 个月, HR= 0.63, P= 0.006) 和中位 OS (22.6 vs 16.7 个月, HR=0.70, P=0.032)<sup>169</sup>, 而另一试验则发现 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI 两个治疗组间的 OS 没有差异 (分别为 21.5 vs 19.5 个月, P=0.337)<sup>170</sup>。两项研究均显示 FOLFOXIRI 组的化疗毒性增加 (如神经毒性、中性粒细胞减少症<sup>169</sup>; 腹泻、脱发和神经毒性<sup>170</sup>), 但化疗毒性相关死亡率并无差异。

### 贝伐单抗

贝伐单抗是人源化的单克隆抗体, 可以阻断 VEGF (血管内皮生长因子) 的生物活性, 后者在肿瘤的发生过程中发挥了重要作用。

有几项 II 期临床试验的结果显示贝伐珠单抗联合 5-FU/LV 一线治疗转移性结直肠癌能显著改善总生存<sup>172,246,247</sup>。综合了其中几项试验结果的一个分析表明, 含 5-FU/LV 的方案联合贝伐珠单抗后的中位生存期达 17.9 个月, 而 5-FU/LV 或 5-FU/LV/伊立替康, 不加贝伐珠单抗, 中位生存期仅有 14.6 个月 (P=0.008)<sup>199</sup>。另外一项应用贝伐珠单抗联合伊立替康/5-FU 治疗未经治疗患者的研究也支持应将贝伐珠单抗纳入初始治疗中<sup>172</sup>。在这个关键的注册临床试验中, 联合贝伐珠单抗后使得生存期显著延长: 20.3 个月对 15.6 个月 (HR=0.66, P<0.001)。最近报道了一项“头对头”随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验 NO16966, 对比了 CapeOX (卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>/次, 每天 2 次, 共 14 天) 和 FOLFOX 的作用<sup>173</sup>。这个包含 1400 名患者的大型试验中, 含奥沙利铂的方案加入贝伐珠单抗后无进展生存期适当延长了 1.4 个月 (HR=0.83, 97.5%CI 0.72-0.95, P=0.0023), 但总生存时间也仅提高 1.4 个月, 并未达到统计学意义 (HR=0.89, 97.5%CI, 0.76-1.03, P=0.077)<sup>173</sup>。将 NO16966 与其他试验进行交叉比较后有人认为其结果的差异可能是由于 NO16966 试验中化疗中止率和化疗持续时间不同所导致, 当然这只不过是猜测<sup>207</sup>。而且, 在这个含 1400 例患者的研究中, 加或不加贝伐单抗并没有带来治疗反应率的任何差别 (见下), 这个结果不会受到早期退组的影响, 因为退组多数在治疗见效之后。当进行亚组分析来评价贝伐珠单抗分别联合 CapeOX 或 FOLFOX 所带来的生存获益时发现, 贝伐珠单抗增加

了 CapeOX 而不是 FOLFOX 的 PFS, 尽管观察到的 CapeOX+贝伐珠单抗和 FOLFOX+贝伐珠单抗两组患者的 PFS 曲线是极其相近<sup>173</sup>。当 CapeOx 和 FOLFOX 与贝伐单抗联合应用时, 如果卡培他滨的剂量低于 NO 16966 试验中所用的 1000mg/m<sup>2</sup> 时, 两组的疗效是否仍然具有可比性, 对此目前仍不清楚<sup>173</sup>。

接受贝伐珠单抗治疗的老年患者, 中风和其他动脉血管事件的发生率会增加<sup>248</sup>。胃肠穿孔相对罕见, 但却是贝伐珠单抗治疗结直肠癌的严重的毒副反应<sup>233,249</sup>。既往广泛的腹部手术, 例如腹膜剥除术, 可能诱发患者胃肠道穿孔。一个小型卵巢癌研究的患者使用贝伐珠单抗后胃肠道穿孔发生率过高<sup>250</sup>; 这个表明腹膜细胞减灭术可能是使用贝伐珠单抗者胃肠道穿孔的危险因素, 而未切除的原发肿瘤本身则不会增加穿孔风险。

贝伐珠单抗的使用也可能会妨碍伤口愈合<sup>233,248,249</sup>。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示, 化疗单独或联合贝伐珠单抗初始治疗转移性结直肠癌, 与单独化疗组相比, 联合贝伐珠单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加 (13%对 3.4%, P=0.28)<sup>249</sup>。但是, 若化疗联合贝伐珠单抗或单独化疗是在手术之前进行, 使用贝伐珠单抗与手术间隔 6 周, 手术伤口愈合并发症在两组均很低 (1.3%对 0.5%, P=0.63)。相似的结果来自一个单中心非随机的 II 期临床试验<sup>251</sup>, 潜在可切除肝转移患者接受贝伐珠单抗+CapeOX 化疗, 在术前 5 周停用贝伐珠单抗 (即第 6 周期的化疗不使用贝伐珠单抗), 并不增加出血和伤口并发症的发生率。另外一项回顾性研究表明结直肠癌肝转移患者术前化疗 (含奥沙利铂或伊立替康), 于术前 8 周以上或 8 周以下停用贝伐珠单抗对出血、伤口和肝脏并发症无明显影响<sup>252</sup>。因此, 专家组推荐最后一次的贝伐珠单抗治疗与择期手术的间歇期, 至少应在 6 周以上 (相当于该药物的 2 个半衰期<sup>248</sup>)。

2 项随机 III 期临床试验的结果表明一种以上的生物靶向制剂联合应用并没提高疗效, 反而增加了治疗毒性<sup>253,254</sup>。PACCE 试验发现在以奥沙利

铂或伊立替康为基础化疗+贝伐珠单抗的治疗组合中加入帕尼单抗，不论KRAS野生型还是突变性，均明显缩短PFS，显著增加治疗毒性<sup>253</sup>。CAIRO2试验也得到了类似的结果，该试验是在含有卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗的治疗组合中加入西妥昔单抗<sup>254</sup>。因此，专家组强烈反对抗EGFR和抗VEGF生物靶向制剂的联合应用。根据PACCE试验和CAIRO-2试验的结果，专家组强烈反对同时应用贝伐珠单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗。

### 西妥昔单抗和帕尼单抗

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于EGFR的单克隆抗体，可以抑制下游的信号通路传导。帕尼单抗是纯人源化的，而西妥昔单抗则是人鼠嵌合抗体<sup>255,256</sup>。最近，有研究将西妥昔单抗和帕尼单抗联合FOLFIRI<sup>201,210</sup>和FOLFOX<sup>191,234</sup>作为转移性结直肠癌的初始治疗。已有大量文献报道肿瘤KRAS基因的第12号和13号密码子突变后对EGFR抑制剂（如西妥昔单抗、帕尼单抗）治疗均不敏感<sup>179,210,234,257-262</sup>（更多细节详见下述的KRAS和BRAF基因状态的作用）。因此专家组强烈推荐所有转移性结直肠癌患者均应进行KRAS基因型检测，原发灶或继发灶组织均可。若已知密码子12和13有突变，则无论单药或联合均不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗，因为不仅无效，还增加副反应，浪费金钱。在整个NCCN指南中都强调凡涉及西妥昔单抗或帕尼单抗治疗时均应仅限于KRAS基因野生型。对于KRAS野生型的患者可考虑进一步检测BRAF分型，但是这项检测目前属于选做项目，而并非在使用抗EGFR靶向药物前的必备参考指标（参见KRAS和BRAF基因检测）

不论西妥昔单抗还是帕尼单抗的注射给药过程均有可能发生严重的输液反应，包括过敏反应，发生率分别是3%和1%<sup>255,256</sup>。根据病例报道，使用西妥昔单抗严重过敏的患者使用帕尼单抗似乎更加可行<sup>263,264</sup>。皮肤毒性是这些药物的常见并发症，而不应将其视为输液反应的一部分。两种药物的皮肤反应及其严重程度十分相似。而且，有资料表明接受这些药物治疗的患者，皮疹的出现及其严重程度预示着更好的化疗反应和生存率

<sup>210,261,265,266</sup>。近期NCCN特别委员会将着手考虑如何控制抗EGFR抑制剂相关的皮肤及其他毒性<sup>267</sup>。

CRYSTAL试验研究了西妥昔单抗作为转移性肿瘤初始治疗的作用，患者随机接受FOLFIRI±西妥昔单抗<sup>210</sup>。回顾性分析已知KRAS基因性质的亚组患者后得出结论为：KRAS野生型患者在加用西妥昔单抗治疗后PFS得到了显著改善（9.9对8.7个月，HR=0.68；95%CI 0.50-0.94；P=0.02）<sup>210</sup>。最近发表的CRYSTAL试验最终分析证实了KRAS野生型患者使用西妥昔单抗后PFS的延长具有显著的统计学差异<sup>244</sup>。回顾性评估了II期试验OPUS中的已知KRAS状态的亚组患者，发现与FOLFOX组相比较，FOLFOX+西妥昔单抗组提高了KRAS野生型患者的治疗客观反应率（61%对37%，OR=2.54；P=0.011），而PFS轻度延长了15天（7.7对7.2月；HR=0.57；95%CI 0.358-0.907；P=0.0163）<sup>234</sup>。尽管此研究最近更新的数据再一次证实了上述结论，但中位总生存无明显改善（西妥昔单抗组22.8个月比单纯化疗组18.5个月，HR=0.855，P=0.39）<sup>268</sup>。

转移性结直肠癌一线使用帕尼单抗联合FOLFOX<sup>191</sup>或FOLFIRI<sup>201</sup>的方案也进行了研究。最近一项大型开放性随机对照研究比较了FOLFOX加或不加帕尼单抗治疗晚期KRAS野生型结直肠癌的效果。结果显示PFS显著延长（HR=0.80，95%CI 0.66-0.97，P=0.02），但两组OS没有统计学差异<sup>191</sup>。而且帕尼单抗对KRAS突变型患者的PFS有损伤的作用。

根据PACCE和CAIRO-2的结果，专家组强烈反对同时应用贝伐珠单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗<sup>253,254</sup>。（见上述贝伐单抗相关的讨论）。

### KRAS和BRAF基因状态的作用

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于EGFR的单克隆抗体，可以抑制下游的信号通路传导，但通过免疫组化测定的EGFR状态并不能预测这些单抗的疗效<sup>185,269</sup>。RAS/RAF/MAPK通路位于EGFR信号传导通路的下游，该

通路上其他成分的突变, 已经成为研究的热点, 以期寻找到上述治疗的疗效预测标志物。

大约 40% 的结直肠癌伴有编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变<sup>179,270</sup>。有大量文献表明 KRAS 基因突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效<sup>179,210,234,257-262</sup>, 因此 FDA 对西妥昔单抗和帕尼单抗的产品说明书里特别指明, 这类药品不推荐用于 KRA 突变型的结直肠癌<sup>255,256</sup>。有趣的是, 在最近 de Roock 的研究中发现 KRAS 基因 13 密码子突变也许不能绝对预测对治疗无效。当然, 正如在论文中讨论的一样, 这些发现目前还仅仅停留在假说的阶段, 仍然需要前瞻性研究来判断 KRAS 基因 13 密码子突变者是否真的仍然可以从抗 EGFR 治疗中获益。目前, 具有 KRAS 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴, 专家组并不推荐用于常规临床实践。关于 KRAS 的预后预测价值, 目前的研究结果不一致, 因此并不推荐检测 KRAS 来预测预后<sup>271</sup>。

所以专家组强烈推荐所有在诊断时为 IV 期的转移性患者都应行肿瘤组织的基因测序 (原发肿瘤或转移病灶)。此时推荐检测 KRAS 基因状态并不是要指导一线治疗的方案选择, 而是为后续治疗方案的选择做计划, 所以这项检测并无时间限制, 患者和医生应该讨论 KRAS 基因突变的意义, 如果有突变, 也应该同时提供其他治疗的选择。应该注意的是因为抗 EGFR 治疗在 I / II / III 期结肠癌的治疗中并无作用, 因此不推荐在这些早期患者进行 KRAS 测定。KRAS 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件, 故 KRAS 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性<sup>272,273</sup>。正因如此, KRAS 基因型测序既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下, 不推荐为了单独行 KRAS 基因检测而重取新鲜组织活检。专家推荐 KRAS 基因检测仅限于在经临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证, 有能力进行复杂的临床检验 (分子病理学) 的实验室进行<sup>274</sup>。没有特定的检测方法推荐<sup>275</sup>。

尽管 KRAS 基因突变意味着对 EGFR 抑制剂缺乏治疗反应, 但很多具有 KRAS 野生型基因状态的患者依然对 EGFR 抑制剂无效。因此, 很多研究探索了位于 KRAS 基因下游的很多因素, 期望能找到更多标志物来预测对西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约 5%-9% 的结直肠癌会出现 BRAF 基因的特异性突变 (V600E)<sup>244,276</sup>。实际上, BRAF 突变仅局限于那些不发生 KRAS 基因外显子 2 突变的患者中<sup>276</sup>。在 EGFR 信号传导通路上, 尽管未突变的 BRAF 基因其蛋白产物的激活发生在已激活的 KRAS 蛋白的下游, 但相信已突变的 BRAF 基因其蛋白产物会持续性活化<sup>277-279</sup>, 由此推定, 西妥昔单抗或帕尼单抗产生的抑制效应会被绕过。

事实上, 有些回顾性的证据表明 BRAF 突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗 EGFR 治疗耐药的另外一个标志物<sup>280-282</sup>, 一项回顾性研究分析了 773 例对化疗耐药的结直肠癌原发肿瘤组织的 BRAF 极影状态, 发现 BRAF 突变者对治疗的客观反映率 (2/24, 8.3%) 显著低于野生型者 (124/326; 38.0%,  $p=0.0012$ )<sup>283</sup>。一项回顾性研究探索化疗联合抗 EGFR 单抗一线治疗转移性结直肠癌, 非计划的亚组分析提示 V600E BRAF 突变的患者, 无论采用何种治疗, 预后均很差, 但尽管如此, V600E 突变者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益<sup>244,284</sup>。总之, 现有的资料强烈提示患者存在 V600E 突变时, 在非一线治疗中使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的, 但是, 如果在一线治疗中将抗 EGFR 制剂加入到 FOLFOX 或 FOLFIRI 化疗中, 可能仍然会给 V600E BRAF 突变者带来一些生存获益<sup>244</sup>。

最近公布的一项前瞻性研究, 分析了 PETACC-3 试验中入组的 II / III 期结肠癌患者的组织标本, 发现对那些具有 MSI-L 或 MSS 得患者, BRAF 突变是总生存的预后预测因子 (HR 2.2; 95% CI: 1.4-3.4;  $P=0.0003$ )<sup>270</sup>。对 KRAS 野生型肿瘤, 专家组推荐在确诊为 KRAS 野生型 IV 期疾病时, 同时进行 BRAF 基因型测定 (原发瘤或转移瘤<sup>285</sup>)。有关 BRAF 基因检测的技术环节、组织标本处理的特殊推荐, 适用上述的 KRAS 检测方法。没有特定的检测方法推荐。

结直肠癌肿瘤细胞的 EGFR 检测无论是对西妥昔单抗还是帕尼单抗均无疗效预测价值。来自 BOND 试验的数据表明肿瘤细胞 EGFR 的免疫组化染色强度与对西妥昔单抗的治疗反应率之间并没有相关性<sup>185</sup>。关于帕尼单

抗,情况也相似<sup>286</sup>。因此,并不推荐常规检测 EGFR,也不能依据 EGFR 检测结果来推荐或排除西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗。

### 进展后的治疗

转移性疾病进展后的治疗决策取决于既往的治疗。对曾经使用标准化疗方案后进展的患者,专家组不推荐单药或联合使用卡培他滨、丝裂霉素、 $\alpha$  干扰素、紫杉烷类、氨甲喋呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、埃罗替尼或吉西他滨作为救援治疗。尚无证据表明这些药物对该类患者有效。而且,在一项 II 期临床试验中发现对 5-FU 耐药的患者使用卡培他滨治疗无效<sup>258</sup>。

既往接受 5-FU/LV 或卡培他滨为基础化疗的患者第一次进展后的推荐治疗主要取决于初始治疗的方案:

- 初始治疗以 FOLFOX 或 CapeOX 为基础的,使用 FOLFIRI ±西妥昔单抗/帕尼单抗(仅限于 KRAS 野生型)<sup>203</sup>、伊立替康联合西妥昔单抗(2B,仅限于 KRAS 野生型)或伊立替康单药<sup>185,192</sup>。
- 初始治疗是以 FOLFIRI 为基础的,推荐方案如下: FOLFOX 或 CapeOX<sup>288</sup>,西妥昔单抗+伊立替康,西妥昔单抗或帕尼单抗单药(不适用于与伊立替康联合者)。
- 初始治疗采用 5-FU/LV 不加奥沙利铂、伊立替康者,使用 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、伊立替康单药、或伊立替康+奥沙利铂(IROX)。
- 初始治疗为 FOLFOXIRI 者,推荐使用伊立替康+西妥昔单抗、或西妥昔单抗或帕尼替尼单药(仅 KRAS 基因野生型)。

一项随机临床试验比较了 FOLFIRI 和 FOLFOX6 作为一线治疗的疗效,并评价在第一次进展后交叉到其中另外一个治疗方案的序贯治疗的效果,结果表明无论从 PFS 还是 OS 来看,并没有一种治疗顺序具有显著的优越

性<sup>218</sup>。综合了最近 7 项有关晚期结直肠癌的 III 期临床试验结果的一个联合分析表明,使用过所有三个细胞毒药(即 5-FU/LV,奥沙利铂和伊立替康)比率的增加与中位生存期的增加存在相关性<sup>289</sup>。而且,发现使用这三个药的顺序与总生存期并没有关联。肿瘤第一次进展后,与最佳支持治疗<sup>186</sup>或 5-FU 灌注/LV<sup>290</sup>相比,伊立替康单药治疗可以显著提高总生存期。在 Rougier 等的研究中<sup>290</sup>,使用伊立替康的中位总生存是 4.2 个月,而使用 5-FU 的是 2.9 个月( $P=0.030$ ),而 Cunningham 等<sup>186</sup>报道使用伊立替康的 1 年生存率为 36.2%,支持治疗的 1 年生存率则为 13.8% ( $P=0.001$ )。而且,在组间试验 N9841 中应用 FOLFOX 或伊立替康单药治疗第一次进展后的转移性结直肠癌,并未观察到总生存有显著的差异<sup>291</sup>。

### 贝伐单抗在非一线治疗中的作用

关于转移性结直肠癌的后续治疗,如果患者既往接受含贝伐单抗的化疗并失败后,目前没有前瞻性证据支持给该类患者再使用贝伐单抗。因此,并不推荐疾病进展之后继续使用贝伐单抗。

如果之前的治疗没有使用贝伐单抗,疾病进展后可以考虑在后续的治疗中使用贝伐单抗<sup>193</sup>。由 ECOG(东部肿瘤协作组)完成的 E3200 试验结果表明贝伐单抗加入二线 FOLFOX4 后能使曾经一线治疗进展但未用过贝伐单抗的晚期结直肠癌患者生存情况得到改善<sup>193</sup>。接受 FOLFOX+贝伐单抗治疗的中位生存期达到 12.9 个月,而单用 FOLFOX 治疗则为 10.8 个月( $P=0.0011$ )<sup>193</sup>。不推荐单药使用贝伐单抗,因为疗效劣于 FOLFOX 或 FOLFOX 加贝伐单抗<sup>193</sup>。

### 西妥昔单抗和帕尼单抗在非一线治疗中的作用

KRAS 基因野生型患者如果进展前的治疗中不含 EGFR 抑制剂,那么推荐进展后的治疗包括:西妥昔单抗+伊立替康(2B),西妥昔单抗或帕尼单抗+FOLFIRI,或西妥昔单抗或帕尼单抗单药<sup>259</sup>。如果患者对奥沙利铂、

伊立替康和 EGFR 抑制剂治疗均失败，专家组建议给予最佳支持治疗或参加临床试验。

尽管尚未有西妥昔单抗和帕尼单抗疗效“头对头”比较的资料，但当这两个药物作为单药治疗时，观察到的治疗反应率很相似。没有证据支持在西妥昔单抗或帕尼单抗其中一个治疗失败后再使用另外一个治疗，因此专家组也反对这种用法。

帕尼单抗在转移性结直肠癌治疗中的应用研究则一直是作为单药使用，用于奥沙利铂和伊立替康经治后进展的患者<sup>211</sup>。一项回顾性分析发现 KRAS 基因野生型的患者从西妥昔单抗治疗的获益较最佳支持治疗显著增加<sup>179</sup>。PFS 为 12.3 周 vs 7.3 周，帕尼单抗占优。帕尼单抗对 KRAS 基因野生型和突变型的化疗反应率分别为 17% 和 0%。

帕尼单抗与化疗联合用于转移性结直肠癌进展后的治疗也得到了研究。一项大型研究入组了 KRAS 野生型的转移性结直肠癌患者，比较二线单用 FOLFIRI 和加用帕尼单抗的区别。结果显示加用了帕尼单抗中位 PFS 有所延长（5.9 对 2.9 个月，HR=0.73，95%CI 0.59-0.90，P=0.004），但 2 组 OS 未达统计学差异<sup>203</sup>。

西妥昔单抗一直被研究作为单药<sup>185,259,266,269</sup> 或与伊立替康联合<sup>185,262</sup> 用于转移性结直肠癌在不含西妥昔单抗或帕尼单抗的初始治疗进展之后的治疗。一项大型 III 期临床试验比较了西妥昔单抗单药或与伊立替康联合二线治疗经含伊立替康方案初治后进展的结直肠癌的疗效，尽管总生存没有改善，但与伊立替康单药相比，西妥昔单抗+伊立替康具有更高的反应率和更好的中位 PFS<sup>293</sup>。值得注意的是，该试验中并没有检测 KRAS 基因状态，而且治疗毒性在含西妥昔单抗组更高（皮疹、腹泻、电解质紊乱）<sup>293</sup>。

在一项回顾性分析中患者接受西妥昔单抗单药的二线治疗<sup>266</sup>，亚组分析显示 KRAS 基因野生型亚组患者从西妥昔单抗的获益较最佳支持治疗显著增加<sup>259</sup>，中位 PFS 为 3.7 对 1.9 个月（HR=0.40；95%CI，0.30-0.54；P<0.001），中位 OS 为 9.5 对 4.8 个月（HR=0.55；95%CI，0.41-0.74；P<0.001）<sup>259</sup>。

### 同时性转移性肿瘤的诊断检查和处理

当怀疑患者为源于大肠的同时性转移性腺癌时（例如结直肠癌肝转移），应行的诊断检查包括全结肠镜检查、全血细胞计数、血生化检查、癌胚抗原（CEA）测定、胸/腹/盆腔 CT 扫描<sup>63</sup>。如果患者不适宜接受 CT 检查，那应该考虑静脉增强的 MRI 检查。专家组还建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行肿瘤 KRAS 基因检测，若为野生型则可考虑加做 BRAF 基因分型（参见上述 KRAS 和 BRAF 基因状态的作用）。

专家组强烈反对常规使用 PET-CT 扫描作为分期、基线影像检查或常规随访检查，仅推荐对于术前影像学发现潜在可根治性切除的 M1 转移灶时，考虑使用 PET-CT 基线扫描，该 PET-CT 检查的目的是确定是否存在未发现的病灶，以避免不必要的手术治疗。明显不能手术切除的转移性患者不推荐行基线 PET-CT 检查。专家组也强调也不应采用 PET-CT 来评价化疗的效果，因为化疗后 PET-CT 扫描会出现暂时的阴性（例如在坏死灶内）<sup>294</sup>。术后或感染形成的炎症组织中也可出现 PET-CT 假阳性<sup>294</sup>。对潜在可切除性肝转移瘤，静脉增强 MRI 可以考虑作为术前评估的一种手段。例如，当 PET 和 CT 在判定肝脏肿瘤范围出现不一致的结果时，增强 MRI 可能有帮助。

转移性肿瘤的潜在手术根治标准包括初始不可切除但经过新辅助化疗后变为有可能根治。值得注意的是，大部分有肝外病灶的患者不可能手术根治。“转化为可切除”通常是指仅有肝内转移病灶的患者，因病灶侵犯重要的结构而不能切除，须待化疗后肿瘤退缩方能手术（见上述可切除性的转化）。

建议多学科团队的成员之间应保持密切的沟通和联系，包括一旦确诊，即应由具有肝及肺转移瘤切除丰富经验的外科医生实施预先评估。

### 同时性可切除的肝或肺转移瘤

结直肠癌伴同时性肝转移，原发病灶和肝转移病灶的切除可以采用同期或分期手术切除<sup>295,296</sup>。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的

## 结肠癌

那部分肝脏体积不足,为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞<sup>297</sup>。如上所述,结直肠癌的转移也可发生在肺<sup>298</sup>。在结直肠癌肝转移章节讨论的大部分治疗推荐均适用于结直肠癌肺转移的治疗<sup>299</sup>。对部分严格挑选的病例,可以施行肝、肺转移瘤的联合切除术<sup>300</sup>。

如果一个患者适于手术治疗,而且觉得肝或肺转移瘤可以切除,那么专家组推荐如下处理方法:(1)结肠切除,同期或分期肝(肺)切除<sup>120,128</sup>; (2)先行2-3个月的新辅助化疗(例如:FOLFIRI或FOLFOX<sup>118</sup>,或CapeOX±贝伐珠单抗,或FOLFIRI或FOLFOX±西妥昔单抗或帕尼单抗[仅用于KRAS野生型]),然后结肠切除并同期或分期肝/肺切除;或(3)先行结肠切除,然后新辅助化疗(同上),随后分期切除转移瘤。肺单发转移且能手术切除的患者应考虑先行结肠切除,然后行分期开胸手术,切除肺结节。化疗开始前先切除结肠原发癌灶的指征是极少的,仅应该用于原发瘤导致的严重症状(例如完全性肠梗阻)时。

肝/肺转移瘤完全切除的患者应给予上述讨论中同样方案的辅助化疗。当仅有肝转移时,如果治疗中心具有HAI的外科和化疗方面的经验,采用HAI加或不加5-FU/LV全身化疗(2B)仍不失为一种治疗选择。总体来说,新辅助和辅助化疗的总疗程不超过6个月。

### 同时性不可切除的肝或肺转移瘤

如果患者肝/肺转移瘤属于潜在可转化为可切除(见上述可切除性的转化)<sup>180</sup>,应该考虑使用高反应率的化疗方案,而且化疗后2个月重新评估可切除性,如果继续化疗则每2个月应该再次评估。如果转化性化疗中使用了贝伐珠单抗,那么最后一次化疗结束和手术的间隔应该最少6周,术后6-8周后可以考虑再次使用贝伐珠单抗。转移瘤变为可切除的患者应行同期或分期结肠切除加转移瘤切除,然后辅助化疗,推荐的术前加术后化疗总时程为6个月。推荐的辅助治疗方法包括针对晚期或转移性肿瘤的有效的化疗方案(2B)。已经完成新辅助化疗的患者可以考虑观察或给予缩

短疗程的辅助化疗。当仅有肝转移时,如果治疗中心具有HAI的外科和化疗方面的经验,采用HAI±5-FU/LV全身化疗(2B)仍不失为一个治疗选择。

转移瘤不可切除的患者如果经治疗后未能转化为可切除,应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性肿瘤适用的化疗方案。无根治意向的减瘤手术或消融均不推荐。

不可切除的仅有肝或仅有肺转移者(见上述判定可切除性),专家组推荐根据一线治疗来选择转移性疾病有效方案进行初始化疗(如:FOLFIRI、FOLFOX或CapeOX±贝伐珠单抗,或FOLFIRI或FOLFOX±西妥昔单抗或帕尼单抗[仅限KRAS野生型]),或FOLFOXIRI(2B)。

不可切除的同时性肝/肺转移瘤,仅在肿瘤临近梗阻或伴有明显出血,才应该考虑初始治疗行姑息性结肠切除来处理原发灶<sup>132</sup>。值得注意的是一线化疗后通常可见原发瘤症状明显缓解,甚至在化疗开始的头1-2周即可出现。若非原发肿瘤出现明显而严重的症状,不应常规进行原发瘤姑息性切除。这种情况下未切除的原发瘤很少引起相关并发症,但是切除会延误全身化疗的开始。原发肿瘤未切除不是使用贝伐珠单抗的禁忌证。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险,因为总体来说大肠穿孔,尤其是大肠癌原发病灶的穿孔是很罕见的。

当所有可测量的转移灶均可治疗时,可以考虑使用消融治疗,不论单独使用抑或联合手术切除(参见转移性肿瘤的治疗原则)。对以肝脏为导向的治疗,如动脉放射栓塞治疗、适型外照射放疗,专家组尚未达成一致共识(参见转移性肿瘤的治疗原则)。

### 同时性腹腔/腹膜转移

伴有腹膜转移并引起梗阻或者感觉即将出现梗阻者,姑息性的手术方法包括结肠切除、转流性造口、梗阻肠段的短路手术、支架植入;然后给予有效的化疗。

非梗阻性疾病的主要治疗是全身化疗。专家组目前认为对弥漫性转移的患者行肿瘤细胞减灭术（腹膜剥除术）和围手术期腹腔热灌注化疗<sup>301-303</sup>尚属于研究性质，不推荐用于临床试验以外的患者。当然，专家组充分认识到需要有临床试验来评价这些措施的风险和好处。NCI 临床试验 NCT01167725 眼下正在招募患者，旨在比较全身化疗±细胞减灭术和 MMC 腹腔热灌注化疗治疗结肠腺癌腹膜转移的疗效<sup>304</sup>。

### 异时性转移性肿瘤的诊断检查与处理

不推荐常规使用 PET-CT 来监测肿瘤是否复发。应该注意的是“PET-CT”中的 CT 常常不是增强 CT，因此扫描质量并不符合常规随访的要求。基于增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料，如果转移瘤可切除或者可能变为可切除，此时应考虑行 PET-CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET 可以发现可能存在的肝外转移灶，从而避免了手术治疗<sup>305,306</sup>。特别是在 Joyce 的报道中发现术前 PET 检查为 25% 的患者改变或避免了原有根治意向的肝切除术<sup>305</sup>。

与其他首次发现转移灶的情况一样，应留取原发或转移肿瘤组织进行 KRAS 基因分型，以评价抗 EGFR 的靶向药物是否适合使用。对于 KRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 分型，但是这项检测目前属于选做项目，而并非在使用抗 EGFR 靶向药物前的必备参考指标（参见 KRAS 和 BRAF 基因检测）。专家推荐多学科专家间密切的会诊，包括一旦确诊，即应由具有肝及肺转移瘤切除丰富经验的外科医生实施预先评估。

还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移：对患者既往化疗情况的评估；无需行结肠切除术。可切除患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、过去曾经化疗 2 种情况。对可切除的转移瘤，主要的治疗方法包括初始手术切除联合 6 个月的围手术期化疗。

通过交叉断层性影像学检查确定为转移瘤不可切除的患者（包括那些潜在可转化的患者），应根据既往化疗的情况选用有效的化疗，详见上述

进展后的治疗。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验，采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗（2B）仍不失为一个治疗选择。接受姑息化疗的患者应该每 2~3 个月接受 CT 或 MRI 的监测。

### 治疗后的监测

根治性手术和辅助化疗之后，应对结直肠癌患者进行监测，以评价治疗相关的并发症、发现可根治性切除的复发转移病灶和发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项前瞻性研究<sup>307-309</sup>和最近的三个荟萃分析<sup>310-313</sup>中得到了展示，后者的随机对照试验比较了低强度和高强度的术后随访监测计划。最近的另外一些影响了结直肠癌术后监测随访计划的研究还包括，纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的一个荟萃分析，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内<sup>84</sup>；还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发或远处转移的手术切除率和生存率均在上升，因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测<sup>314</sup>。但是，对结直肠癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存有争议<sup>315,316</sup>。

专家组推荐对于 I 至 III 期患者接受成功的治疗后（即无肿瘤残存）的监测包括：每 3-6 月一次病史询问和体格检查并持续 2 年，然后每 6 月一次直至满 5 年；如果临床医生认为（一旦复发）患者适合接受积极的根治性手术且肿瘤为 T2 或以上，应行基线检测 CEA，然后每 3-6 个月一次，持续 2 年<sup>317</sup>，随后 5 年内每半年一次<sup>310,317</sup>。结肠镜检查推荐在手术切除后 1 年左右进行（如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概 3-6 个月时进行）。推荐 3 年后重复肠镜检查，然后每 5 年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤（绒毛状息肉，息肉 > 1cm 或高级别上皮内瘤变），则应 1 年内重复肠镜检查<sup>318</sup>。如果患者发病年龄小于 50 岁则应该行更频繁的肠镜检查。II 期及 III 期患者推荐最初的 3 至 5 年每年行胸/腹/盆腔 CT 检查<sup>310,316</sup>，不推荐 PET-CT 为常规术前检查或随访监测。

## 结肠癌

初始时每3个月一次病史询问和体格检查的随访问期对Ⅲ期患者可能更有帮助，而对Ⅰ期患者则可能不需随访如此频繁（即也可以每6个月随访一次）。这条原则也适用于CEA测定，主要用来监测肿瘤的复发（详见以下“CEA水平升高的处理”），尽管治疗后的CEA测定只推荐用于当患者适合接受进一步处理时<sup>310,317</sup>。数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加，尤其是在术后头2年内<sup>318,319</sup>，因此，结肠镜随访的目的是发现和切除异时性息肉<sup>318</sup>。但是，治疗后的结肠镜随访并没有通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期<sup>318</sup>。HNPCC患者治疗后监测过程中推荐的结肠镜随访频率应该更高（即：每年一次）<sup>318</sup>。CT扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺）<sup>310</sup>。因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的无症状患者，不常规推荐CT扫描<sup>310,316</sup>。对手术切除的早期患者，不常规推荐应用PET-CT作为治疗后监测<sup>316</sup>。而且，在没有其他证据表明有转移时，不常规推荐应用PET-CT来监测转移灶。

治疗后监测还包括生存保健计划，具体涉及疾病预防措施，例如定期进行预防流感及肺炎的免疫接种，定期行口腔保健，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检来筛查伴发疾患，包括结肠癌及其治疗所带来的心理压力。一项针对结直肠癌患者的生存保健计划最近已经出版<sup>320</sup>。

其他的建议包括监测结肠癌及其治疗带来的远期后遗症，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）<sup>321-325</sup>，永久的神经病变（奥沙利铂治疗的常见副作用）<sup>88</sup>。这些并发症的处理在最近的一篇综述中有详细描述<sup>326</sup>。

目前已有证据表明结肠癌治疗后某些生活习惯，比如戒烟，保持体重指数（BMI），经常锻炼身体，或者保持某种饮食习惯能改善结肠癌治疗后的预后。比如，一项回顾性的研究入组了从1989至1994年参加NSABP临床试验的Ⅱ期和Ⅲ期的结肠癌患者，研究结果显示BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ 的患者肿瘤复发率及死亡率升高<sup>327</sup>。一项前瞻性研究观察了CALGB89803辅助化疗

临床试验的Ⅲ期结肠癌患者，发现DFS和运动量直接相关<sup>328</sup>。此外，多食用水果，蔬菜，禽类和鱼类，少食用红肉，以及多食用谷物而少食用精制粮食和高糖会改善肿瘤的复发率及死亡率<sup>329</sup>。最近一项大宗队列研究表明，Ⅰ-Ⅲ期男性结直肠癌患者体力活动的增加与肠癌相关死亡率、总死亡率降低有关<sup>330</sup>。对可能降低结直肠癌复发率的生活方式的宣传，同时也为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。

专家组建议Ⅳ期结肠癌接受有根治意向的手术以及随后的辅助治疗后达到无肿瘤残留（NED）者，其治疗后监测与早期肿瘤相同，唯一不同的只是某些检查将会更频繁。具体来说，专家组推荐这些患者在结束辅助治疗的头2年内每3-6个月行胸/腹/盆腔CT扫描一次，然后每6-12个月一次，总共5-7年；专家组还推荐术后头2年内应每3月复查一次CEA，然后在接下来的3-5年内每6个月复查一次CEA。也不推荐PET-CT作为随访监测的常规检查手段。

### CEA 水平升高的处理

术后血CEA水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆CT扫描，可以考虑PET-CT检查。如果影像学检查正常而CEA仍在升高，应考虑PET-CT检查并每3个月重复一次CT扫描直到发现肿瘤或CEA稳定或下降。当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET-CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET-CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET-CT能发现并适合手术的可能性很小）。此种情况下指南同意行PET-CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查<sup>331</sup>，专家组不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。

### 小结

NCCN结肠/直肠/肛管癌临床指南专家组相信治疗结直肠癌必须使用

## 结肠癌

综合治疗的方法。专家组一致认可将患者纳入的临床试验比按照标准治疗或公认治疗更有好处。

对可切除结肠癌，推荐的外科手术方式是整块切除和足够的淋巴清扫。对所切除淋巴结进行适当的病理学评估很重要，要尽可能检测至少12枚淋巴结。专家组推荐的III期结肠癌的辅助化疗方案有FOLFOX(1类，首选)、FLOX(1类)、CapeOx(2A)、5-FU/LV(2A)或卡培他滨(2A)；辅助化疗也是高危II期患者的一种治疗方法，专家组推荐5-FU/LV±奥沙利铂，或卡培他滨(三个方案的共识级别均为2A)。伴有肝或肺转移的患者，如果适合手术且能达到R0(完全)切除或完全消融，就应该考虑手术切除。术前化疗可以作为同时性或异时性可切除转移瘤的初始治疗，或者经过化疗可以将不可切除转移瘤转化为可切除时，初始治疗也应该考虑术前化疗(即转化性化疗)。肝/肺转移瘤切除术后应给予辅助化疗。结肠癌患者治

疗后的监测随访包括定期检测血CEA，以及定期胸腹盆CT扫描和结肠镜检查，同时也推荐进行生存保健计划来处理治疗的远期并发症、帮助疾病预防和养成健康的生活方式。弥漫转移性结肠癌的治疗推荐，代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的。治疗开始时应对治疗过程进行预先规划，包括在患者无进展或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。专家组推荐的晚期或转移性肿瘤的初始化疗方案取决于患者是否适合高强度治疗。高强度的化疗方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX，和FOLFOXIRI(2B类)；基于目前研究数据，生物制剂(如，贝伐珠单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗)与上述药物的联合应用部分已获治疗推荐，部分被列为一种治疗选择。肿瘤进展患者的化疗方案的选择取决于初始治疗。

参考文献:

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. Available at: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/caac.20073v1>.
2. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
3. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1253-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
4. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
5. Bonelli L, Martinez H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
6. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
8. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
9. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
10. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.
11. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
12. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014>.
13. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888778>.
14. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *College of American Pathologists Consensus Statement* 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.
15. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
16. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.
17. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.
18. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.
19. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.
20. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.
21. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.
22. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923599>.
23. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-2238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820343>.
24. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
25. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.
26. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172729>.
27. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885809>.
28. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
29. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.
30. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6166-6171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901106>.
31. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J*

- Clin Oncol 2006;24:878-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418493>.
32. Bertagnoli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383790>.
33. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
34. Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190495>.
35. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
36. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11100053>.
37. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
38. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270246>.
39. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377967>.
40. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
41. Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018966>.
42. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
43. Grover S, Stoffel EM, Mercado RC, et al. Colorectal cancer risk perception on the basis of genetic test results in individuals at risk for Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:3981-3986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620492>.
44. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 2008;129:238-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208804>.
45. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998;58:3455-3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699680>.
46. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228023>.
47. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867608>.
48. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.
49. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3- EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (May 20 suppl):4001. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4001>.
50. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.
51. Kerr DJ, Midgley R. Defective mismatch repair in colon cancer: a prognostic or predictive biomarker? *J Clin Oncol* 2010;28:3210-3212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498404>.
52. Ng K, Schrag D. Microsatellite instability and adjuvant fluorouracil chemotherapy: a mismatch? *J Clin Oncol* 2010;28:3207-3210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498398>.
53. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
54. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-9112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074488>.
55. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848810>.
56. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
57. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
58. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.
59. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3721127>.
60. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4007423>.
61. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994:208-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971>.
62. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024315>.

63. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257314>.
64. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713712>.
65. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013>.
66. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679304>.
67. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630>.
68. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103285>.
69. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071061>.
70. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
71. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059. *Cancer Treat Rev* 2004;30:707-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541580>.
72. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893502>.
73. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372057>.
74. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204:439-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324779>.
75. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468803>.
76. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798899>.
77. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8 Suppl 3:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813591>.
78. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.
79. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995:51-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577206>.
80. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553229>.
81. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 819-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883956>.
82. Sargent DJ, for the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Group. Timedependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: Lessons from the 20,800-patient (pt) ACCENT dataset [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4008. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4008](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4008).
83. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.
84. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.
85. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010;28:460-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008641>.
86. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
87. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):3501. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/3501](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/3501).
88. Andre 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.
89. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4007. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4007](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4007).
90. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199089>.
91. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091614>.
92. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07 [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):LBA3500. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/LBA3500](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA3500).
93. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>.
94. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
95. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
96. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715291>.
97. Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1343-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658525>.
98. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314627>.
99. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550154>.
100. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.
101. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
102. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.
103. Love N, Bylund C, Meropol NJ, et al. How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4020. Available at: [http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4020](http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4020).
104. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334519>.
105. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067028>.
106. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351597>.
107. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007;370:2020-2029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404>.
108. Yothers GA, O'Connell MJ, Colangelo L, et al. 5-FU and leucovorin (Lv) with or without oxaliplatin (Ox) for adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: Long-term follow-up of NSABP C-07 with survival analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2010:401. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=72&abstractID=2353](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=2353).
109. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-3461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687149>.
110. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19:3801-3807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559717>.
111. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425>.
112. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179549>.
113. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940184>.
114. Gramont AD, Cutsem EV, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4):362. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=103&abstractID=71344](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=103&abstractID=71344).
115. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.
116. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
117. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.
118. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
119. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
120. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*

- 1997;15:938-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.
121. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
122. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
123. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
124. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657; discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
125. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.
126. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
127. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.
128. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
129. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
130. Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.
131. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
132. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
133. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
134. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
135. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
136. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
137. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.
138. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
139. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.
140. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.
141. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.
142. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
143. ACR-ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2007. Available at: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guide\\_lines/ro/imrt.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guide_lines/ro/imrt.aspx). Accessed 2010.
144. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensitymodulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
145. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961>.
146. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.
147. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.
148. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.
149. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.
150. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.
151. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann*

- Surg 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.
152. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.
153. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.
154. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
155. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.
156. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
157. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
158. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.
159. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
160. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.
161. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.
162. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
163. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.
164. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.
165. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.
166. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
167. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.
168. Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. Presented at the 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium January 15-17, 2009; San Francisco, California. 497.
169. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.
170. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.
171. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in firstline treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
172. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175435>.
173. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
174. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.
175. Combination Chemotherapy and Bevacizumab Before or After Surgery in Treating Patients With Colorectal Cancer With Liver Metastases That Could Be Removed By Surgery. National Cancer Institute (NCI); 2011. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189227?term=NSABP+C-11&rank=1>. Accessed 2011.
176. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.
177. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.
178. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.
179. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
180. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.

181. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:14-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677801>.
182. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053>.
183. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
184. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>.
185. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
186. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807987>.
187. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053508>.
188. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944126>.
189. Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer* 2004;101:2170-2176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470715>.
190. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>.
191. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921465>.
192. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.
193. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.
194. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11: 981-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030638>.
195. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007;12:38-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227899>.
196. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665611>.
197. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824706>.
198. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-3508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908660>.
199. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867200>.
200. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23:4553-4560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002847>.
201. Kohne C, Mineur L, Greil R, et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;414. Available at:
202. Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35:1338-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658524>.
203. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.
204. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443619>.
205. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):LBA4011. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/LBA4011](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/LBA4011).
206. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602073>.
207. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4028. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4028](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4028).
208. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal

- cancer. *Oncologist* 2006;11:1010-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030643>.
209. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026800>.
210. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.
211. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
212. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689577>.
213. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410113>.
214. Lentz F, Tran A, Rey E, et al. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:21-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727486>.
215. O'Dwyer P.J. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:992-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030640>.
216. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609103>.
217. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:632-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606256>.
218. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.
219. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169795>.
220. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548840>.
221. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235136>.
222. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3347-3353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748>.
223. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255311>.
224. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.
225. Product Insert. ELOXATIN (oxaliplatin). Bridgewater, NJ: sanofiaventis U.S. LLC; 2009. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021492s011,021759s009lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021492s011,021759s009lbl.pdf). Accessed 2010.
226. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>.
227. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217938>.
228. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188-1189; author reply 1189-1190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309961>.
229. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007;25:4028-4029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664456>.
230. Knijn N, Tol J, Koopman M, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067912>.
231. Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:289-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394142>.
232. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786657>.
233. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933>.
234. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
235. Package Insert. XELODA® (capecitabine). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals; 2005. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/020896s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020896s016lbl.pdf). Accessed 2010.
236. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008;26:2118-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445840>.
237. Schmol H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;

- 11:1003-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030642>.
238. Package Insert. Camptosar® (irinotecan hydrochloride injection). New York, NY: Pfizer, Inc.; 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020571s031s032s033s036s037lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020571s031s032s033s036s037lbl.pdf). Accessed 2010.
239. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP- glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007088>.
240. UGT1A1 for Irinotecan Toxicity: Managing medication dosing and predicting response to treatment of cancer with irinotecan (Camptosar®, CPT-11). LabCorp Laboratory Corporation of America; 2010. Available at: [https://www.labcorp.com/wps/portal/!ut/p/c/0/04\\_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os\\_hQV5NqQ09LYwMDS38nAyMv8zAjC6cql\\_cAA\\_2CbEdFABIUI5s!/?WCM\\_PORTLET=PC\\_7\\_UE4S19300F7202JNDV\\_EFE2007\\_WCM&WCM\\_GLOBAL\\_CONTEXT=/wps/wcm/connect/labcorp+content/LabCorp/Provider/Resources/Services/Pharmacogenetics](https://www.labcorp.com/wps/portal/!ut/p/c/0/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os_hQV5NqQ09LYwMDS38nAyMv8zAjC6cql_cAA_2CbEdFABIUI5s!/?WCM_PORTLET=PC_7_UE4S19300F7202JNDV_EFE2007_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/labcorp+content/LabCorp/Provider/Resources/Services/Pharmacogenetics). Accessed 2010.
241. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4534-4538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008691>.
242. The Invader® UGT1A1 Molecular Assay HOLOGICTM; 2010. Available at: [http://www.invaderchemistry.com/invader\\_applications/invaderugt1a1.html](http://www.invaderchemistry.com/invader_applications/invaderugt1a1.html). Accessed 2010.
243. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009;77:113-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628950>.
244. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/3570](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570).
245. Mitry E, Fields ALA, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541>.
246. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506171>.
247. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738537>.
248. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, C: Genentech, Inc.; 2009. Available at: <http://daily.med.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=14571&CFID=54483017&CFTOKEN=2b48b8f5210987e0-3B42D442-0B95-3FCF-32E159177FB92553&jsessionid=ca30e3863753695d5d38>. Accessed 2010.
249. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.
250. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024865>.
251. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.
252. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-9106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
253. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>.
254. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196673>.
255. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2009. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125084s167lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s167lbl.pdf). Accessed 2010.
256. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2009. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf). Accessed 2010.
257. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
258. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
259. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.
260. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.
261. Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.
262. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4001. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/4001](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001).
263. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol* 2007;18:963-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488734>.
264. Heun J, Hohen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:529-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553202>.
265. Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to

- panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4134. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4134](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4134).
266. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
267. Burtness B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:5-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470276>.
268. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Biomarkers predictive for outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line FOLFOX4 plus or minus cetuximab: Updated data from the OPUS study. *J Clin Oncol* 2010;428. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=72&abstractID=1910](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1910).
269. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
270. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.
271. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.
272. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.
273. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.
274. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol* 2010;17:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.
275. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.
276. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.
277. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
278. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.
279. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.
280. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.
281. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.
282. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.
283. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.
284. Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3506. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/3506](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3506).
285. Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.
286. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
287. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2078-2083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169794>.
288. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs. FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 2007;270. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=45&abstractID=10588](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10588).
289. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
290. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-1412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807986>.
291. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol* 2009;27:2848-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380443>.
292. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) Plus Irinotecan (CPT-11) is Active in CPT-11-Refractory Colorectal Cancer (CRC) that Expresses Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:7. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=10&abstractID=7](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=7).
293. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.

294. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202102>.
295. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.
296. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
297. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.
298. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
299. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.
300. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
301. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.
302. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.
303. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-6242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917862>.
304. Standard Therapy With or Without Surgery and Mitomycin C in Treating Patients With Advanced Limited Peritoneal Dissemination of Colon Cancer. NCI; 2010. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01167725?term=cytoreductive+surgery+colorectal&rank=4>. Accessed 2010.
305. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
306. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
307. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.
308. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.
309. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
310. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.
311. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529575>.
312. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.
313. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
314. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.
315. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006;15:1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891116>.
316. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.
317. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.
318. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.
319. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
320. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.
321. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.
322. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.
323. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.

324. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer : patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.
325. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.
326. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893; quiz 894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
327. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.
328. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.
329. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.
330. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102- 2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
331. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.

## NCCN 直肠癌专家组成员

\*Paul F. Engstrom, MD/Chair †  
Fox Chase Cancer Center

J. Pablo Arnoletti, MD ¶  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

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

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

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

\*Michael A. Choti, MD ¶  
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center  
at Johns Hopkins

Harry S. Cooper, MD ≠  
Fox Chase Cancer Center

Raza A. Dilawari, MD ¶  
St. Jude Children's Research Hospital/ University of  
Tennessee Cancer Institute

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

Marwan G. Fakih, MD †  
Roswell Park Cancer Institute

James Fleshman, Jr., MD ¶  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

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

Jean L. Grem, MD †  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

James A. Knol, MD ¶  
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

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

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

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

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

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

\*Leonard Saltz, MD † ‡ ▽  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

David Shibata, MD ¶  
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at  
the University of South Florida

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

William Small, Jr. MD§  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of  
Northwestern University

Constantinos Sofocleous, MD, PhD φ  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

James Thomas, MD  
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J.  
Solove Research Institute at The Ohio State  
University

\*Alan P. Venook, MD † ‡  
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer  
Center

Christopher Willett, MD §  
Duke Comprehensive Cancer Center

**NCCN**

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

†肿瘤内科  
§放疗/肿瘤放射科  
¶外科/肿瘤外科  
≠病理科  
‡血液科/血液肿瘤科  
▽ 内科  
□胃肠科  
φ 诊断介入放射科  
\*编写委员会成员

## 目录

[NCCN直肠癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

### 临床表现和主要治疗:

- [带蒂息肉伴癌浸润 \(REC-1\)](#)
- [广基息肉伴癌浸润 \(REC-1\)](#)
- [适合切除的直肠癌 \(REC-2\)](#)
  - [T1-2,N0: 主要治疗和辅助治疗 \(REC-3\)](#)
  - [T3,N0 或任何 T,N1-2: 主要治疗和辅助治疗 \(REC-4\)](#)
  - [T4 和/或局部不可切除: 主要治疗和辅助治疗 \(REC-4\)](#)
  - [任何 T,任何 N,M1: 转移瘤可切除的治疗和监测 \(REC-5\)](#)
  - [任何 T,任何 N,M1: 转移瘤不可切除或医学上不耐受手术的治疗 \(REC-6\)](#)

[监测 \(REC-7\)](#)

[复发和检查 \(REC-8\)](#)

[术后CEA升高 \(REC-8\)](#)

[病理评估的原则 \(REC-A\)](#)

[手术治疗的原则 \(REC-B\)](#)

[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)

[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

[晚期或转移性直肠癌的化疗 \(REC-E\)](#)

[随诊的原则 \(REC-F\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

NCCN成员机构的临床试验可查询  
[http://www.nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html)

NCCN对共识的分类:  
除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。  
见[NCCN对共识的分类](#)

这些指南是作者根据最新一致公认的治疗方法做出的共识的陈述。任何临床医师欲参考或应用该指南应该按照个人所在的临床环境做出独立的医疗判断, 以决定患者需要的护理和治疗。NCCN对该指南内容的使用或应用不发表任何陈述或保证, 并且不承担使用或应用后的一切责任。该指南版权为NCCN所有。未经NCCN书面允许, 该指南和解释部分不能以任何形式复制。© 2011.

## 指南更新概要

**NCCN 直肠癌指南 2011 年第 4 版与 2011 年第 3 版相比，主要变化包括：**

### [REC-C 2-1, REC-E 6-4, REC-E 6-5](#)

- 增加注释，引导使用者获取有关醛氢叶酸短缺的更多信息；
- “尽管在欧洲已经使用，但在美国左旋 LV 尚未批准用于结直肠癌的治疗；左旋 LV 200 mg/m<sup>2</sup> 等效于 LV 400 mg/m<sup>2</sup>。”该申明中的第一句话被删除。

**NCCN 直肠癌指南 2011 年第 3 版与 2011 年第 2 版相比，主要变化包括：**

### [MS-1](#)

- 更新了讨论部分以反映流程图中的变化。

**NCCN 直肠癌指南 2011 年第 2 版与 2011 年第 1 版相比，主要变化包括：**

基于近来的研究报告，在指南的转移性疾病部分删除了与 BRAF 相关的以前的脚注，新增如下脚注：

- 一线治疗推荐的脚注：具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。此脚注适用于 [REC-5](#)，[REC-E 6-1](#) 到 [REC-E 6-3](#)。
- 一线治疗后进展的脚注：具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。此脚注适用于 [REC-10](#)，[REC-E 6-1](#)，[REC-E 6-3](#)。
- 相关信息更新于“病理评估的原则”之页面[REC-A 6-5](#)。

## UPDATES

## 指南更新概要

NCCN 直肠癌指南 2011 年第 1 版与 2010 年第 3 版相比，主要变化包括：

**REC-3 和 REC-4**

- 对于病理分期为 T3,N0,M0 或 T1-3, N1-2 的患者，术后，“持续 5-FU/RT 或 5-FU 推注+亚叶酸钙/RT 或卡培他滨/RT，然后 5-FU±亚叶酸钙或 FOLFOX 或卡培他滨±奥沙利铂”增加到辅助化疗的方案中。
- 卡培他滨联合奥沙利铂增加为辅助化疗的方案
- 卡培他滨/RT 从 2B 类推荐改变为 2A 推荐

**REC-4**

- 辅助化疗中 5-FU±亚叶酸钙从 1 类推荐变为 2A 类推荐。

**REC-5**

- 卡培他滨/RT 从 2B 类推荐变为 2A 类推荐。
- 卡培他滨联合奥沙利铂增加为辅助化疗方案。

**REC-8**

- 孤立的盆腔/吻合口复发灶-增加分类“潜在可切除”或“不可切除”。对于潜在可切除，手术切除增加为一种可选择的治疗方式。对于不可切除的患者，化疗±RT 为一种治疗的选择。

**REC-9**

- 可切除的异时性转移的患者接受了有效的新辅助化疗并切除后，推荐将“继续重复初始化疗”改为“重复新辅助化疗或 FOLFOX”。

**REC-A 6-2**

- 报告病理分期时增加如下参数：环周切缘，新辅助治疗疗效，淋巴管血管浸润，神经侵犯，淋巴结外肿瘤种植结节（TD）。
- 描述增加以下几个方面：环周切缘，新辅助化疗疗效。

**REC-A 6-3**

- 描述增加了以下几个方面：环周切缘，新辅助化疗疗效。

**REC-B 3-1**

- 经肛门切除-条目 2：做出如下修改，“当病变能在直肠中清晰辨认时，经肛门微手术（TEM）可以使用。TEM 对于更近端的病灶在技术是上可行的”。

**REC-B 3-2****肝**

- 申明“肝切除是一种治疗选择”的条目被移动到第一条目顺位
- 条目 7-“肝动脉内栓塞”改为“经肝动脉导向的栓塞治疗”

**肺**

- 条目 7-“部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。（3 类）”，上述表述加至原则中。

**REC-C 2-1**

- 增加 CapeOX 剂量方案及参考文献

**REC-D**

- 原则中新增“肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）（3 类推荐）”
- 新增条目 10：“副反应处理：所有女性患者都应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。所有男性患者都应评估勃起障碍，如果需要可以早期干预。”

**REC-E 6-2**

- 适合强烈化疗的患者，增加卡培他滨联合贝伐单抗为一种治疗选择，此前该方案仅限用于不适合强烈化疗的患者。
- 适合强烈化疗的患者，增加伊立替康联合奥沙利铂（IROX）为一种治疗选择。

**REC-E 6-3**

- 脚注 3-增加如下表述“目前仍没有足够证据来支持常规使用 Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性”

**REC-F 6-5**

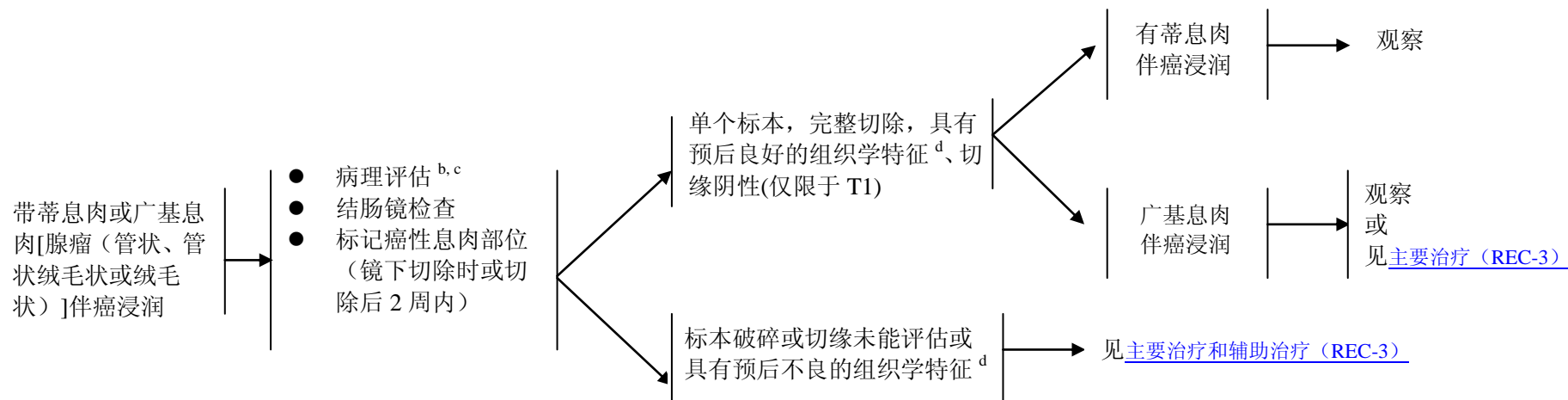
- 增加 IROX 剂量方案及参考文献

## UPDATES

临床表现<sup>a</sup>

## 诊断检查

## 结果



a 所有的结肠癌患者都应该询问家族史，如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌（HNPCC）、家族性腺瘤性息肉病（FAP）和轻表型家族性腺瘤性息肉病（AFAP），请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

b 确定存在浸润癌（pT1）。pTis 在生物学上不具备转移潜能。

c 目前还未确定分子标志物是否对制订治疗决策（预测性标志物）和判断预后有用。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:979-994.

d 见[病理评估的原则（REC-A）](#)——内镜下切除的恶性息肉。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

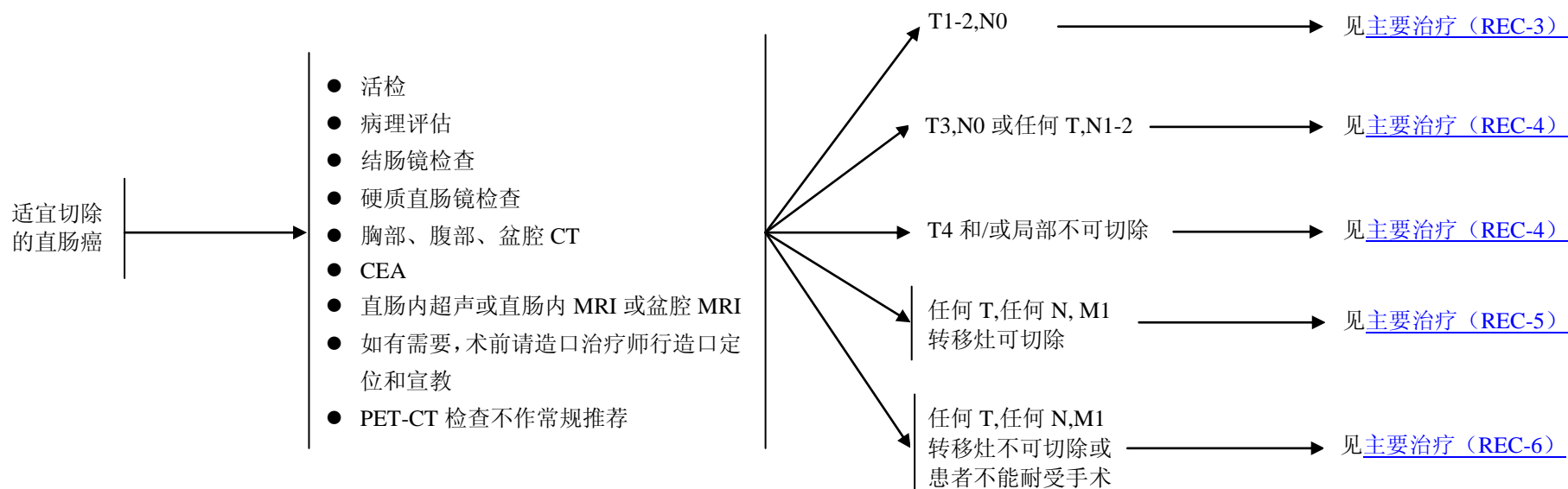
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-1

临床表现<sup>a</sup>

诊断检查

临床分期



<sup>a</sup> 所有的结肠癌患者都应该询问家族史, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌 (HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 和轻表型家族性腺瘤性息肉病 (AFAP), 请参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)。

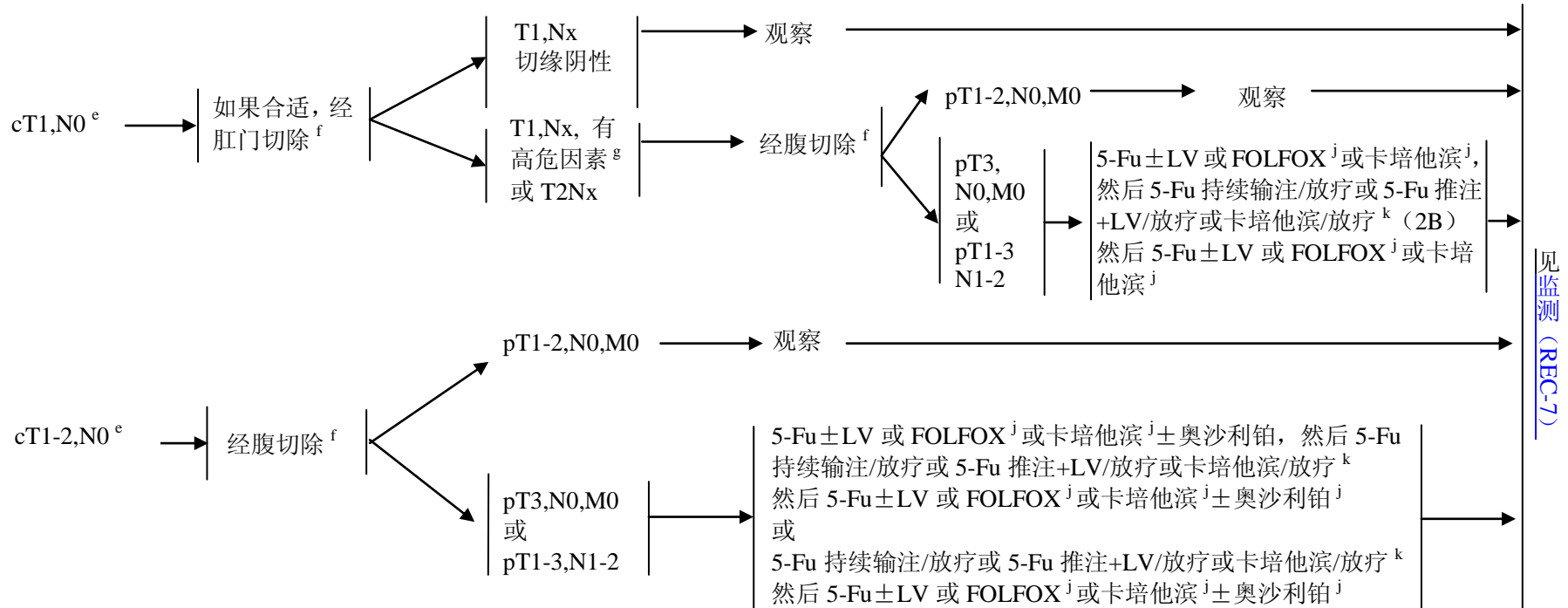
注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。 REC-2

临床分期

主要治疗

辅助治疗<sup>h,i</sup>

(推荐 6 个月的围手术期治疗)



e T1-2,N0 应根据直肠内超声或 MRI 来确定。

f 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)

g 高危因素包括：切缘阳性、淋巴管血管浸润、分化差。

h 见[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)

i 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

j FOLFOX 和卡培他滨的应用是从治疗结肠癌证据的外推，直肠癌的临床试验仍在进行中。

k 支持卡培他滨/放疗的证据仍然不多，还没有 III 期临床试验数据。相关临床试验正在进行。

Kim J-Sang et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 54(2): 403-408.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

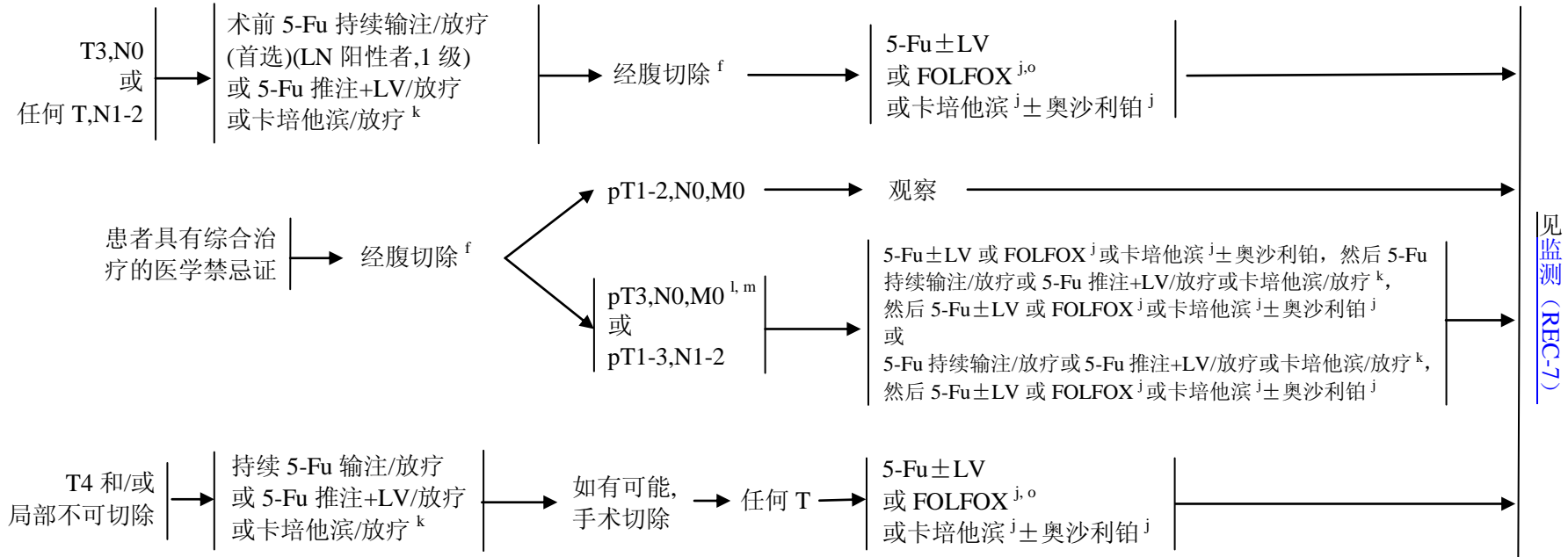
REC-3

临床分期

主要治疗

辅助治疗<sup>h, i, n</sup>

(推荐6个月的围手术期治疗)



f 见外科治疗的原则 (REC-B)

h 见辅助治疗的原则 (REC-C)

i 见放射治疗的原则 (REC-D)

j FOLFOX 和卡培他滨的应用是从治疗结肠癌的证据的外推, 直肠癌的临床试验还没有结论。

k 支持卡培他滨/放疗的证据仍然不多, 还没有III期临床试验数据。相关临床试验正在进行。

Kim J-Sang et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 54(2): 403-408.

l 不推荐放疗同期使用氟尿嘧啶类之外的化疗药物。

m 对于 T3,N0 的上段直肠癌, 若切缘阴性、无不良预后因素者, 放疗的额外效果有限, 可考虑予化疗。

n 所有接受术前辅助治疗的患者, 无论术后病理结果如何, 都应接受术后辅助治疗。

o 一项比较术后 5-Fu/LV、FOLFOX 和 FOLFIRI 效果的组间试验正在进行。

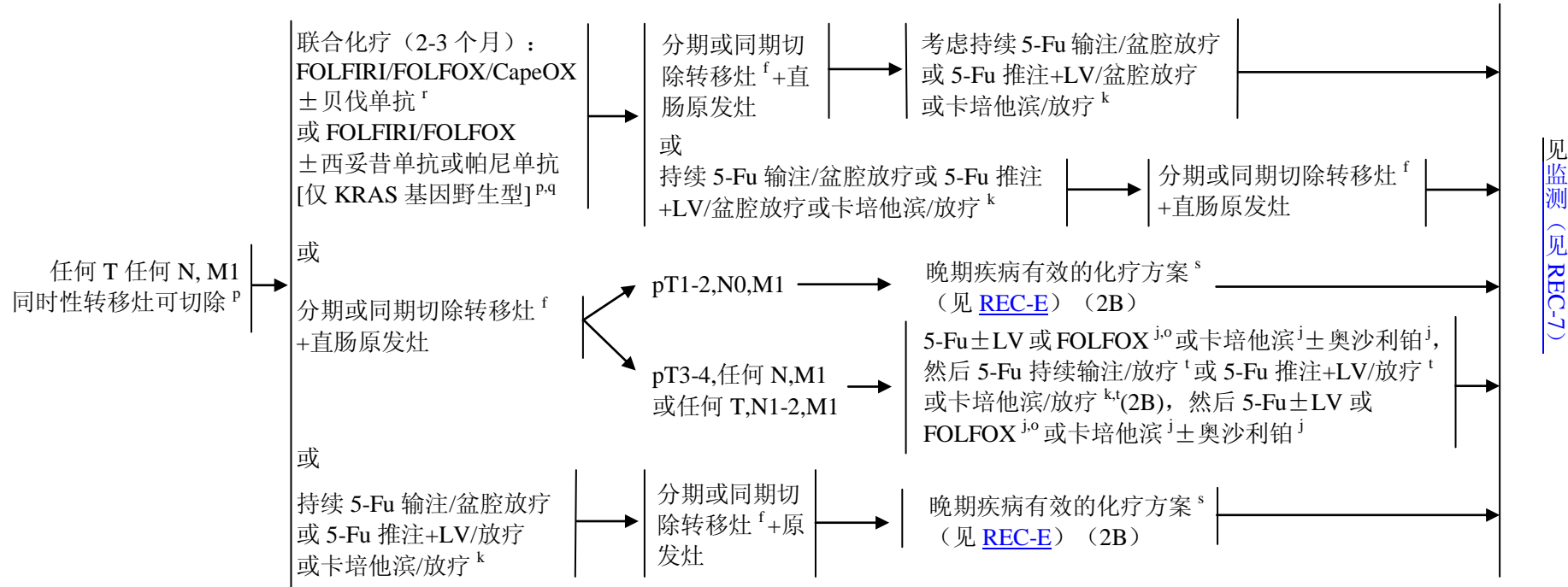
注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

临床分期

主要治疗

辅助治疗<sup>h,i</sup>

(转移灶已切除) (推荐6个月的围手术期治疗)



见监测 (见 REC-7)

f 见外科治疗的原则 (REC-B)

h 见辅助治疗的原则 (REC-C)

i 见放射治疗的原则 (REC-D)

j FOLFOX 和卡培他滨的应用是从治疗结肠癌的证据的外推, 直肠癌的临床试验尚在进行中。

k 支持卡培他滨/放疗的证据仍然不多, 还没有III期临床试验数据。相关临床试验正在进行。Kim J-Sang et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 54(2): 403-408.

o 一项比较术后 5-Fu/LV、FOLFOX 和 FOLFIRI 效果的组间试验正在进行。

p 检测肿瘤 KRAS 基因状态(如果 KRAS 未突变, 考虑检测 BRAF 基因状态)。见病理评估的原则 (REC-A 6-5)——KRAS 和 BRAF 突变检测。

q 具有 V600E BRAF 突变的患者, 似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何, 一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。

r 术前或术后联合应用 5-Fu 类和贝伐单抗的安全性仍未得到充分评价。最后一次应用贝伐单抗之后至少 6 周后方可行择期手术。尤其是在 65 岁以患者中, 中风和其他动脉血管意外的风险增加。使用贝伐单抗可能影响伤口愈合。

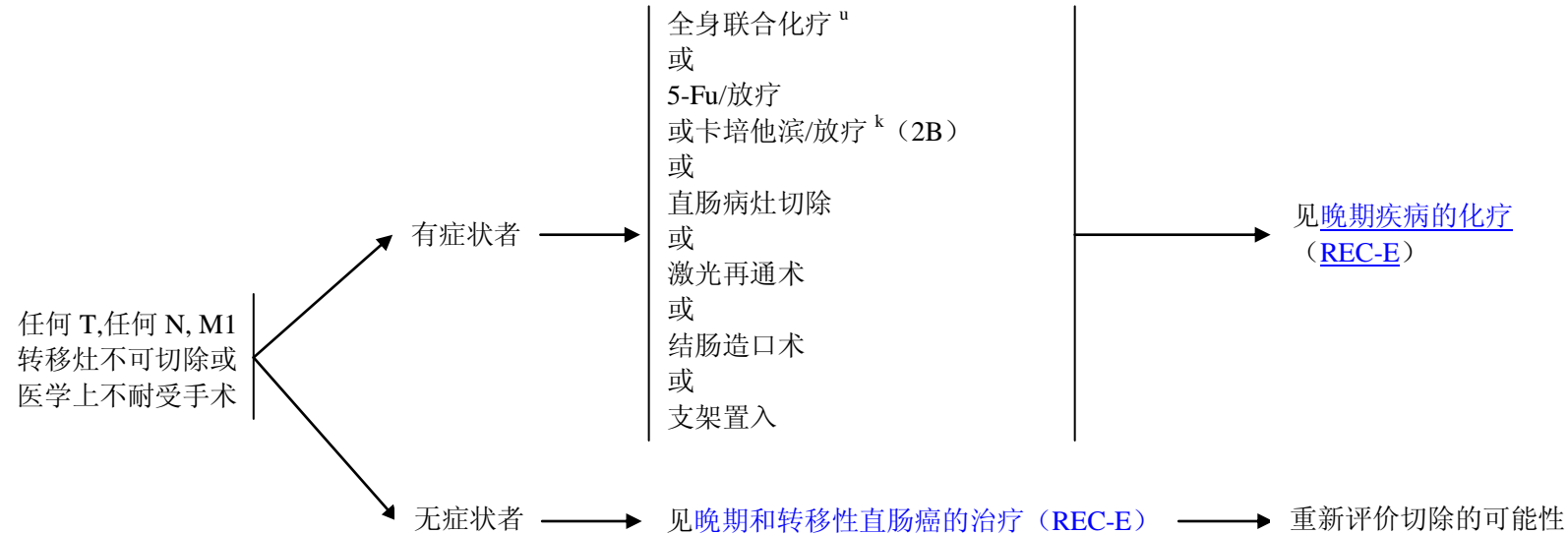
s FOLFOXIRI 不推荐应用于此类情况

t 放疗仅建议用于盆腔复发风险增加的患者。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 临床分期

## 主要治疗



k 支持卡培他滨/放疗的证据仍然不多，还没有III期临床试验数据。相关临床试验正在进行。

Kim J-Sang et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 54(2): 403-408.

p 检测肿瘤 KRAS 基因状态（如果 KRAS 未突变，考虑检测 BRAF）。见[病理评估的原则 \(REC-A 6-5\)](#)——KRAS 和 BRAF 突变检测。

u 见[晚期和转移性直肠癌的治疗 \(REC-E\)](#)。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-6

## 监测

- 2年内每3-6个月询问病史体格检查，然后每6个月一次，共5年
- 对于T2及以上肿瘤，2年内每3-6个月检查CEA<sup>v</sup>，然后每6个月一次，共5年
- 转移复发高危患者每年查胸、腹、盆腔CT，共3年<sup>w,x</sup>
- 术后1年内行肠镜检查，如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查，术后3-6个月检查
  - 如果有异常，1年内复查
  - 如果未发现晚期腺瘤<sup>y</sup>，则3年内复查，以后每5年一次<sup>z</sup>
- 低位前切除者每6个月一次行直肠镜检查，共5年<sup>aa</sup>
- PET-CT检查不作常规推荐
- 见[随诊的原则 \(REC-F\)](#)

CEA持续升高  
或有复发的证据

见[诊断检查和治疗 \(REC-8\)](#)

v 如果患者伴有潜在可切除的孤立转移灶。

w Desch CE, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005; 23(33): 8512-8519.

x CT检查对复发转移高危患者有价值（如血管、淋巴管浸润或肿瘤分化差）。

y 绒毛状腺瘤，直径大于1cm，或有高级别不典型增生。

z Rex DK, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006; 130(6): 1865-1871.

aa 直肠癌患者术后需行局部内镜检查以观察吻合口情况，早期发现局部复发。检查的最佳间隔仍不清楚。尚无具体的数据表明应该使用软式直肠镜还是硬式直肠镜。常规内镜超声作为早期监测检查的价值仍不清楚。

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

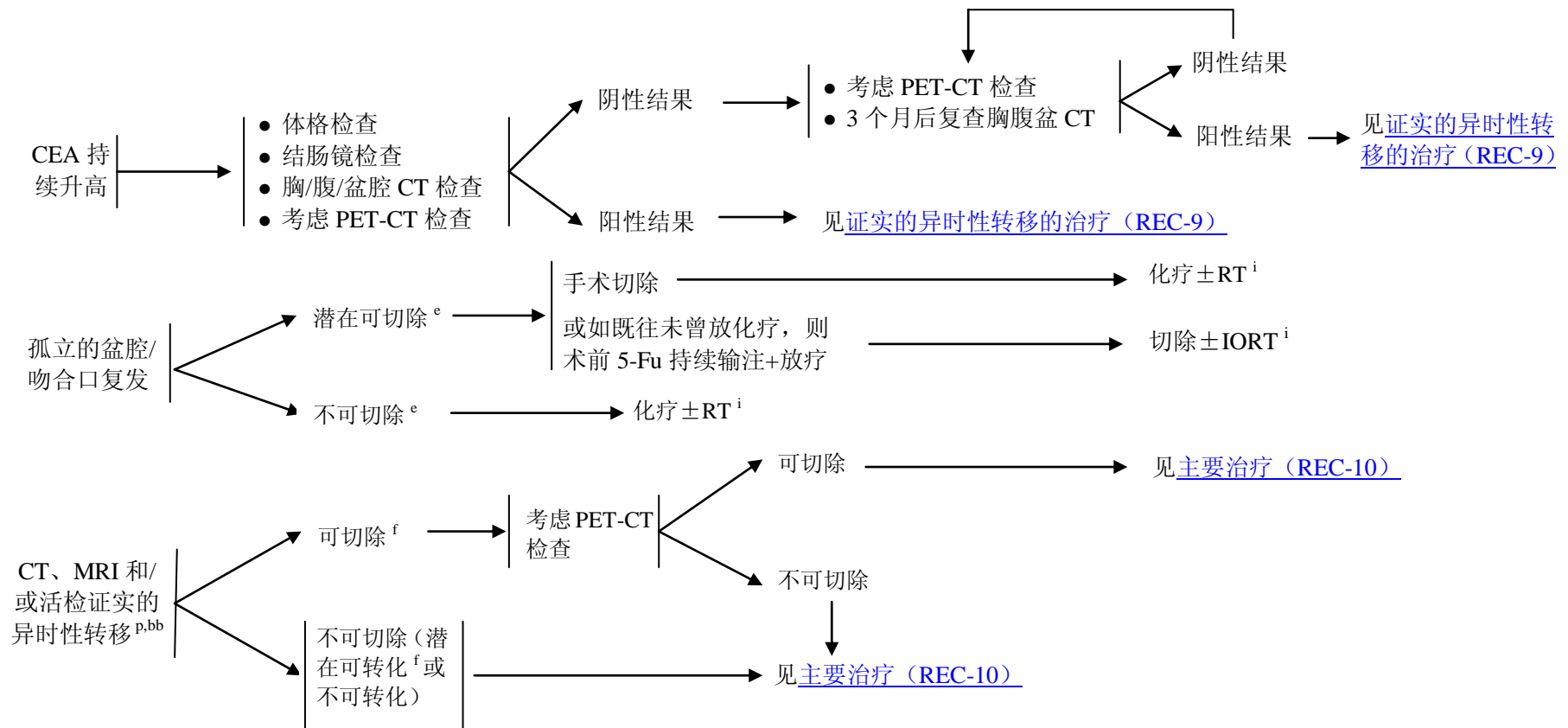
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-7

复发

诊断检查

治疗



<sup>f</sup> 见[外科治疗原则 \(REC-B\)](#)

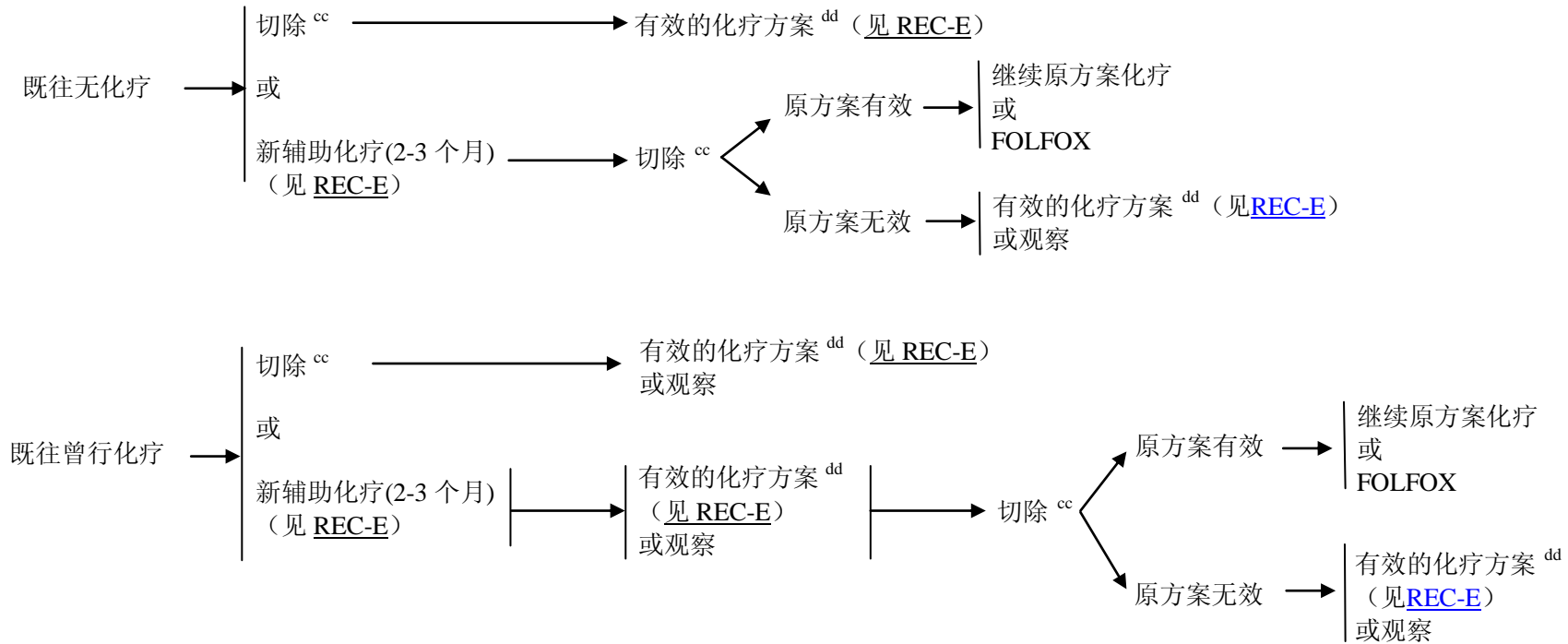
<sup>i</sup> 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

<sup>p</sup> 检测肿瘤 KRAS 基因状态 (如果 KRAS 未突变, 考虑检测 BRAF)。见[病理评估的原则 \(REC-A 6-5\)](#) ——KRAS 和 BRAF 突变检测。

<sup>bb</sup> 患者应该参加包括外科医生在内的多学科会诊来评估是否为潜在可切除患者。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

异时性转移瘤  
可切除 主要治疗

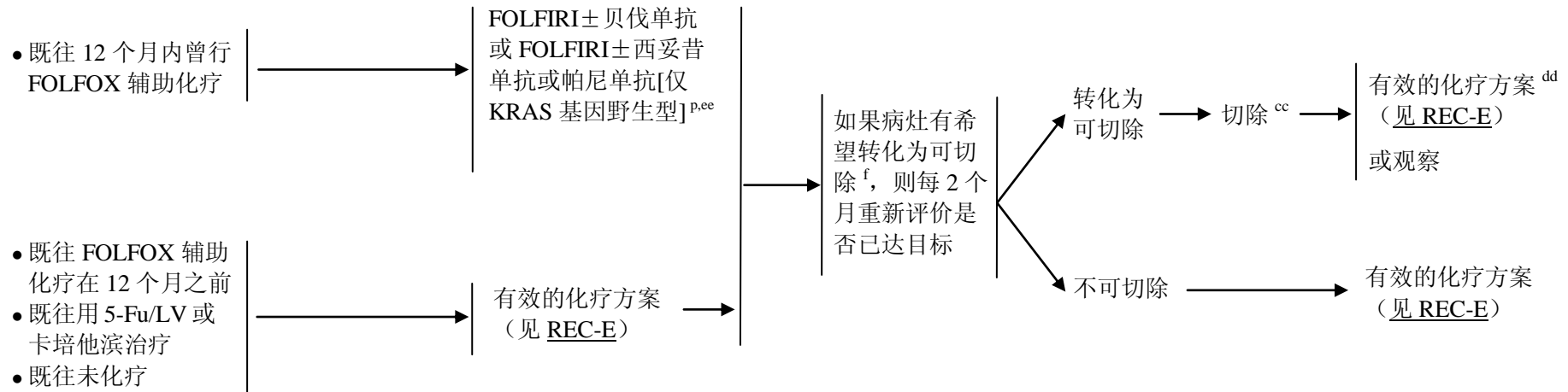


cc 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内，还可选用肝动脉灌注治疗±全身 5-Fu/LV (2B) 化疗。  
dd 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

异时性转移  
不可切除

## 主要治疗



f 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)

p 检测肿瘤 KRAS 基因状态 (如果 KRAS 未突变, 考虑检测 BRAF)。见[病理评估的原则 \(REC-A 6-5\)](#)——KRAS 和 BRAF 突变检测。

cc 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内, 还可选用肝动脉灌注治疗 ± 全身 5-Fu/LV (2B) 化疗。

dd 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

ee 具有 V600E BRAF 突变的患者, 似乎预后更差。现时有限的资料提示, 患者存在 V600E 突变时, 一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-10

## 病理评估的原则 (6-1)

### 内镜下切除的恶性息肉:

- 恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层 (pT1), pTis 不属于恶性息肉。
- 良好的组织学特征包括: 1 或 2 级分化, 无血管、淋巴管浸润, 切缘阴性。目前尚无对切缘阳性的统一定义。有人把阳性切缘定义为: (1) 肿瘤距切缘小于 1mm; (2) 肿瘤距切缘小于 2mm; (3) 电刀切缘可见癌细胞<sup>1-4</sup>。
- 不良的组织学特征包括: 3 或 4 级分化, 或血管、淋巴管浸润, 或切缘“阳性”。切缘阳性的定义见上述。
- 结直肠恶性广基息肉能否通过内镜下切除获得成功治疗, 目前尚有争议。文献似乎认为与带蒂恶性息肉相比, 广基恶性息肉内镜下切除后, 不良预后事件 (如肿瘤残留, 肿瘤复发, 死亡, 血道转移, 但不包括淋巴结转移) 的发生率更高。然而, 认真分析数据会发现, 息肉的外形本身并不是预后不良的一个很有意义的参数, 那些细胞分化 1 或 2 级、切缘阴性、无脉管浸润的恶性广基息肉, 能够通过内镜下切除获得成功治疗<sup>3-7</sup>。

### 经肛切除:

- 良好的组织病理学特征包括: 小于 3cm, T1, 1 或 2 级分化, 无血管、淋巴管浸润, 切缘阴性。<sup>8,9</sup>
- 不良的组织病理学特征包括: T1 但大于 3cm, 3 级分化, 或血管、淋巴管浸润, 或切缘阳性。<sup>8-10</sup>

### 直肠癌手术切除的适应证:

- 组织学证实的原发于直肠的恶性肿瘤。

见[病理分期第 2 页 \(REC-A 6-2\)](#)

见[淋巴结评估 \(REC-A 6-4\)](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测 \(REC-A 6-5\)](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-A  
6-1

## 病理评估的原则（6-2）

## 病理分期：

## ●病理报告中应该包括：

- 肿瘤分化程度
- 肿瘤浸润深度（T）（T分期是根据有活力的肿瘤细胞来决定的，经过新辅助治疗的标本内无细胞的黏液湖不认为是肿瘤残留）
- 检出淋巴结个数和阳性淋巴结数（N）（经过新辅助治疗的标本内无细胞的黏液湖不认为是肿瘤残留）
- 近端、远端和环周切缘的情况<sup>11-12</sup>
- 环周切缘（CRM）阳性的定义是肿瘤距切缘小于1mm<sup>13-14</sup>（见[分期ST-1](#)）
- 环周切缘<sup>13-17</sup>
- 新辅助治疗的疗效<sup>15,16,18,19</sup>
- 淋巴管/血管浸润<sup>15,16,20</sup>
- 神经周围浸润<sup>21-23</sup>
- 淋巴结外肿瘤种植结节<sup>24-25</sup>

●环周切缘 - 阳性 CRM 的定义是肿瘤距切缘小于 1mm。此评估包括淋巴结内的肿瘤或原发肿瘤的直接浸润，当然，如果 CRM 的阳性仅仅是由淋巴结内的肿瘤造成，那应该在病理报告中特别申明。对接受新辅助治疗的患者而言，阳性 CRM 更是一个术后局部复发的预测指标。部分研究显示，相较于原发肿瘤的直接浸润，继发于淋巴结转移的阳性 CRM 带来的局部复发率要更低。<sup>13-17</sup>

●新辅助治疗反应 - 最近，CAP（美国病理学会）指南及第七版 AJCC 分期手册均要求对直肠癌标本检查时应该评价新辅助治疗后的治疗反应。最低要求如下：

- 存在治疗反应；
- 未发现确切的治疗反应；

评估肿瘤治疗反应的分级系统改良自 Ryan 等的报道. *Histopathology* 2005;47:141-146.

- 0（完全反应）- 无活的癌细胞残留
- 1（中度反应）- 单个或小簇癌细胞残留
- 2（轻度反应）- 残留癌灶，间质纤维化
- 3（反应不良）- 仅少数或未见癌细胞消退

根据 CAP 的要求，对肿瘤的治疗反应分级为可选。然而，NCCN 直肠癌指南专家组推荐进行治疗反应分级。<sup>15,16,18,19</sup>

见[病理分期第 3 页（REC-A 6-3）](#)

见[恶性息肉、适合切除的直肠癌和病理分期第 1 页（REC A 6-1）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-A  
6-2

## 病理学检查的原则（6-3）

## 病理分期（续）

- 神经周围浸润（PNI）- PNI的出现，伴随着显著的预后不良。在多因素分析中发现，不论是癌症特异性的还是总的无病生存率，PNI均是一个独立的预后不良因素。对II期肠癌来说，伴有PNI的患者预后明显差于无PNI者，5年DFS分别为29%对82%（ $p=0.0005$ ）。在III期直肠癌，伴有PNI者预后显著不良<sup>21-23</sup>。
- 淋巴结外肿瘤种植（ENTD）-指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节，不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润，或者，比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存，因此，在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目。  
按第七版AJCC分期手册规约，ENTD被分期为pN1c。在II期结肠癌，伴有ENTD者预后显著不良，其5年DFS从80%降至50-60%（ $p<0.01$ ）。这种类似的不良预后结果页见于III期结肠癌。<sup>24-25</sup>

见[恶性息肉、适合切除的直肠癌和病理分期第1页（REC-A 6-1）](#)

见[病理分期第2页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

见[KRAS和BRAF突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。  
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-A  
6-3

## 病理学检查的原则（6-4）

## 淋巴结评估：

- AJCC 和美国病理学家协会(CAP)建议至少需送检 12 枚淋巴结才能准确判断为 II 期结直肠癌<sup>11,12,26</sup>。但是文献报道的 II 期结直肠癌诊断所需的淋巴结送检最低数目要求常不统一，分别有大于 7 枚，大于 9 枚，大于 13 枚，大于 20 枚，大于 30 枚<sup>26-34</sup>。这些研究多数将结肠癌和直肠癌混合在一起分析，而且未经新辅助治疗，初始治疗即为手术。有 2 项只限于直肠癌的研究指出至少检出 14 枚和 10 枚淋巴结才能准确判断为 II 期直肠癌<sup>30,33</sup>。淋巴结检出数目跟患者年龄、性别、肿瘤分化程度和部位有关<sup>27</sup>。对 II 期结肠癌（pN0），如果初始检查不能找到 12 枚淋巴结，推荐病理医生应该重新解剖标本，重新送检更多的疑似淋巴结的组织。如果最终还是找不够 12 枚淋巴结，应在报告上加注评论，表明已经尽力解剖淋巴结。接受过新辅助治疗的直肠癌患者平均淋巴结检出数目明显少于直接手术患者（13:19,  $p<0.05$ , 7:10,  $p<0.001$ ）<sup>35,36</sup>。如果以 12 枚淋巴结作为准确分期标准的话，接受过新辅助治疗的患者只有 20%能够检出足够的淋巴结<sup>25</sup>。接受过新辅助治疗患者要准确分期所需的淋巴结数目目前仍不清楚。然而准确分期的意义有多大仍属未知，因为接受过新辅助治疗的患者无论手术后病理分期如何都需要接受术后辅助治疗。

## 前哨淋巴结和通过免疫组化（IHC）检出的微转移：

- 前哨淋巴结检出后可以更详细的组织学和/或免疫组化检查以明确是否存在转移癌。有文献报道对其进行多切片 HE 染色和/或 IHC 染色检查 CK 阳性的细胞。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。若把孤立的肿瘤细胞定义为微转移，则易与真正的微转移（肿瘤细胞团 $\geq 0.2$  mm $\sim$  $\leq 2$  mm）相混淆。用 IHC 检出这些孤立肿瘤细胞的意义还是有争论的。有些研究认为这就是微转移，而指南建议把这类细胞归为 ITC<sup>37-39</sup>。尽管第七版 AJCC 癌症分期手册<sup>40</sup>将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞（ITC），为 pN0 而非转移性癌，但有学者对此提出挑战；一些学者认为大小不该影响转移性癌的诊断，他们认为那些具有生长证据（例如腺体样分化、淋巴窦扩张或者间质反应）的肿瘤灶，不论大小如何，皆应诊断为淋巴结转移<sup>41,42</sup>。
- 有些研究指出，在 HE 染色诊断的 II 期（N0）结肠癌中，若 IHC 发现淋巴结中有 CK 阳性的细胞则预后较差。但也有其他研究观察不到此差异。在这些研究中，ITC 被归入微转移中<sup>43-47</sup>。
- 目前应用前哨淋巴结以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎<sup>37-39,43-47</sup>。

见[恶性息肉、适合切除的直肠癌和病理分期第 1 页（REC A 6-1）](#)

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-A  
6-4

## 病理学检查的原则（6-5）

**KRAS 突变检测**

- 编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变检测可预测肿瘤对针对 EGFR 的靶向治疗抗体无反应。<sup>48,49</sup>
- 12 和 13 密码子突变的检测应在经临床检验修正法规（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。具体方法不限（基因测序、杂交等均可）。
- 检验所用的标本可用福尔马林固定、石蜡包埋。所取组织可以是原发结直肠癌组织和/或转移灶。有文献报道两种标本的 KRAS 突变情况相似。<sup>50</sup>

**BRAF 突变检测**

- 具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的<sup>51,52</sup>。
- BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。该检测只应在经过临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。

**直肠系膜的评价（TME）**

对位于直肠远端 2/3 的中低位直肠癌，病理医生应评价 TME 手术的质量（直肠系膜的完整性）。<sup>53-55</sup>

见[恶性息肉、适合切除的直肠癌和病理分期第 1 页（REC A 6-1）](#)

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-A  
6-5

## 病理评估的原则 (6-6)

### 参考文献

- 1 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- 2 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- 3 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- 4 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- 5 Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology aid prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25:437-444.
- 6 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328-336.
- 7 Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- 8 Hager T, Gall FP, and Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151
- 9 Willett, CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
- 10 Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, and Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:2001-2006.
- 11 Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- 12 Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- 13 Nagtegaal ID, Merijnena M, Kraenberg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictive local occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- 14 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89 327-334
- 15 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- 16 Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
- 17 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
- 18 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
- 19 Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857.
- 20 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084.
- 21 Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- 22 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- 23 Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:503-507.
- 24 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- 25 Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*
- 26 Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for PNO. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- 27 Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- 28 Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanda MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- 29 Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- 30 Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- 31 Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10: 213-218.
- 32 Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- 33 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-162.
- 34 Scott KWM, and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- 35 Wichmann MW, Mollar C, Meyer G, et al. Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
- 36 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:426-431
- 37 Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:673-679.
- 38 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:322-330.
- 39 Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-1763.
- 40 AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- 41 Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- 42 Hermanek P, Huller RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1 999; 86:2668-2673
- 43 Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232-4241.
- 44 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304.
- 45 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002; 8: 759-767.
- 46 Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-49.
- 47 Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
- 48 Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
- 49 Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 1626-1634.
- 50 Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- 51 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705-5712.
- 52 Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl:abstr 3506).
- 53 Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 60:849-855, 2007.
- 54 Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. On behalf of the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for the reporting of surgically resected specimens in colorectal carcinoma. *Human Pathol* 38:537-545, 2007.
- 55 Nagtegaal ID, Vandevelde CJA, Derworp EV, et al. Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20: 1729-1734.

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-A  
6-6

## 外科治疗的原则（3-1）

经肛门切除<sup>1</sup>：

- 标准
  - 侵犯肠周径<30%
  - 肿瘤大小<3cm
  - 切缘阴性（距离肿瘤>3mm）
  - 活动，不固定
  - 距肛缘8cm以内
  - 仅适用于 T1 肿瘤
  - 内镜下切除的息肉，伴癌浸润，或病理学不确定
  - 无血管淋巴管浸润（LVI）或神经浸润
  - 高~中分化
  - 治疗前影像学检查无淋巴结肿大的证据
- 如果能在直肠内充分显露肿瘤，可考虑经肛门显微手术（TEM），TEM 对于更近端的病灶在技术上可行的。

## 经腹切除：在 TME（全直肠系膜切除术）原则下行腹会阴联合切除术、低位前切除术或结肠肛管吻合。

- 治疗原则
  - 主刀医生应在初始治疗前亲自行硬质乙状结肠直肠镜检查
  - 切除原发肿瘤，保证足够切缘
  - 除非进行临床试验，腹腔镜手术不推荐采用
  - 采用 TME 手术清扫肿瘤的淋巴引流区域
  - 尽可能保留器官结构的完整性
  - 五周半足量的新辅助放化疗后，应在 5~10 周内进行手术
  - 减少环周切缘的阳性率。
  - 切除肿瘤下缘以下 4-5cm 的直肠系膜才算足够。下段直肠癌（距离肛缘小于 5cm）切除肿瘤远端肠管 1-2cm 是可以接受的，但需术中冰冻病理检查证实切缘阴性。
  - 游离全部直肠可保证远切缘阴性并切除足够直肠系膜。
- 淋巴结清扫<sup>2,3</sup>
  - 尽可能把清扫范围外的可疑转移淋巴结切除或活检。
  - 如果无临床可疑转移的淋巴结，不推荐扩大的淋巴结清扫术。

[转移瘤可切除的标准见（REC-B 3-2）](#)

1. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-82
2. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JB, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1785-1796.
3. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1778-1784.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-B  
3-1

## 外科治疗的原则（3-2）

## 转移瘤可切除和局部治疗的标准

**肝转移**

- 肝切除是结直肠癌可切除肝转移瘤的一种治疗方法<sup>1</sup>。
- 完整切除必须考虑到肿瘤范围和解剖学上的可行性，剩余肝脏必须能维持足够功能<sup>2,3</sup>。
- 原发灶必须能根治性切除（R0）。无肝外不可切除病灶<sup>4-6</sup>。不推荐减瘤手术方案（非R0切除）。
- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据两者切除的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同可同期切除或分期切除。
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不能切除时，可考虑术前门静脉栓塞或分期肝切除等方法。
- 消融技术可单独应用或与切除相结合<sup>1</sup>。所有已知病灶须均能切除或用消融处理。
- 有些机构对化疗耐药或难治性的大范围肝脏转移又无明显肝外转移的部分患者采用经肝动脉导向的栓塞治疗。（3级）
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。（3级）
- 某些患者可以考虑多次切除<sup>7</sup>。

**肺转移**

- 完整切除须考虑肿瘤范围和解剖部位，肺切除后必须能维持足够功能<sup>8-11</sup>。
- 原发灶必须能根治性切除（R0）。
- 有肺外可切除病灶并不妨碍肺转移瘤的切除<sup>12-15</sup>。
- 某些患者可考虑多次切除<sup>16</sup>。
- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分次切除。
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。（3级）

**转化为可切除病灶的评估**

- 转移灶不可切除而行术前化疗的患者化疗2个月后及以后每2个月应予重新评估。<sup>17-20</sup>
- 分布局限的病灶更易转化为可切除。
- 评价是否已转化为可切除时，所有已知病灶必须可切除<sup>21</sup>。有可能转化的患者术前化疗应选用高反应率的方案。<sup>22</sup>

脚注见 REC-B 3-3

REC-B  
3-2

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 外科治疗的原则 (3-3)

## 转移瘤可切除的标准——参考文献

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825; discussion 825-7.
2. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. *Surgery* 1988; 103: 278-288.
3. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278-284.
4. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
5. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. *Int Surg* 1987;72:70-72.
6. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318; discussion 318-321.
7. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
8. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
9. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66:214-218; discussion 218-219.
10. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-383.
11. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
12. Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 906-912.
13. Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
14. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
15. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:875-879.
16. Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
17. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
18. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2283- 2292.
19. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72.
20. Pawlik TM, Ollino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
21. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20; 24 (24): 3939-45.
22. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1284- 92.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-B  
3-3

## 辅助治疗原则（2-1）

直肠癌辅助治疗包括同期放化疗和辅助化疗。化疗/放疗可以术前或术后进行。围手术期治疗的总疗程推荐 6 个月。

接受术前放化疗的患者的术后辅助化疗：● 简化的双周 5-FU 输注/LV 方案（sLV5FU2）<sup>1</sup>

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 小时，第 1 天，随后 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，然后 1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2 天持续静脉输注（总量 2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）†，每 2 周重复，

● LV 20mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时，注射一半时静脉推注 5-Fu 500mg/m<sup>2</sup> 每周重复<sup>2</sup>未接受过术前治疗的患者的术后辅助治疗：● 5-Fu/LV×1 周期，然后同期放化疗（方案见下述），然后 5-Fu/LV×2 周期<sup>3</sup>

➢ LV 500mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时，注射一半时静脉推注 5-Fu 500mg/m<sup>2</sup> 每周 1 次，共 6 周

➢ 1 个周期指 6 周化疗，然后休息 2 周

● mFOLFOX6<sup>4</sup>

奥沙利铂 85mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时以上 d1, LV\* 400mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时以上 d1, 5-Fu 400mg/m<sup>2</sup> 静脉推注 d1, 5-Fu 1200mg/m<sup>2</sup>/d 持续静脉灌注 2 天（46-48 小时内总量 2400mg/m<sup>2</sup>）†,每 2 周重复. 围手术期总疗程 6 个月

● 卡培他滨<sup>5</sup>

1250mg/m<sup>2</sup> 每天 2 次 d1-14, 每 3 周重复，围手术期总疗程共 6 个月。

● CapeOx<sup>6</sup>

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>，第 1 天. 卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>，每日 2 次，持续 14 天；每 3 周重复，共 24 周

同期放化疗给药方案：● 放疗+5-Fu 持续输注<sup>7</sup>：每天 225mg/m<sup>2</sup>，放疗期间每天 24 小时每周 7 天维持● 放疗+5-Fu/LV<sup>8</sup>：放疗第 1、5 周给予 5-Fu 400mg/m<sup>2</sup>/d + LV 20mg/m<sup>2</sup>/d 静脉推注，d1-4 共 4 天。● 放疗+卡培他滨<sup>9,10</sup>（2B）：放疗 5 周，期间卡培他滨 825mg/m<sup>2</sup>，每天 2 次，每周 5 天或 7 天。

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见 [MS-5](#)

\*左旋 LV 200 mg/m<sup>2</sup> 等效于 LV 400 mg/m<sup>2</sup>。

†NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内（即，采用 1,200 mg/m<sup>2</sup>/d 的表述，而不是 2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46 小时），以最大程度地减少医疗失误。

[脚注见 REC-C 2-2](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-C  
2-1

## 辅助治疗的原则（2-2）

## 参考文献

1. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil(FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
2. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
3. Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrare L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-1426.
4. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
5. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-2704.
6. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Haller DH, et al. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(3):5 (abstr 5LBA)
7. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
8. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750.
9. Krishnan S, Janjan N, Skibber, J, et al. Phase II study of capecitabine and radiation plus concomitant boost in the treatment of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;66:762-71.
10. Das P, Lin, E, Bhatia S, et al. Neoadjuvant Chemoradiation with Capecitabine versus Infusional 5-fluorouracil (5-FU) for Locally Advanced Rectal Cancer: a Matched Pair Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;66:1378-83.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-C  
2-2

## 放射治疗的原则

- 放射野应包括肿瘤或者瘤床及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结、髂内淋巴结。T4 肿瘤侵犯前方结构时需照射髂外淋巴结，肿瘤侵犯远端肛管时需照射腹股沟淋巴结。
- 应用多野照射技术（一般 3-4 个照射野）。应采取改变体位或其他方法尽量减少照射野内的小肠。
- 腹会阴联合切除术后患者照射野应包括会阴切口。
- 调强放疗（IMRT）仅用于临床试验。
- 放疗剂量：
  - 盆腔剂量 45-50Gy/25-28 次。
  - 对于可切除的肿瘤，照射 45Gy 之后应考虑瘤床和两端 2cm 范围予追加剂量。术前放疗追加剂量为 5.4Gy/3 次，术后放疗为 5.4-9Gy/3-5 次。
  - 小肠受量应限制在 45Gy 以内。
- 肿瘤切除后，尤其是 T4 或复发性肿瘤，若切缘距离肿瘤太近或切缘阳性，可考虑术中放疗（IORT）作为追加剂量。如果没有 IORT 的条件，应尽快在术后、辅助化疗前，考虑予局部追加外照射 10-20Gy。
- 对于不可切除的肿瘤，如果技术上可行，放疗剂量可能需要高于 54Gy。
- 放疗期间应同期使用 5-Fu 为基础的化疗。
- 肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）（3 类）。
- 副反应处理：

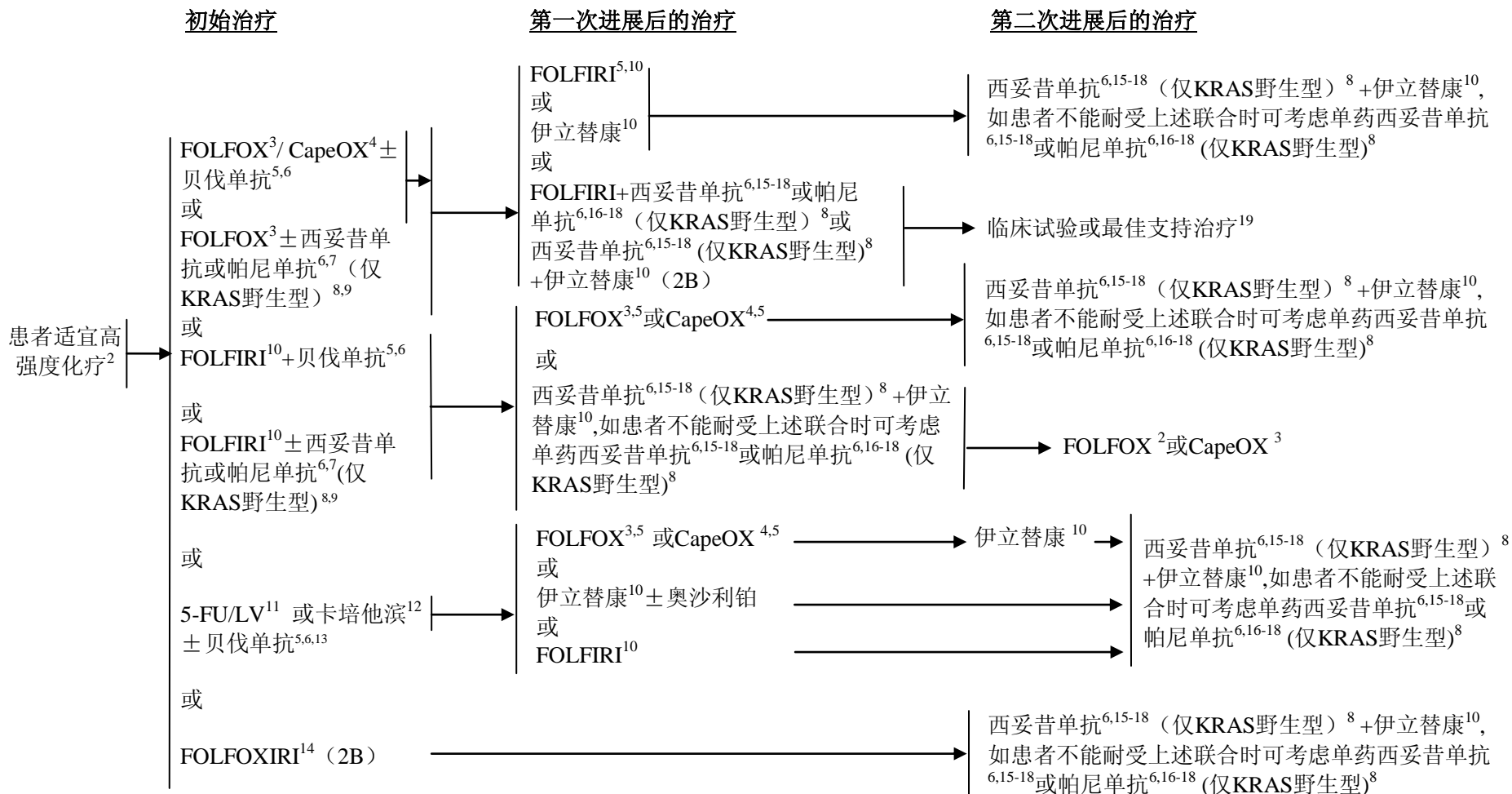
所有女性患者都应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。所有男性患者都应评估勃起障碍，如果需要可以早期干预。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-D

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗<sup>1</sup>: (6-1)



另外的治疗方法见REC-E 6-2

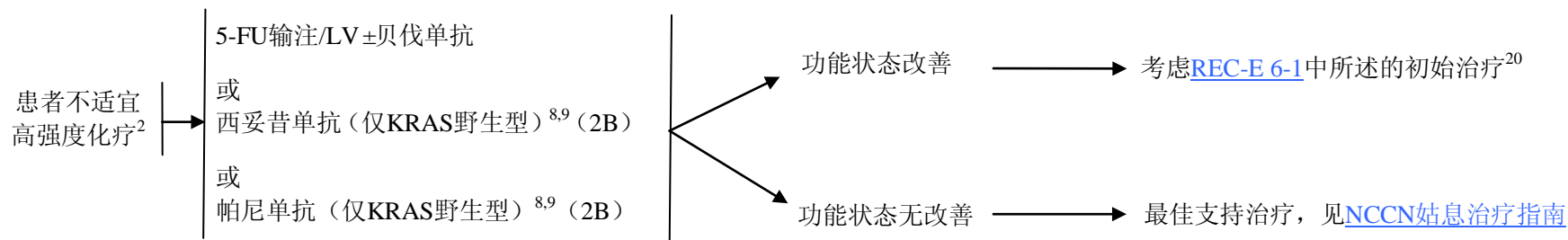
脚注见REC-E 6-3

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
6-1

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗<sup>1</sup>: (6-2)

## 初始治疗



[脚注见REC-E 6-3](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
6-2

## 晚期或转移性直肠癌的化疗（6-3）

- 1 化疗的参考文献见化疗方案及参考文献（REC-E 6-4页）。
- 2 治疗中不应该使用PET-CT来监测疗效，推荐使用增强CT或MRI。
- 3 若FOLFOX或CapeOX治疗3个月或出现严重的神经毒性（>3度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400. 目前仍没有足够证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。
- 4 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自欧洲，其标准方案为卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连服14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大（其他氟嘧啶类药物亦如此），因而需降低卡培他滨的剂量。降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。对于体力状态评分良好的患者，推荐卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，在第一周期密切监测毒性反应，如有指征可调整剂量。
- 5 尚无前瞻性的证据支持用含贝伐单抗的方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐单抗作为二线治疗，此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐单抗，则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐单抗二线治疗。65岁以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。
- 6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and pnatumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (6): 563-572..
- 7 如果初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或者随后的治疗中均不应再使用西妥昔单抗或者帕尼单抗。
- 8 见病理评估的原则（REC-A 4-3）— KRAS和BRAF突变检测。
- 9 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论V600E的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗EGFR单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。
- 10 使用伊立替康应慎重，对Gilbert病或血清胆红素升高的患者应减少剂量。目前已可进行UGT1A1的商业化检测，但尚无在临床应用的指南。
- 11 首选静脉输注5-FU。
- 12 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。
- 13 对于不能耐受奥沙利铂或伊立替康的患者，这是一个治疗选择。
- 14 尚无有效数据支持FOLFOXIRI方案联合生物靶向制剂。
- 15 西妥昔单抗适用于与含伊立替康的方案联用，若患者不能耐受伊立替康则可使用西妥昔单抗单药治疗。
- 16 尚未证实EGFR检测具有疗效预测价值，因此不常规推荐EGFR检测。不能以EGFR的检测结果来采用或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。
- 17 目前尚无资料，亦无令人信服的理论基础，来支持西妥昔单抗治疗失败后应用帕尼单抗，或帕尼单抗治疗失败后应用西妥昔单抗。因此，这两种药物一种治疗失败后不建议用另外一种。
- 18 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在V600E突变时，一线治疗进展后使用抗EGFR单抗治疗是无效的。
- 19 尚未证实卡培他滨、丝裂霉素或吉西他滨单药或联合方案在此种情况下有效。
- 20 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
6-3

## 晚期或转移性直肠癌的化疗（6-4）

## 化疗方案

**FOLFOX****mFOLFOX6**

奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，第1天，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注（总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>

每2周重复<sup>1</sup>

**CapeOX**<sup>1,2</sup>

奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>，第1天

卡培他滨850~1,000<sup>‡</sup> mg/m<sup>2</sup>，每日2次，持续14天

每3周重复

有关醛氢叶酸短缺的重要提示请参见 **MS-5**

**FOLFIRI**<sup>3</sup>

伊立替康180 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1天

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>与伊立替康同时输注，第1天

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，第1天，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注（总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>

每2周重复

**贝伐单抗+含5-FU的方案**：<sup>4-6</sup>

贝伐单抗5 mg/kg静脉输注，每2周重复 +

5-FU+LV

或FOLFOX<sup>7</sup>

或FOLFIRI

贝伐单抗7.5 mg/kg静脉输注，每3周重复+ CapeOX<sup>2</sup>

贝伐单抗安全的输注速率应该是0.5mg/kg/分钟

（5mg/kg的剂量输注10分钟，7.5mg/kg的剂量输注15分钟）

\*左旋LV 200 mg/m<sup>2</sup>等效于LV 400 mg/m<sup>2</sup>。

<sup>†</sup> NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1,200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

<sup>‡</sup> 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连续14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

脚注见 [REC-E 6-6](#)

其他化疗方案见 [REC-E 6-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
6-4

## 晚期或转移性直肠癌的化疗（6-5）

## 化疗方案

卡培他滨<sup>8</sup>

2,000~2,500 mg/m<sup>2</sup>/天，分两次口服，第1~14天，随后休息7天  
每3周重复

## 静脉推注或输注5-FU/LV

Roswell-Park方案<sup>9</sup>

LV 500 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1、8、15、22、29、36天  
5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注，第1、8、15、22、29、36天  
每8周重复

简化的双周5-FU输注/LV方案（sLV5FU2）<sup>3</sup>

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2小时，第1天  
随后5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，然后1,200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>  
每2周重复

## 每周方案

LV 20 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注  
每周重复<sup>10</sup>  
LV 500 mg/m<sup>2</sup>，5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>24小时输注  
每周重复<sup>11</sup>

IROX<sup>12</sup>

奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，  
然后伊立替康200 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，  
每3周重复

有关醛氢叶酸短缺的重  
要提示请参见 [MS-5](#)

\*左旋LV 200 mg/m<sup>2</sup>等效于LV 400 mg/m<sup>2</sup>。

<sup>†</sup>NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1,200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2,400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

FOLFOXIRI<sup>13</sup>

伊立替康165 mg/m<sup>2</sup>，奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>，LV 400\*mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1天  
5-Fu 3200 mg/m<sup>2</sup>48小时持续灌注，第1天开始  
每2周重复

## 伊立替康

伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1、8天，每3周重复<sup>14,15</sup>

伊立替康300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1天，每3周重复

西妥昔单抗(仅KRAS野生型)±伊立替康<sup>16</sup>

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup>输注，然后每周250 mg/m<sup>2</sup>  
或  
西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>17</sup>

±  
伊立替康 300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每3周重复

或  
伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每2周重复

或  
伊立替康 125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1、8天，每3周重复

西妥昔单抗(仅KRAS野生型)<sup>17</sup>

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup>输注，然后250 mg/m<sup>2</sup>，每周1次

帕尼单抗(仅KRAS野生型)<sup>18</sup>

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

[脚注见 REC-E 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
6-5

## 晚期或转移性直肠癌的化疗（6-6）

## 化疗参考文献

- <sup>1</sup> Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
- <sup>2</sup> 欧洲研究表明，使用高剂量的CapeOX方案疗效相当，但欧洲患者对卡培他滨的耐受性较美洲患者好，化疗毒性较轻。
- <sup>3</sup> Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- <sup>4</sup> Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3706-3712.
- <sup>5</sup> Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3502-3508.
- <sup>6</sup> Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695.
- <sup>7</sup> Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- <sup>8</sup> VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19: 4097-4106.
- <sup>9</sup> Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-1887.
- <sup>10</sup> Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(8):2274-2279.
- <sup>11</sup> Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041 -1047
- <sup>12</sup> Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO ,et al. Oxaliplatin Plus Irinotecan Compared With Irinotecan Alone as Second-Line Treatment After Single-Agent Fluoropyrimidine Therapy for Metastatic Colorectal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2008.17.1249
- <sup>13</sup> Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
- <sup>14</sup> Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998; 352:1413-1418.
- <sup>15</sup> Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(5): 807-814.
- <sup>16</sup> Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
- <sup>17</sup> Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237
- <sup>18</sup> Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658 -1664

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
6-6

随诊的原则  
结直肠癌长期随访 (3-1)

## 结直肠癌随诊:

- 病史和体检, 每 3~6 个月 1 次, 共 2 年, 然后每 6 个月 1 次, 总共 5 年。
- 监测 CEA, 每 3~6 个月 1 次, 共 2 年, 然后每 6 个月 1 次, 总共 5 年。
- 3 年内每年 1 次腹、盆腔 CT 检查。
- 术后 1 年内行肠镜检查, 以后根据需要进行。

癌症筛查建议:<sup>1</sup>

- 乳腺癌
  - 鼓励定期自我乳腺检查。
  - 20-40 岁女性每 1-3 年进行临床乳腺检查。
  - 40 岁开始每年临床乳腺检查+乳腺照片。
  - 高危女性(患乳腺癌几率大于 20%) 每年行乳腺 MRI 和乳腺照片检查。
  - 见 [NCCN 乳腺癌筛查诊断指南](#)。
- 宫颈癌
  - 30 岁以下每年 1 次常规宫颈刮片检查, 每 2 年 1 次液基细胞学检查。
  - 30 岁以上若已有连续 3 次宫颈细胞学检查阴性, 改为每 2-3 年筛查 1 次。
  - 30 岁以上女性可选择宫颈细胞学检查同时行人乳头瘤病毒 (HPV) DNA 检查。
  - 若宫颈细胞学及 HPV DNA 检查阴性, 改为每 3 年筛查 1 次。
  - HPV 感染者进行医学咨询。
  - 70 岁以上女性若过去 10 年检查无异常, 且连续 3 次检查正常, 可停止筛查。
  - 行全子宫切除的女性不须行宫颈癌筛查。
  - 见 [NCCN 宫颈癌筛查指南](#)。
- 前列腺癌
  - 50 岁开始每年 1 次前列腺特异抗原 (PSA) 检查及直肠指检 (DRE)。
  - 高危男性(非洲裔美国人及前列腺癌家族史者): 40 岁开始每年 1 次前列腺特异抗原 (PSA) 检查及直肠指检 (DRE)。
  - 见 [NCCN 前列腺癌早诊指南](#)。

<sup>1</sup>American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:

[http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED\\_2\\_3X\\_ACS\\_Cancer\\_Detection\\_Guidelines\\_36.asp](http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp),

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-F  
3-1

随诊的原则  
结直肠癌长期随访 (3-2)疾病及治疗的远期后遗症处理：<sup>2</sup>

- 慢性腹泻或失禁<sup>3-6</sup>
  - 考虑止泻药、硬化大便药、调节饮食及成人尿布。
- 奥沙利铂相关神经病变
  - 若有持续疼痛，考虑给予镇痛药或建议疼痛专科就诊。
- 盆腔放疗后骨质病变<sup>7</sup>
  - 盆腔放疗后伴有疼痛者检查骨质密度或评估盆腔骨折的可能。
- 盆腔手术和/或放疗后泌尿生殖功能障碍<sup>8,9</sup>
  - 性功能障碍、勃起障碍、性交痛和阴道干燥的筛查。
  - 尿失禁、尿频和尿急的筛查。
  - 症状持续者转诊至泌尿科和妇科医生。

免疫接种：<sup>10</sup>

- 每年接种三价灭活流感疫苗。
- 必要时重复肺炎球菌免疫接种。

## 常规体检和筛查：

- 监测胆固醇、血压和血糖。
- 必要时检查骨质密度。
- 常规口腔检查。
- 防止暴晒。
- 必要时抑郁症筛查。

<sup>2</sup> Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. *Cancer* 2007;110: 2075-82.

<sup>3</sup> Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:361-9.

<sup>4</sup> Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003;18:987-94.

<sup>5</sup> DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eu J Cancer Care* 2006;15) 244-51.

<sup>6</sup> McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-87.

<sup>7</sup> Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-93.

<sup>8</sup> Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-88.

<sup>9</sup> Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Brit J Cancer* 2008;95:1020-28.

<sup>10</sup> Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. *Ann Intern Med.* 2007;147:725-9

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-F  
3-2

随诊的原则  
结直肠癌长期随访（3-3）**健康生活习惯建议：<sup>11-14</sup>**

- 保持良好体重。
- 日常体育运动的咨询。（建议：至少每周5次以上，每次30分钟以上中等到剧烈的体育运动。）
- 酒精摄入的咨询。
- 吸烟咨询，建议戒烟。
- 健康饮食咨询，强调植物性食物。

**长期生存患者的建议和转诊至社区医生：<sup>15</sup>**

（假定初级保健医生具有癌症随访的义务）

- 病历详细记录患者所有的治疗，包括手术、放疗、化疗。
- 详细记录患者可能出现的临床表现，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗的远期后遗症。
- 随诊方案的建议。
- 记录需要转诊的时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

<sup>11</sup> American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention, [http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED\\_3\\_2X\\_Diet\\_and\\_Activity\\_Factors\\_That\\_Affect\\_Risks.asp?sitearea=PED](http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED), Accessed September 21, 2008.

<sup>12</sup> Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 2006;24:3535-3541.

<sup>13</sup> Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. JAMA 2007;298:754-764.

<sup>14</sup> Dignam JL, Polite BN, Yothers G, et al. Body Mass Index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. J Natl Cancer Inst 2006;98:1647-54.

<sup>15</sup> Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-F  
3-3

分期

表 1. T、N、M 的定义

原发肿瘤 (T)

- Tx 原发肿瘤无法评价
- T0 无原发肿瘤证据
- Tis 原位癌: 局限于上皮内或侵犯黏膜固有层<sup>a</sup>
- T1 肿瘤侵犯黏膜下层
- T2 肿瘤侵犯固有肌层
- T3 肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层, 或侵犯无腹膜覆盖的结肠旁组织
- T4a 肿瘤穿透腹膜脏层<sup>b</sup>
- T4b 肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构<sup>b,c</sup>

区域淋巴结 (N)

- Nx 区域淋巴结无法评价
- N0 无区域淋巴结转移
- N1 有 1-3 枚区域淋巴结转移
  - N1a 有 1 枚区域淋巴结转移
  - N1b 有 2-3 枚区域淋巴结转移
  - N1c 浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠/直肠周围组织内有肿瘤种植 (TD, tumor deposit), 无区域淋巴结转移
- N2 有 4 枚以上区域淋巴结转移
  - N2a 4-6 枚区域淋巴结转移
  - N2b 7 枚及更多区域淋巴结转移

远处转移 (M)

- Mx 远处转移无法评价
- M0 无远处转移
- M1 有远处转移
  - M1a 远处转移局限于单个器官或部位 (如肝,肺,卵巢,非区域淋巴结)
  - M1b 远处转移分布于一个以上的器官/部位或腹膜转移

表 2. 解剖分期/预后组别

期别	T	N	M	Dukes <sup>*</sup>	MAC <sup>*</sup>
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
II A	T3	N0	M0	B	B2
II B	T4a	N0	M0	B	B2
II C	T4b	N0	M0	B	B3
III A	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
III B	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
III C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IV A	任何 T	任何 N	M1a	-	-
IV B	任何 T	任何 N	M1b	-	-

<sup>注</sup> cTNM 是临床分期, pTNM 是病理分期; 前缀 y 用于接受新辅助治疗后的肿瘤分期 (如 ypTNM), 病理学完全缓解的患者分期为 ypT0N0cM0, 可能类似于 0 期或 1 期。前缀 r 用于经治疗获得一段无瘤间期后复发的患者 (rTNM)。

<sup>\*</sup> Dukes B 期包括预后较好 (T3N0M0) 和预后较差 (T4N0M0) 两类患者, Dukes C 期也同样 (任何 TN1M0 和任何 TN2M0)。MAC 是改良 Astler-Coller 分期。

<sup>a</sup> Tis 包括肿瘤细胞局限于腺体基底膜(上皮内)或黏膜固有层(黏膜内), 未穿过黏膜肌层到达黏膜下层。

<sup>b</sup> T4 的直接侵犯包括穿透浆膜侵犯其他肠段, 并得到镜下诊断的证实(如盲肠癌侵犯乙状结肠), 或者, 位于腹膜后或腹膜下肠管的肿瘤, 冲破肠壁固有基层后直接侵犯其他的脏器或结构, 例如降结肠后壁的肿瘤侵犯左肾或侧腹壁, 或者中下段直肠癌侵犯前列腺、精囊腺、宫颈或阴道。

<sup>c</sup> 肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT4b。但是, 若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为 pT1-4a, 取决于肠壁浸润的解剖深度。V 和 L 亚分期用于表明是否存在血管和淋巴管浸润, 而 PN 则用以表示神经浸润 (可以是部位特异性的)。

该分期系统的使用得到了位于美国伊利诺斯州芝加哥的美国癌症联合会 (AJCC) 的授权许可, 其原始信息和主要内容来源于由 Springer Science and Business Media LLC (SBM) 出版社出版的《AJCC 癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual) (2010 年第七版)。欲了解更多信息请登陆其网站 [www.springer.com](http://www.springer.com)。对该材料任何的引用和转述均须将其原始出处归于 AJCC 名下。如果未从代表 AJCC 立场的 SpringerSBM 出版社处获得正式的书面授权许可, 本指南中采用的该分期系统不得用于其他用途或继续传播。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

## 讨论

### NCCN 证据和共识的分类:

- 1 类:** 推荐基于高水平证据（如随机对照试验），NCCN 已达成统一的共识。
- 2A 类:** 推荐基于稍低水平证据，NCCN 有统一的共识。
- 2B 类:** 推荐基于稍低水平证据，NCCN 无统一的共识（但没有较大分歧）。
- 3 类:** 推荐基于任何级别证据，但 NCCN 有较大分歧。

**注:** 如非标明，所有共识级别均为2A类。

## 概述

2010年，美国估计共有39,670例新发的直肠癌(其中男性22,620例，女性17,050例)。同年，估计美国将有51,370名患者死于结直肠癌<sup>1</sup>。在美国，尽管结直肠癌发病位列常见肿瘤第四位、死亡位列第二位，但在1990~2006年间，结直肠癌死亡率的下降超过了33%<sup>1</sup>。下降的原因可能是筛查的普及而提高了早诊率以及治疗手段的进步。

本临床实践指南如非标明，所有共识级别均为2A级，即基于稍低水平证据（包括临床经验）、NCCN有统一的共识。专家组一致同意，应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗，这一点尤其适用于那些正在接受多学科综合治疗的晚期以及局部进展期结直肠癌患者。直肠癌的临床指南和NCCN结肠癌临床指南有很大部分是重复的。结直肠腺瘤或者腺癌新发患者的1级亲属发生结直肠癌的风险增加<sup>2,3</sup>。

因此，所有的直肠癌患者应根据NCCN结直肠癌筛查指南进行详细的家族史询问。

## TNM 分期

NCCN 直肠癌指南与现行的 TNM 分期系统保持一致，采用了第 7 版的 AJCC 癌症分期手册（详见指南的表-1）<sup>4</sup>。第七版的结直肠癌分期系统做了一些改动。例如，基于新的数据分析所显示的预后差异<sup>5</sup>，现将 T4 肿瘤进一步细分为 T4a（肿瘤直接浸润至脏层腹膜）和 T4b（肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官）。另一个值得注意的改变是将 N1 进一步细分为 N1a（1 个淋巴结转移）、N1b（2-3 个淋巴结转移）和 N1c（无区域淋巴结转移，但在浆膜下、系膜或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组织中的存在肿瘤结节）；同时 N2 也被分为 N2a（4-6 个淋巴结阳性）和 N2b（7 个或以上淋巴结阳性）。这些亚组分期反映了新数据所显示的淋巴结受累数目对预后的影响<sup>6</sup>以及存在于原发癌淋巴引流区域的“肿瘤结节”的预后价值<sup>7-9</sup>。I 期直肠癌定义为 T1-T2,N0,M0。II 期则细分为 II A（原发瘤 T3,N0,M0）、II B（T4a,N0,M0）和 II C（T4b,N0,M0）。III 期进一步细分为 III A（T1-2,N1/N1c,M0 或 T1,N2a,M0）、III B（T3-4a,N1/N1c,M0 或 T2-T3,N2a,M0 或 T1-T2,N2b,M0）和 III C（T4a,N2a,M0 或 T3-4a,N2b,M0 或 T4b,N1-2,M0）。IVA 期被定为任何 T、任何 N 并伴有局限于单一器官或部位的远处转移（M1a）。IVB 期则为任何 T、任何 N 并伴有超过单一器官或部位的远处转移（M1b）<sup>4</sup>。

第七版 AJCC 分期系统中要求外科医生在手术标本上标记肿瘤浸润最深的部位以便病理科医生可以直接评价手术切缘<sup>4</sup>。手术切除的完整性评分分为 R0：完整切除，所有切缘阴性；R1：肿瘤切除不完整并有显微镜下阳性切缘，及 R2：肉眼下可见肿瘤残留的不完整切除<sup>4</sup>。

## 病理

通过对外科手术切除标本的检测可以获得病理分期的信息。直肠癌病理检查报告应涵盖如下一些具体信息<sup>10</sup>，包括：1) 肿瘤和标本的大体肉眼观描述；2) 肿瘤细胞的分级；3) 肿瘤的肠壁浸润深度以及对周围组织的

浸润程度 (T)；4) 送检淋巴结的数目和 5) 转移的淋巴结数目 (N)；6) 是否存在远隔器官、腹腔脏器的腹膜或非区域淋巴结的远处转移 (M)；7) 近侧、远侧和环周(放射状)切缘的状况<sup>4,10-15</sup>；8) 新辅助治疗的疗效<sup>4,10,16,17</sup>；9) 淋巴血管浸润<sup>4,10,18</sup>；10) 神经周围浸润<sup>19-21</sup>，以及 11) 肿瘤结节 (TD) 的数目<sup>9,22</sup>。前缀“p”和“yp”分别用于表示病理分期和接受过新辅助治疗后的病理分期<sup>4</sup>。

环周切缘 (CRM) 是直肠癌的一个重要的病理学评价参数<sup>23</sup>。被腹膜 (浆膜) 完全包裹的结肠肠段，其放射状切缘也被称为腹膜切缘；而对腹膜外或者仅有部分腹膜包裹的结肠和直肠肠段来说，CRM 则尤为重要<sup>23</sup>。CRM 是肿瘤浸润最深处与直肠周围软组织切除边缘之间最近的放射状切缘 (也就是肿瘤朝向腹膜后或腹膜下的那一面)，应该以毫米来测量之。CRM 的辨认有赖于通过对直肠及其系膜标本最外层环周表面的评价，往往需要对外表面进行墨水印迹标记以及对标本进行“切面包式”的切片检查<sup>24</sup>。在切缘 1mm 内存在肿瘤被定义为切缘阳性<sup>13,15,25,26</sup>。对切除的直肠标本进行 CRM 的准确评估是非常重要的，因为已有证据表明 CRM 不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因子<sup>23,25,27,28</sup>，这同样适用于接受新辅助治疗的患者<sup>14</sup>，也是术后作治疗决策时的一个重要考量。而且，一项 17000 名直肠癌患者的回顾性研究表明，与接受术前治疗的患者相比较，CRM 是直接手术者术后局部复发更好的预测指标<sup>14</sup>。由于单纯淋巴结转移而导致的 CRM 阳性应该特别说明，因为已有一些研究数据表明这种淋巴结转移导致的阳性 CRM 所导致的术后局部复发要低于肿瘤直接浸润所导致的 CRM 阳性者。遵循全系膜切除术 (TME) 后标本病理评估的额外部分内容见手术方法。

AJCC 和 CAP (美国病理学家学院) 分别推荐至少应检测 10-14 枚和 12-18 枚淋巴结以准确界定 II 期结肠直肠癌<sup>4,10,23</sup>。淋巴结送检数目根据患者年龄、性别、肿瘤分级和部位而有所不同<sup>29</sup>。关于准确界定 II 期直肠癌所需要检测的淋巴结最少数目，文献尚缺乏共识<sup>30</sup>。大多数的研究没有分开结肠和直肠来分析，而且，只是反映了以手术为初始治疗的病例的情况。有 2 项只限于直肠癌的研究指出至少送检 14 枚和 10 枚以上淋巴结才能准确判断 II 期直肠癌<sup>31,32</sup>。而且，接受过新辅助治疗的直肠癌患者平均淋巴

结检出数目明显少于直接手术患者 (13:19,  $P<0.05$ , 7:10,  $P<0.0001$ )<sup>33,34,35</sup>。专家组推荐至少检测 12 枚淋巴结。

已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化 (IHC) 技术来检测某些特殊的肿瘤抗原<sup>36,37</sup>。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞以及“孤立的肿瘤细胞” (ITC)，应被视为“微转移”<sup>37,38</sup>。而且，有一项研究结果表明，直肠癌新辅助放疗后前哨淋巴结活检的敏感性仅为 40%<sup>39</sup>。在近来一项涉及 156 例结肠癌和 44 例直肠癌的研究中，通过这种“淋巴结超分期”仅仅改变了 1% 患者的真正分期<sup>40</sup>。另外一些研究注意到在淋巴结阴性患者身上检测到的微转移并不能预测结局<sup>41</sup>。目前而言，前哨淋巴结活检以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎。

第七版 AJCC 分期手册和最近颁布的 CAP 指南要求病理报告应该包括对新辅助治疗疗效进行评估的内容<sup>4,10</sup>。最低要求对存在肯定的治疗反映做出“是/否”的判断。当然，专家组的观点，同样也是 CAP 的观点，应该将肿瘤对治疗的反应进行分级计分，分别为 0 分 (完全反应，即未发现活的肿瘤细胞) 到 3 分 (反应不良，即少数或无肿瘤细胞消退，大量癌残留)<sup>4,10,16,17</sup>。

几项研究表明神经周围浸润 (PNI) 的存在意味着显著的不良预后<sup>19-21</sup>。例如，一项回顾性研究分析了在单一中心接受手术切除的连续的 269 例结肠直肠癌，发现无 PNI 者 5 年生存率是出现 PNI 者的 4 倍<sup>20</sup>。对 II 期肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者，5 年 DFS 分别为 29% 对 82% ( $p=0.0005$ )<sup>21</sup>。类似的结果也见于 III 期直肠癌中<sup>19</sup>。

淋巴结外肿瘤种植 (ENTD) 是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节，不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润，或者，比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存，因此，在外科病理检查报告上应详细记录这些

结节的数目<sup>9,22,42</sup>。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的pN0患者，其5年生存率高达91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的患者仅为37.0% ( $p<0.0001$ )<sup>21</sup>。结外肿瘤种植归类为pN1c<sup>4</sup>。

有证据表明EGFR在19%的结直肠癌肿瘤中存在过度表达<sup>43</sup>。西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于EGFR的单克隆抗体，可抑制下游信号传导通路，但EGFR的状态却不能预测治疗反应<sup>44,45</sup>。而且，仅有大约10~20%的结直肠癌患者对西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗有效<sup>44-46</sup>。RAS/RAF/MAPK是EGFR的下游通路，位于该通路上的任何成分的突变均受到了研究的关注，以期寻找到可以预测上述治疗疗效的生物标志物，详见下述讨论。

有大量文献表明编码KRAS基因的第2外显子中12及13密码子的突变预示了对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效<sup>47-55</sup>。所以专家组强烈推荐所有在诊断时为IV期的转移性患者都应行肿瘤组织的基因测序（原发肿瘤或转移病灶）。所推荐的KRAS基因特定位点测序并不是要指导一线治疗的方案选择，而是，为后续治疗方案的选择做计划，所以这项检测并无时间限制，患者和医生应该讨论KRAS基因突变的意义，如果有突变，也应该同时提供其他治疗的选择。KRAS基因突变是结直肠癌发生中的早期事件，故KRAS基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性<sup>56,57</sup>。正因如此，KRAS基因型测序既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下，不推荐钳取新鲜活检组织单独行KRAS基因检测。专家推荐KRAS基因检测仅限于在经临床检验修正法规1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。

具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差<sup>58,59</sup>。一项回顾性分析显示原发肿瘤伴有V600E BRAF突变的患者其PFS（无进展生存期）和OS（总生存）显著缩短，与BRAF野生型比，分别为2.7对9.8月 ( $p<0.001$ )和14对30个月 ( $p<0.001$ )<sup>58</sup>。回顾性亚组分析提示无论V600E的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗EGFR单抗治疗仍给患者带来潜在的获益<sup>60</sup>。现时有限的资料提示，患者存在V600E突变时，一线治疗进展后使用抗EGFR单抗治疗是无效的<sup>61</sup>。BRAF V600E检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过PCR扩增和直接DNA测序分析方法

来进行检测。该检测只应在经过临床检验修正法规1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行

## 临床表现和治疗

### 息肉样瘤的处理

当决定对内镜下切除的腺瘤性息肉或绒毛状腺瘤患者行外科手术切除时，临床医师应评估病理资料<sup>62</sup>并和患者共同商讨。直肠恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层（pT1）<sup>63</sup>。相反，归为原位癌（pTis）的息肉没有穿透入黏膜下层，因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能<sup>23</sup>。NCCN专家组推荐在结肠镜检查的时候或者其后2周内进行癌性息肉的定位标记。如果患者是带蒂和广基腺瘤（管状、管状绒毛状或绒毛状）伴癌浸润，内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特征，此时无需再施行手术切除<sup>62</sup>；预后良好的组织学特征包括：1或2级分化，无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性<sup>62</sup>。

然而，对于镜下完整切除、具有上述预后良好组织学特征的广基癌性腺瘤患者，除了可以考虑观察以外，专家组也提出可以考虑施行直肠手术，因为有研究表明广基的癌性息肉有10%的风险出现淋巴结转移<sup>64</sup>。对带蒂和广基恶性息肉而言，预后不良的组织学特征包括：3或4级分化，血管、淋巴管浸润，或切缘阳性。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。有人把阳性切缘定义为：距切缘1-2mm内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞<sup>62, 65-67</sup>。如果带蒂或广基息肉，镜下切除后标本破碎或切缘未能评估或具有预后不良的组织学特征，建议经肛局部切除或经腹直肠切除（详见适合手术切除的直肠癌的处理之“手术方法”）。术前经直肠内镜超声检查有可能提供更多的信息来指导手术方式的选择，尽管这种方法对检测残留肿瘤的准确性有限（详见“临床评估/分期”）<sup>68</sup>。所有行直肠息肉切除的患者均应接受全结肠镜检查以除外同时伴发的其他息肉，同样这些患者也应该接受定期的结肠镜随访<sup>69</sup>。

### 直肠癌的处理

## 直肠癌

直肠癌的定义是硬性直肠镜下距肛缘 12cm 以内的癌性病变<sup>70</sup>。支持这个定义的部分证据来自 Kapiteijn 等的研究<sup>71</sup>，该研究包含一个基于肿瘤部位的复发风险的亚组分析。单因素分析显示肿瘤下缘位于肛缘 10.1cm 以上的患者，其局部复发率较低，而且该组患者中接受放射治疗和手术联合的局部复发率与接受单纯手术治疗者无显著差异<sup>71</sup>。近期一项回顾性研究表明直肠癌或直乙交界癌患者其治疗方案的选择受到了病变定位是由硬质直肠镜还是结肠镜来完成的影响<sup>72</sup>。

为一个直肠癌患者量身定做一套最优的个体化治疗计划是个很复杂的过程。除了要考虑手术能到达的根治程度（即根治或姑息），还要考虑治疗带来的所谓的“功能性”结果，包括保留正常排便功能/肛门节制功能以及保留泌尿生殖功能的可能性。尤其对远端（低位）直肠癌患者而言，要同时达到根治肿瘤并将对患者生活质量的影响减低到最小，是非常具有挑战性的<sup>73</sup>。而且，与结肠癌相比，直肠癌的盆腔局部复发风险要大得多，而盆腔复发者往往预后不良<sup>74-76</sup>。因此，推荐为特定的治疗方法筛选出合适的患者，实施放疗（ChemoRT）和手术联合的序贯多学科综合治疗。

### 临床评估/分期

直肠癌患者最初的诊断检查可以提供肿瘤术前临床分期的重要信息。而临床分期往往用来指导首次治疗决策的选择，包括手术的根治程度（根治或姑息）和方式以及是否推荐患者接受术前放疗。因此，临床分期的不准确，无论是分期不足（under-staging）或过度分期（over-staging），都会带来明显影响。

应该对适合手术切除的直肠癌患者进行完整的分期评价，包括：全结肠镜和硬性直肠镜检查来明确肿瘤的部位（即主管医生应用硬质直肠镜量度肿瘤下缘距离肛门的距离），并排除伴发的同时性结直肠肿瘤或其他病变；仔细的全身体格检查，包括身体状况（PS）评估来决定手术风险；血癌胚抗原（CEA）水平测定；胸、腹和盆腔的基线 CT 扫描。关于 PET-CT 检查，专家组的共识是基线检查时 PET-CT 不应列为常规检查。而且，直肠癌患者有可能接受某些影像学检查的话，例如经直肠内镜超声和磁共振（MRI），将有可能对直肠癌浸润深度和区域淋巴结进行术前评价<sup>77</sup>。术前的 CT 扫描可以提供肿瘤严重程度以及是否伴有其他器官转移的额外信

息。因此，专家组推荐将直肠腔内超声、直肠内或盆腔 MRI 以及胸腹盆腔 CT 扫描作为直肠癌术前分期评价的检查手段。

一项包含 90 个研究的荟萃分析旨在评价直肠内镜超声、MRI 以及 CT 对直肠癌术前分期的准确性，结果显示在评价肿瘤对肠壁固有肌层的浸润深度时，内镜超声和 MRI 均具有相似的高敏感性（94%），但发现内镜超声对评价肿瘤局部浸润的特异性要高于 MRI（86%对 69%）<sup>78</sup>。仅有少数几个研究应用 CT 进行直肠癌的术前 T 分期评价，而且认为目前 CT 并不适用于局部浸润深度的术前评价<sup>78,79</sup>。准确评价区域淋巴结状况是直肠癌术前分期的最大挑战。在 Bipat 的荟萃分析中<sup>78</sup>，3 种影像学手段预测淋巴结转移的敏感性和特异性具有可比性：CT（55%,74%），内镜超声（67%,78%），MRI（66%,76%）。然而，仅有 CT 和 MRI 可以评估髂血管旁、肠系膜或腹膜后淋巴结的状况<sup>78</sup>。最近的另一个包含 84 个研究的荟萃分析结果表明<sup>80</sup>，在直肠癌 N 分期的术前评价的准确性方面，这三种影像学方法没有哪一种比其他两种具有显著的优势。内镜超声和 MRI 的缺点包括对检查者的水平要求比较高<sup>78</sup>。MRI 的一个优点是能准确显示直肠系膜的软组织结构，包括直肠系膜的筋膜<sup>78</sup>，因此，MRI 检查能为那些进展期直肠癌提供环周切缘（CRM）术前评估的潜在优势<sup>79-81</sup>。

直肠癌的临床分期同样也要基于对活检或局部切除（如切除的息肉）标本的病理组织学检查。内镜活检标本应行仔细的病理学检查以确定肿瘤是否浸润黏膜肌层。如果预期要切除肛门，建议尽早联系造口治疗师（ET）进行会诊，以进行术前造口定位和患者宣教。

### 手术方式

直肠癌原发灶的手术治疗方法众多，主要取决于肿瘤的部位以及肿瘤的广泛程度<sup>82,83</sup>。这些手术方法包括局部切除方法，如息肉切除、经肛门局部切除和经肛门显微手术；以及经腹的根治性手术方法（例如低位前切除术[LAR]，行结肠-肛管吻合的全直肠系膜切除术[TME]，或腹会阴联合切除术[APR]）<sup>82,83</sup>。

经肛门局部切除可能适用于经过挑选的部分 cT1,N0 早期癌肿。距离肛缘 8cm 以内、肿瘤小于 3cm、侵犯肠腔周径<30%的中高分化病灶、没有区域淋巴结转移的证据，可以行经肛门局部切除，切缘阴性即可。如果病

## 直肠癌

灶能在直肠内适当定位，经肛门内镜下显微手术（TEM）能使小肿瘤的切除变得更加容易。从技术上而言，TEM 适用于更近侧端的病灶。局部切除和 TEM 要求垂直全层切除肠壁到直肠旁脂肪，基底和黏膜 3mm 以上的切缘阴性，避免分块切除。切除标本固定并送病理科前应由外科医生标明方向并钉紧（以便评价标本的切缘方向）。局部切除的优点包括极低的并发症（如保留了括约肌功能）和死亡率，以及术后恢复较快<sup>73,84</sup>。局部切除后如果病理检查发现预后不良的因素，如肿瘤分化差、切缘阳性、脉管浸润（LVI）或神经浸润，则推荐再次施行根治性切除。有关 T2 肿瘤接受局部切除的远期疗效的资料尚有限，包括局部复发的风险<sup>84</sup>。

经肛门局部切除的局限包括没有切除淋巴结来完成病理分期。而且，有证据表明早期直肠癌的淋巴结微转移不但很常见而且很难被内镜超声发现<sup>85</sup>。这些发现也许可以解释为何接受局部切除的患者局部复发率高于根治性切除者<sup>84,86</sup>。近来的一项回顾性研究分析了 1985-2004 年间 282 个接受了经肛门局部切除或根治性切除的 T1 直肠癌患者，发现两组的局部复发率分别为 13.2% 和 2.7%（ $p=0.001$ ）<sup>86</sup>。另一项包含 2124 例患者的回顾性研究也发现局部切除和根治性切除的局部复发率分别为 12.5% 和 6.9%（ $p=0.003$ ）<sup>84</sup>。

对于未达到局部切除标准的直肠癌患者应该行经腹切除。尽量选用保留器官功能的手术，如保持括约肌功能，但不是所有的病例都能达到这一要求。对于病灶位于中部或者上部直肠癌，可以采取低位前切除术（LAR）切除至肿瘤下界远侧 4~5cm，然后行结直肠吻合重建术。当结直肠重建不能完成时，需要行结肠造口。推荐行广泛的直肠系膜切除以期提高淋巴结廓清的效果和增加取得阴性 CRM 的可能性。

腹腔镜直肠癌手术的随机试验数据尚有限<sup>87,88</sup>。在比较腹腔镜和开放手术的 CLASICC 试验中，794 名患者接近一半是直肠癌<sup>87</sup>。两组直肠癌局部复发率、无瘤生存率（DFS）、总生存率没有差异。然而对比腹腔镜和开放直肠癌手术的结论受到某些因素混淆<sup>89</sup>。目前专家组不建议临床试验以外的腹腔镜直肠癌手术。

对低位直肠癌，需要行腹会阴联合切除术或 TME、结肠肛管吻合。TME 操作涉及将直肠系膜内的结构当作一个“肿瘤包裹”整块锐性切除，包括相

关的血管淋巴管结构、脂肪组织和直肠系膜筋膜。TME 还可以保留自主神经功能<sup>73,83,90</sup>。对肛门功能完好而且远端清扫彻底的患者，TME 后可以行结肠肛管吻合。病理科医生在 TME 手术之后评估手术标本中起到重要作用，评估包括大体评价标本外观以及系膜完整性和 CRM<sup>91,92</sup>。直肠系膜标本的具体评估应该实行评分，如荷兰直肠癌研究中提供的方法，而该方法受到了 NCCN 专家组的认可<sup>13</sup>。

APR 手术涉及整块切除直乙交界、直肠和肛门，连同周围的肠系膜、直肠系膜（TME）以及盆腔软组织，该术式需要结肠造口<sup>93</sup>。如果完整切除肿瘤并切缘阴性则会导致肛门括约肌丧失功能而大便失禁的话，APR 手术是必须的选择。虽然术前放化疗可能可能会让肿瘤缩小或者肿瘤的体积退缩（参见新辅助/辅助治疗），但肿瘤的位置并没有变化。如果肿瘤的体积较大但是放化疗后缩小很多，那么保留肛门括约肌就有可能实现，但是如果肿瘤直接侵犯了肛门括约肌或者肛提肌，那么就必须行 APR 手术。最近一项比较研究得出结论，与 LAR 相比，行 APR 的患者局部控制率及总体生存率较差<sup>94,95</sup>。这些差异是否由手术操作、病人和肿瘤的相关特性、或这些因素联合起来的影响所致，现在并不清楚。然而，最近的一项包含欧洲 5 个大型试验共 3633 名 T3-4 直肠癌患者的回顾性研究也证实了 APR 手术本身增加了局部复发和死亡的风险<sup>94</sup>。

直肠癌淋巴结引流区域与部位有关。远端直肠癌能向上方和侧方的淋巴结转移，但是近端直肠癌几乎只向上方转移<sup>96</sup>。TME 手术目的就是要根治性切除肛提肌以上的肿瘤所在的淋巴引流区域<sup>97</sup>。专家组不建议常规扩大清扫范围至髂血管旁淋巴结，除非临床怀疑有转移。

### 醛氢叶酸(Leucovorin)短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗，所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m<sup>2</sup> 的左旋亚叶酸等效于 400mg/m<sup>2</sup> 的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。几项研究表明低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发

率没有差别<sup>98</sup>。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗,亚叶酸剂量 500mg/m<sup>2</sup>与 20mg/m<sup>2</sup>反应率和生存率一致<sup>99</sup>。同样, Mayo Clinic 和 NCTTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗,尽管两组的 5-FU 剂量不同,但亚叶酸剂量 200mg/m<sup>2</sup>与 20mg/m<sup>2</sup>的疗效无差异<sup>100</sup>。最后,如果上述方法均不可行,可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受,而且不引起 2 度以上的毒性,5-FU 的剂量可考虑适当上调(10%以内)。

### 新辅助/辅助治疗

因为较高的局部复发风险,直肠癌的新辅助/辅助治疗通常包括局部区域治疗。直肠癌局部复发危险较高,主要因为直肠与盆腔结构和脏器间的间隙太小、直肠无浆膜包裹以及手术切除时因技术难度而难以获得较宽的手术切缘。与之相反,结肠癌的辅助治疗更多的是关注如何预防远处转移,因为结肠癌的局部复发率很低。

对大部分的 II 期(淋巴结阴性,肿瘤穿透肠壁肌层)和 III 期(淋巴结阳性,无远处转移)直肠癌患者,推荐施行包括手术、放射治疗和化疗的多学科综合治疗。术前盆腔放射治疗在 II/III 期直肠癌治疗中的应用继续得到发展。推荐以氟尿嘧啶为基础的化疗与放射治疗同期联用。

盆腔的电离辐射是一种能杀死肿瘤细胞的局部治疗。据推测术前放射治疗的优点不但与肿瘤的反应有关,也和正常组织的反应相关<sup>101-103</sup>。首先,肿瘤体积的减小,可能使得切除更加容易,也可能会增加保肛的可能性。其次,未接受手术治疗的照射野组织氧含量较好,可能有助于增加对放射治疗的敏感性。再次,术前放疗还可以避免对小肠产生放射性损伤,因为由于粘连,术后这些小肠往往会堆积于盆腔。最后,由于放疗野内的组织结构将被切除,因此,术前放疗增加了利用更健康的结肠来进行吻合的可能性(也即吻合口始终未受放疗的影响,因为照射过的肠段都被切除了)。然而,术前放疗的一个缺点是可能使那些其实并不需要辅助放疗的早期病例接受了过度治疗<sup>102,104</sup>。所幸的是,直肠癌术前分期技术的改进,如内镜超声和 CT,使得术前分期越来越准确,但是分期过高的情况仍然存在<sup>105</sup>。

来自欧洲的几项研究旨在探索短程放疗(25Gy/5 天)治疗直肠癌的疗效。瑞典的直肠癌临床试验表明,与单纯手术比较,术前短程放疗(5 天)

加手术治疗可切除直肠癌获得了更好的生存,降低了局部复发率<sup>106</sup>。然而,在 2005 年该研究发表了随访结果,表明接受术前短程放疗的患者,术后因为肠梗阻和其他胃肠道并发症而再次入院的风险增加<sup>107</sup>。另外一些试验探索了 T1-3 直肠癌术前短程放射治疗的疗效,发现尽管肿瘤的局部控制率提高了,但总生存并没有得到显著改善<sup>71,108-110</sup>。一项纳入了 1350 例直肠癌患者的多中心研究旨在比较如下两种治疗模式: a)短程术前放疗,无术后治疗; b)无术前放疗,仅采用术后治疗,包括部分选择性病例采用术后放疗(即手术后 CRM 阳性患者)和手术后无肿瘤残留证据者不加术后放疗(即仅化疗)<sup>111</sup>。结果表明术前放疗组局部复发率显著降低,并且 3 年无病生存率(DFS)有 6%的绝对获益(P=0.03),但未观察到两组间的总生存有差异<sup>111,112</sup>。总之,与常规放疗相比,短程放疗似乎对局部控制更有效,而且不影响总生存,因此,在某些情况下可能是个合适的选择。

有许多临床试验评价了放化疗辅助手术治疗直肠癌的效果,这些试验中有根据术前临床分期而实行的术前同期放化疗(如内镜超声下的 T3-4),也有根据术后病理分期而对 pT3 和/或 N1-2 直肠癌施行的术后放疗<sup>113-114</sup>。同期化疗辅助术前/术后放疗假定的好处包括局部放疗增敏和全身肿瘤的控制(也即根除了微小转移灶),而且,术前放化疗还有可能增加病理完全缓解率(pCR)和保肛率。一项比较术前单纯放疗和 5-FU/LV 同期放化疗辅助手术治疗无远处转移 T3/4 直肠癌的研究发现,两组间的总生存和保肛率并无差异,但是术前同期放化疗组获得了较高的 pCR(11.4%对 3.6%, P<0.05)和较低的局部复发率(8.1%对 16.5%, P<0.05)同时也具有较多的 3/4 度毒副反应(14.6%对 2.7%, P<0.05)<sup>111</sup>。这些结论在最近的一项包含 4 项随机对照试验的系统评价中得到证实<sup>113</sup>。

德国直肠癌研究协作组开展了一项大型的前瞻性随机对照临床试验,比较术前和术后同期放化疗治疗 II/III 期直肠癌的疗效<sup>102</sup>。该研究结果表明术前放化疗显著降低局部复发(6%对 13%, P=0.006),也显著减少了治疗相关毒副反应(27%对 49%, p=0.001),但两组的总生存相似。一项评价术前同期放化疗治疗 T3/4 可切除直肠癌的 III 期临床试验的初步结果表明同期联合 5-FU/LV 化疗后增加了放射治疗的抗癌效果<sup>115</sup>。与手术加术前单纯放疗相比,手术联合术前同期放化疗的多学科治疗显著缩小了肿瘤体积,降低了 pTN 分期,减少了脉管和神经浸润<sup>115</sup>。该试验共有四个研究组,分

## 直肠癌

别是术前放疗组、术前放化疗组、术前放疗加术后化疗组和术前放化疗加术后化疗组，来自该试验更多的成熟的结果显示不论术前还是术后联合应用 5-FU 为基础的化疗，均未能明显改善总生存<sup>116</sup>。与单纯术前放疗组比较，尽管术前放疗加术后化疗、同期放化疗或同期放化疗加术后化疗均显著降低了局部复发率，但术前同期放化疗后再联合术后化疗并没有进一步显著减少局部复发。该研究进一步分析表明，术前术中未发现远处转移而行根治切除的患者中，分期为 ypT0-2 的患者从辅助化疗中获得了显著的 DFS 和总生存优势<sup>117</sup>。这项结果显示放化疗后降期的患者更能从辅助化疗中获益。

尽管至少有一项随机临床试验结果表明术前放化疗增加了直肠癌保肛率<sup>102</sup>，但最近发表的两个涉及直肠癌术前放化疗随机试验的荟萃分析并不支持这个结论<sup>118,119</sup>。

与单纯手术相比，虽然术前多学科综合治疗降低了直肠癌的局部复发率，但同时也增加了毒副反应（例如放射性损伤、血液学毒性等）<sup>24,120</sup>。因此，建议对那些具有局部复发低风险的直肠癌患者（如高位 T3N0M0 病灶，切缘干净，具有预后良好的因素），也许采用手术及术后辅助化疗更合适<sup>24,121,122</sup>。另一方面，近来的一项多中心回顾性研究结果表明，术前 EUS 或 MRI 分期为 T3N0 的 188 例直肠癌，全部接受术前放化疗，术后的标本进行病理检查后发现其中 22% 的患者伴有转移阳性淋巴结<sup>105</sup>，提示很多患者术前分期过低，应该能从放化疗中获益。因此，对 T3N0 的直肠癌，指南推荐术前放化疗。

至于与直肠癌放疗同期联合的化疗的类型，协作组 0114 试验的结果显示静脉推注 5-FU 并不劣于 5-FU 推注/LV<sup>122</sup>。在中位随访 4 年后，三个以 5-FU 为基础的不同化疗组间的局部控制率和生存率均无差异。有一项 III 期临床试验（中位随访 5.7 年）的结果支持 5-FU 推注/LV 与 5-FU 灌注等效，该试验中直肠癌根治术后辅助同期放化疗，静脉持续灌注 5-FU 或 5-FU 推注/LV，结果无论总生存还是无复发生存均无显著差异，但 5-FU 推注带来了更大的血液学毒性<sup>123</sup>。然而，另外一项早些时候发表的 NCCTG（中北地区癌症治疗组）试验结果却表明，与 5-FU 推注相比，直肠癌术后盆腔放疗期间给予 5-FU 持续静脉灌注化疗显著提高总生存率<sup>124</sup>。该试验中大多数患者均为淋巴结转移阳性。

术后放化疗方案通常采用“三明治（夹心饼）”式的治疗模式——在放疗治疗之前和之后给予化疗（经典的方案以 5-FU 为基础）<sup>122-124</sup>。在直肠癌术后放化疗之前和之后使用 FOLFOX 或卡培他滨化疗的经验是来自结肠癌已知治疗数据的外推<sup>125,126</sup>。

关于放疗的具体实施问题，放疗的多野照射区域应包括肿瘤或瘤床以及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结和髂内淋巴结。累及前壁结构的 T4 直肠癌，其放疗野还应包含髂外淋巴结在内，而侵犯远端肛管的直肠癌放疗野则还要包括腹股沟淋巴结。传统推荐的放疗剂量是盆腔照射 45-50Gy/25-28 次，3 或 4 个照射野，鼓励采用改变体位或其他技术来最大程度减少小肠的照射。不可切除肿瘤的剂量则应达到 54Gy 以上，而小肠的照射剂量应限制在 45Gy 以内。作为一种加量放疗（boost radiation），术中放疗（IORT）<sup>127-129</sup> 直接将肿瘤暴露于放射线中，并可以将周围正常组织移出治疗野从而减少放射损伤，可以考虑应用于 T4 或复发性肿瘤以增加切除率。如果没有 IORT 的条件，应尽快在术后、辅助化疗前，考虑予局部追加外照射 10-20Gy。

肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括 3D 适型放疗、立体定位放疗刀和 IMRT（调强放疗），后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>130-132</sup>。

术前治疗、手术治疗以及术后辅助化疗之间的协调是很重要的。对施行术前放化疗的直肠癌患者，专家组建议术前为期 5 周半的放化疗全部结束后等待 5-10 周的间歇期再行手术治疗，以便患者能从术前放化疗毒性中恢复。尽管有证据显示较长的间歇期可以增加肿瘤的 pCR 率<sup>133-135</sup>，但是否带来相应的临床获益尚未清楚。然而，当临床上需要时，更长的间歇期并不会增加手术出血量，不会延长手术时间，也不会增加切缘的阳性率<sup>136</sup>。

推荐一共 6 个月的围手术期化疗，不论有或无放疗。II、III 期直肠癌患者术前放化疗后无论病理结果如何，均推荐术后进行辅助化疗，但是评价直肠癌患者术后辅助化疗的研究非常少，因此其作用尚未明了<sup>137</sup>。EORTC 22921 试验中发现，与术前新辅助放化疗相比，加用 5-FU 为基础

## 直肠癌

的术后辅助化疗对局部控制率没有带来获益，但是，该研究确实观察到术前放疗（+/-5-FU为基础化疗）的患者，加用辅助化疗（+/-放疗）后改善了无病生存率（DFS）（HR=0.87，95%CI,0.72-1.04,p=0.13）<sup>116</sup>。

FOLFOX 或卡培他滨用于直肠癌辅助化疗的多数支持证据都是来自结肠癌已知数据的外推<sup>125, 126</sup>。ECOG E3201 III期临床试验研究了在II/III期直肠癌接受了术前或术后放化疗后，在5-FU/LV基础上加用奥沙利铂（FOLFOX）或伊立替康（FOLFIRI）辅助化疗的疗效。早期报告显示这组人群使用FOLFOX是安全的<sup>138</sup>。然而，使用FOLFOX作为直肠癌辅助治疗的疗程长短仍然未知<sup>139,140</sup>。在MOSAIC试验中，II/III期的结肠癌患者接受了为期6个月的FOLFOX辅助化疗<sup>141</sup>。而术前接受放化疗的直肠癌患者可缩短FOLFOX的疗程（即4个月）。此外NSABP-07试验患者仅仅使用了9个疗程含奥沙利铂辅助化疗，其无病生存期与MOSAIC的结果相似<sup>139</sup>。最近发表了一篇关于正在进行的早期直肠癌临床试验的研究概要<sup>143</sup>。

### 未转移直肠癌的治疗

#### T1-T2 直肠癌的治疗建议

淋巴结阴性T1直肠癌，可经腹切除，如适合也可经肛门切除。淋巴结阴性的T2肿瘤行经腹切除术，因为单纯局部切除后可观察到高达11%~45%的局部复发率<sup>73,144,145</sup>。术前内镜超声（EUS）或MRI分期为T1-2,N0的部分选择性病例，不伴有预后不良病理特征者（即无血管、淋巴管浸润或神经浸润，直径小于3cm，高到中分化），经肛门局部切除也许可以达到和经腹切除近似的效果<sup>146</sup>。对分化好的T1肿瘤，手术后不推荐额外的其他治疗。如果局部切除术后的病理检查发现肿瘤组织学分化差、切缘阳性或淋巴管血管浸润（LVI）或肿瘤重新分期为T2，此种情况应该行开腹切除术。经腹切除术后病理证实的pT1-2,N0,M0者无需进一步治疗。如果病理检查为pT3,N0,M0或淋巴结阳性，专家组推荐术后应接受“三明治式”的辅助治疗方案，包括初始第一疗程的5-FU±LV或FOLFOX或卡培他滨或XELOX的辅助化疗<sup>147</sup>，然后进行同期5-FU/放疗（持续灌注或推注+LV）或同期卡培他滨/放疗，然后再进行5-FU±LV或FOLFOX或卡培他滨或XELOX的辅助化疗。对那些仅接受术后辅助放化疗而没有接受二次手术切

除的患者，应该考虑行全身化疗作为辅助治疗以避免治疗不足，因为这种情况下淋巴结状态是不清楚的。

不适合接受局部切除的T1和T2直肠癌患者，需行经腹切除术。术后病理证实的T1和T2病灶无需辅助化疗。淋巴结阴性的T3（pT3,N0,M0）和淋巴结阳性（pT1-3,N1-2）的患者术后应接受“三明治式”的辅助治疗方案，具体见上述。专家组推荐行术后辅助治疗，围手术期总疗程为大约6个月。上段直肠癌，病理证实为T3,N0,M0，切缘阴性，无预后不良的组织学特征者，术后放疗的额外临床获益很小，术后可以考虑单纯辅助化疗，当然，大部分患者并不属于这类直肠癌。

#### T3 直肠癌和淋巴结阳性直肠癌的治疗建议

术前临床分期为T3,N0或者任何T,N1-2的患者应该先进行术前综合治疗。医学上对术前放化疗有禁忌的患者才应该考虑首先行手术治疗。术前5-FU持续灌注/放疗是值得推荐的方案（对淋巴结阳性者为1级证据）。其他可选择的方案包括5-FU静脉推注+LV/放疗或卡培他滨/放疗。接受术前放疗的患者应在治疗结束5-10周内施行经腹切除。专家组推荐患者接受术后辅助化疗（不论术后病理结果如何），术前/术后治疗的总疗程为6个月。方案可以是5-FU±LV、FOLFOX或卡培他滨或XELOX。

术前分期为T3,N0或N1-2的直肠癌，直接行手术切除者，如术后病理证实为pT1-2,N0,M0，则术后可仅予观察；如术后病理证实为pT3,N0,M0或pT1-3,N1-2,M0，术后应接受大约为期6个月的“三文治式”辅助治疗，包括初始第一疗程的5-FU±LV或FOLFOX或卡培他滨或XELOX的辅助化疗<sup>147</sup>，然后进行同期5-FU/放疗（持续灌注或推注+LV）或同期卡培他滨/放疗，然后再进行5-FU±LV或FOLFOX或卡培他滨或XELOX的辅助化疗。上段直肠癌，病理证实为T3,N0,M0，切缘阴性，无预后不良的特征者，术后放疗的额外临床获益很小，术后可以考虑单纯辅助化疗，当然，这类直肠癌患者是很少的。

#### T4 病灶和/或局部不可切除直肠癌的治疗建议

T4或局部无法切除直肠癌应进行术前5-FU持续灌注/放疗或5-FU推注+LV/放疗或卡培他滨/放疗。放化疗后能切除者应考虑予以切除，不管术

后病理如何均应接受为期6个月的辅助治疗, 5-FU ±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或XELOX。

### 转移性直肠癌的治疗

结直肠癌患者确诊后大约 50%~60%会出现转移<sup>148,149</sup>。IV期结直肠癌(M1)或复发性疾病可以表现为同时性肝或肺转移或腹膜转移。大约15%-25%的结直肠癌患者会出现同时性肝转移, 而且其中的80%-90%初始时为不可切除<sup>148,150-152</sup>。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现的异时性转移, 肝脏为最常转移的器官<sup>153</sup>。有证据表明与异时性肝转移相比, 同时性肝转移常意味着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中, 接受结直肠癌肝转移瘤切除的155例患者中, 与异时性肝转移相比, 同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累(P=0.008)和更多的双肝叶转移(P=0.016)<sup>154</sup>。原发瘤未处理的同时性转移病人, 如果未发生急性梗阻, 姑息性切除的适应证相当少, 全身性化疗是首选的初始治疗模式<sup>155</sup>。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移, 因此, 对这类患者的大多数而言, 肝转移是主要的致死原因<sup>156</sup>。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一的患者肝脏是唯一的转移部位<sup>151</sup>。而且, 很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗, 5年生存率相当低<sup>148,157</sup>。但是, 研究也表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤, 仍然有获得治愈的可能, 因此, 对大多数结直肠癌肝转移患者而言, 治疗的目标应该是根治<sup>148,158</sup>。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的5年生存率超过50%<sup>159,160</sup>。因此, 结直肠癌肝转移的处理过程中, 如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要<sup>161</sup>。

关于结直肠癌肝转移的外科切除标准或手术根治标准, 一直在发展变化, 目前越来越受到重视的是在保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘<sup>162-164</sup>。可切除性与一些评价终点如治疗反应和DFS有着显著的区别, 后者专注于疗效的姑息性评价, 反之, 可切除性终点则关注的是肿瘤通过手术延长生存或获得治愈的潜在可能性<sup>165</sup>, 只有当手术能完全切除所有已知病灶时才能考虑手术, 因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术对生存没有好处<sup>149,162</sup>。结直肠癌伴同时性肝转移,

原发病灶和肝转移病灶的切除可以采用同期或分期手术切除<sup>166</sup>。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的那部分肝脏体积不足, 为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞<sup>167</sup>。其他一些患者, 可以通过分期肝切除术来安全地达到完全切除<sup>168</sup>。

对于初始可切除肝转移瘤, 手术切除是局部治疗的标准。其他一些患者, 因为术前化疗的显著治疗反应, 能从不可切除转化为可切除<sup>169</sup>。然而, 有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除(比如, 邻近较大的肝静脉或者下腔静脉)或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能, 这些情况下可以采用消融治疗<sup>170</sup>。尽管目前消融治疗在该领域的研究尚不完善<sup>174</sup>, 但已有一些回顾性研究比较了射频消融(RFA)和肝切除术治疗肝转移瘤的疗效<sup>171-173</sup>, 其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是5年生存率方面都优于RFA<sup>169</sup>。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于RFA的原因到底是由于患者选择的偏倚还是RFA的技术局限, 或者是两个因素的共同作用, 目前尚不清楚<sup>171</sup>。不管怎样, 对于手术可以完全切除的转移瘤, 专家组认为RFA不能替代手术切除。此外, 应该明确的是, 手术切除或RFA(不论单独使用抑或与手术联合)均只适用于那些通过该种局部治疗能完全处理病灶的患者, 而不能达到根治目的(完全切除/消融存在病灶)的“减瘤措施”, 无论手术切除还是RFA或者两者联合, 专家组均不推荐。

专家组一致的共识是, 潜在可切除的转移性结直肠癌患者, 一旦确诊即应接受多学科团队会诊, 包括肿瘤外科(例如, 应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论), 来评估切除的可能性。

转移性结直肠癌确诊时大多数属于不可切除。然而, 对那些转移瘤仅局限于肝脏的患者, 越来越多医生使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便将其转化为可切除(即转化性化疗)。同样术前化疗也可以用于初始即可切除的病灶(即新辅助治疗)<sup>142</sup>。术前化疗的潜在优点包括: 及早治疗微小转移灶; 判断肿瘤对化疗的反应(具有预后价值, 有助于制定术后治疗计划); 对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而新辅助治疗潜在的缺点包括: 化疗诱导的肝损伤; 错过了“手术机会的窗口期”(Window of Opportunity), 可能因为肿瘤早期进展, 也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难<sup>151,175,176</sup>。而且, 最近发表的一个研究

表明, 结直肠癌肝转移接受术前新辅助化疗后, 尽管 CT 显示获得了完全缓解, 但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞<sup>176,177</sup>。因此在新辅助化疗的过程中十分关键的就是进行频繁的肿瘤评估, 肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通, 以便制定合适的治疗决策, 以利寻找最佳的手术干预时机<sup>175</sup>。专家组建议, 对于初始不可切除的转移性肿瘤, 在术前化疗开始后 2 个月要重新评估可切除性, 对于那些继续接受术前化疗的患者, 也应该每 2 个月重新评估一次手术的可能性<sup>179-182</sup>。

某些临床病理因素, 例如伴发肝外转移灶和无复发生存期 (DFS) <12 个月, 往往预示着结直肠癌患者的预后较差<sup>183,184</sup>, 但是这些因素预测肝切除术后结局的能力也许是有限的<sup>159,160,185,186</sup>。当然, 关于是否给予术前化疗的治疗决策取决于对转移瘤切除彻底可能性的初始评估。推荐化疗与肝切除手术联合应用, 尤其是对那些未接受过化疗者。但是, 有关化疗的最佳顺序, 目前仍然不清楚。初始可切除的患者也许可以先行肝切除术, 然后给予术后辅助化疗; 另外一种可替代的治疗模式则是应用围手术期化疗 (新辅助化疗+术后化疗)。正在进行的由 NCI 申办的协作组研究 NSABP C-11 试验旨在回答该问题。

术前化疗可潜在地将部分经过选择的初始不可切除肿瘤转化为可切除。在 Pozzo 等的研究中发现伊立替康联合 5-FU/LV 的新辅助化疗可以使 32.5% 的不可切除肝转移变为可切除<sup>187</sup>。所有这些患者中位随访 19 个月时仍然存活, 中位 TTP (疾病进展时间) 为 14.3 个月。NCCTG 的一项 II 期临床试验中<sup>150</sup>, 42 例不可切除的肝转移, 接受平均 6 个月的 FOLFOX4 化疗后 25 例 (60%) 出现肿瘤缩小, 17 例 (40%, 有效患者的 68%) 能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里, 335 例 (23%) 能够行一期肝切除, 而初始不可切除的 1104 例患者, 经主要含奥沙利铂的术前化疗后有 138 例 (12.5%) 被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除<sup>184</sup>。这 138 例患者的 5 年总生存率为 33%。最近, 来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明, 795 例未治疗的转移性结直肠癌, 接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者 (3.3%) 能行根治性转移瘤切除术 (16 例为肝切除)<sup>188</sup>, 该组病例中位总生存时间达到 42.4 个月。

术前治疗中化疗方案的选择取决于如下影响因素: 患者转移灶是否可切除或潜在可转化为切除, 化疗方案的有效率以及安全性和毒性。最近 EORTC 的一项 III 期临床试验表明, 可切除肝转移患者围手术期化疗加手术 (术前术后各 6 周期 FOLFOX4 化疗) 与单纯手术相比, 全组患者 3 年无进展生存率绝对值提高 8.1% (P=0.04), 而实际能切除者提高了 9.2% (P=0.025)<sup>189</sup>。术前 FOLFOX 化疗的部分缓解率 (PR) 为 40%, 两组的手术死亡率均 <1%。

近来有些利好的文献报道随机临床试验来评估术前 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合抗-EGFR 抑制剂作为转化化疗的疗效<sup>190,191</sup>。例如, II 期试验 CELIM 将患者随机分组接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或 FOLFIRI<sup>187</sup>。回顾性分析显示, 两个治疗组联合分析, 化疗后 KRAS 野生型患者的手术切除率从 32% 增加至 60% (p<0.0001)。此外, 有两个随机临床试验在一线治疗中比较了 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI<sup>192,193</sup>, 其中一个试验显示 FOLFOXIRI 组明显提高了有效率及总生存率<sup>192</sup>, 但是另一个试验未见到同样的结果<sup>193</sup>。

尽管贝伐单抗联合 5-FU 为基础的化疗应用于手术前和手术后治疗的相关安全性尚未得到充分的评价, 但由于贝伐单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 治疗不可切除结直肠癌的有效性 (详见“晚期或转移性肿瘤的化疗”), 使得贝伐单抗与这些方案的联合近来开始应用于术前治疗。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示, 化疗单独或联合贝伐珠单抗初始治疗转移性结直肠癌, 与单独化疗组相比, 联合贝伐珠单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加 (13% 对 3.4%, P=0.28)<sup>194</sup>。但是, 若化疗联合贝伐珠单抗或单独化疗是在手术之前进行, 手术伤口愈合并发症在两组均很低 (1.3% 对 0.5%, P=0.63)。因此, 专家组推荐最后一次的贝伐珠单抗治疗与择期手术的间歇期, 至少应在 6 周以上 (相当于该药物的 2 个半衰期<sup>195</sup>)。这个建议的进一步证据来自一个单中心非随机的 II 期临床试验, 潜在可切除肝转移患者接受贝伐珠单抗+CapeOX 化疗, 在术前 5 周停用贝伐珠单抗 (即第 6 周期的化疗不使用贝伐珠单抗), 并不增加出血和伤口并发症的发生率<sup>196</sup>。另外一项回顾性研究表明结直肠癌肝转移患者术前化疗 (含奥沙利铂或伊立替康),

## 直肠癌

于术前 8 周以上或 8 周以下停用贝伐珠单抗对出血、伤口和肝脏并发症无明显影响<sup>197</sup>。

报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>178</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。

如上所述，结直肠癌的转移也可发生在肺<sup>198</sup>。在结直肠癌肝转移章节讨论的大部分治疗推荐均适用于结直肠癌肺转移的治疗。对部分高度选择性病例，可以施行肝、肺转移瘤的联合切除术<sup>199</sup>。

值得引起注意而且很重要，伴有同时性可切除肝或肺转移的直肠癌，其治疗方法并不完全等同于伴有可切除转移灶的IV期结肠癌。特别是对潜在可切除直肠癌，初始治疗方法包括：针对原发灶的术前放疗；针对转移灶的联合生物靶向药物的术前化疗；以及手术治疗（即：分期或同期切除直肠原发瘤和转移灶）。初始行同期放疗的优点是可以降低术后盆腔复发的风险，但是术前盆腔照射也会降低患者对含贝伐珠单抗的全身辅助治疗的耐受性，从而限制了随后的全身治疗的应用。但是，如何优化针对此类患者的治疗决策，目前的资料很有限。值得注意的是，在一项评价术前放疗治疗II/III期直肠癌疗效的大型随机临床试验中发现，中位随访5年后，患者出现远处转移的机会比局部复发高2.6倍<sup>116</sup>。

主要基于III期结肠癌的数据及有限的几个IV期疾病随机试验的资料，有关结直肠癌肝肺转移瘤切除术后辅助化疗的问题，专家组推荐对那些从没接受化疗的患者或接受了术前放疗的患者，应给予术后辅助化疗，总疗程应该为约6个月。术后放疗推荐用于同时性转移患者且未接受术前放疗者，和同期或分期转移瘤/直肠原发灶切除术后盆腔复发风险较高的患者（即pT3-4，或N1-2）。

在行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注（HAI）治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南（2B类证据）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用HAI灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉5-FU（±LV）全身化疗的患者其2年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组<sup>151,200</sup>。该研究效力不足于检验长期生存结果，但在随访的后期发现HAI组有生存更优的趋势（无统计学显

著差异）<sup>151,201</sup>。一些其他试验也显示HAI比全身化疗更能缩小肝转移瘤，延长肝病灶进展时间，但无益于生存期<sup>151</sup>。应用HAI时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题<sup>158</sup>。HAI治疗的局限性包括潜在的胆道毒性<sup>151</sup>和需要专业技术人员。专家组的建议是HAI应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

最后，目前临床上使用的以肝脏为导向的治疗方法有很多种，主要用于部分高度选择的患者，治疗不可切除肝转移瘤的，但是关于这些治疗手段的作用尚有争议。这些方法包括钇90微球体动脉放射栓塞术<sup>202,203</sup>，动脉栓塞化疗<sup>202</sup>以及适型（立体）放疗<sup>204</sup>。动脉介入的栓塞治疗是3级推荐应用于转移瘤主要局限于肝脏的患者<sup>181</sup>；而适型外照射不推荐用于肝或肺转移的患者，除非患者有症状，或用于临床试验。（详见同时/异时转移的治疗）

### 同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议

作为治疗前检查的一部分内容，专家组还建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行KRAS基因检测。对于KRAS野生型的患者可考虑进一步检测BRAF分型。（参见KRAS和BRAF基因检测）。

伴有可切除肝或肺转移的IV期直肠癌（任何T,任何N,M1），所有患者均应施行同期或分期直肠原发灶和转移瘤切除术。手术可以作为初始治疗，也可以先行2-3个月的术前化疗（如：FOLFOX或CapeOX或FOLFIRI加或不加贝伐珠单抗，或FOLFIRI或FOLFOX加或不加西妥昔单抗或帕尼单抗[仅用于KRAS野生型肿瘤的EGFR抑制剂]），术后加或不加放疗；另外一种替代的治疗模式是术前先行同期5-FU持续灌注/盆腔放疗或5-FU推注+LV/盆腔放疗或卡培他滨/放疗（2B），然后手术；接受术前新辅助放疗者，应该在新辅助治疗结束后5-10周内进行手术切除。初始治疗为全身化疗的目的是彻底根除可能的微小转移，而术前巩固放疗的目的强化肿瘤的局部控制。

首次治疗为手术的患者，术后辅助治疗取决于肿瘤的病理分期。对该类患者的治疗，如果患者盆腔复发的风险要高于全身转移（例如，病理分期为pT3-4,任何N，或任何T,N1-2），专家组推荐行“三明治式”的术后放疗（先化疗，然后同期放疗，最后再化疗，总疗程6个月）<sup>123,124</sup>。专

## 直肠癌

家组普遍认可并不是所有的伴有可切除肝或肺转移的直肠癌均需行放疗。例如，对 pT1-2, N0 的患者来说，一般认为远处转移的风险要大于局部复发。因此，专家组建议这些患者接受有效的辅助化疗（6 个月），但不包括 FOLFOXIRI。对那些仅接受了新辅助放疗的患者的术后辅助治疗，选用晚期肠癌有效的化疗方案即可（见下述，术前及术后化疗总共 6 个月）；反之，对那些接受了术前联合方案化疗、分期为 pT3-4 或 N1-2 的患者，应该考虑给予术后辅助放疗（术前和术后化疗的总疗程应该为 6 个月）。对于那些先接受术前联合方案化疗，然后辅以前期放疗的患者，术后不应再接受辅助化疗。

### 同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议

伴有不可切除转移灶或者因为医学原因不能耐受手术切除的患者，治疗主要取决于是否出现症状。有症状者可以单纯化疗，或者采用 5-FU/放疗或卡培他滨/放疗（2B）的综合治疗，或切除受累直肠或激光通肠或造口手术或直肠支架置入以解除梗阻。主要治疗应该采取对转移性疾病有效的全身化疗。

如果患者无症状且肝/肺转移瘤判断为不可切除，专家组推荐根据转移性肿瘤的一线治疗来进行初始化疗，以期将这些患者变为可切除。潜在可转化为切除的患者应该考虑使用高反应率的化疗方案<sup>205</sup>，化疗后 2 个月重新评估可切除性，如果继续化疗则每 2 个月应该再次评估。

不可切除的同时性肝/肺转移瘤，仅在肿瘤临近梗阻或伴有明显出血，才应该考虑初始治疗行姑息性结肠切除来处理原发灶。值得注意的是，一线化疗后通常可见原发瘤症状明显缓解，甚至在化疗开始的头 1-2 周即可出现。若非原发肿瘤出现明显而严重的症状，不应常规进行原发瘤姑息性切除<sup>155</sup>。这种情况下未切除的原发瘤很少引起相关并发症，但是切除会延误全身化疗的开始。原发肿瘤未切除不是使用贝伐珠单抗的禁忌证。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险，因为总体来说大肠穿孔，尤其是大肠癌原发病灶的穿孔是很罕见的。（详见“晚期或转移性疾病的化疗”章节）

当所有可测量的转移灶均可治疗时，可以考虑使用消融治疗，不论单独使用抑或联合手术切除（参见转移性肿瘤的治疗原则）<sup>170</sup>。分期为 IV 期而且治疗后无肿瘤残留证据（NED）的患者，随访详见“治疗后监测”所述。

转移瘤不可切除的患者如果经治疗后未能转化为可切除，应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性肿瘤适用的化疗方案。

对动脉介入栓塞治疗的应用，专家组尚未达成一致共识。对于某些化疗不敏感/耐药的病人，特别是肝脏转移为主而无明显的肝外转移者，使用这些治疗方法得到了专家组部分成员的推荐，但不是全部（3 类）。专家组一致认为适型外照射放疗不应用于肝/肺转移的患者，除非患者出现相关临床症状或参加临床试验。

### 异时性转移直肠癌的治疗建议

不推荐常规使用 PET-CT 来监测肿瘤是否复发。应该注意的是“PET-CT”中的 CT 常常不是增强 CT，因此扫描质量并不符合常规随访的要求。基于增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料，如果转移瘤可切除或者可能变为可切除，此时应考虑行 PET-CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET 可以发现可能存在的肝外转移灶，从而避免了手术治疗<sup>206,207</sup>。特别是在 Joyce 的报道中发现术前 PET 检查为 25% 的患者改变或避免了原有根治意向的肝切除术<sup>206</sup>。与其他首次发现转移灶的情况一样，应留取原发或转移肿瘤组织进行 KRAS 基因分型，以评价抗 EGFR 靶向药物是否适合该患者使用。（参见上述 KRAS 基因检测）。专家组推荐多学科团队的专家之间应保持密切的沟通，包括一旦确诊，即应由具有肝及肺转移瘤切除经验丰富的外科医生实施预先评估。

还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移：对患者既往化疗情况的评估；无需行原发肿瘤切除术。可切除患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、既往化疗超过 12 个月或在 12 个月之内。对既往无化疗的可切除转移瘤，主要的治疗方法包括：先手术切除，然后用有效的方案化疗 6 个月；或新辅助化疗 2~3 个月，然后手术切除，术后辅助化疗给予 FOLFOX 或者重复有效的新辅助化疗方案；对新辅助化疗无效的患者可以选择观察或另一个有效的方案。对既往接受过化疗的患者而言，治疗方法是相同的，唯一不同的是术后可以观察而不是继续辅助化疗。

通过断层性影像学检查或 PET 确定为转移瘤不可切除的患者（包括那些潜在可转化或不可转化的患者），应根据既往化疗的情况选用有效的化疗。具体来说，过去 12 个月内曾用 FOLFOX 化疗的患者出现肿瘤进展后

## 直肠癌

应改用 FOLFIRI 方案并考虑联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗或帕尼单抗（仅用于 KRAS 野生型肿瘤）。既往接受过 FOLFOX 化疗但已超过 12 个月，或既往化疗为 5-FU/LV 或卡培他滨或既往未化疗者，应该施予有效的方案化疗。尚未有足够的证据支持在一线使用含贝伐单抗的化疗进展后在二线治疗中继续使用贝伐单抗，因此不推荐这种贝伐单抗进展后的继续使用。潜在可转化为可切除的患者应该每 2 个月评估一次疾病的转化性。对化疗敏感的肿瘤如果转为可切除，应施行手术切除，术后观察或进行辅助化疗，围手术期总疗程共 6 个月。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验，采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗（2B）仍不失为一个治疗选择。

转移瘤不可切除的患者如果对术前治疗无效，应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性肿瘤适用的化疗方案。接受姑息化疗的患者应该每 2~3 个月接受 CT 或 MRI 的监测。PET 不推荐作为转移性肿瘤进展的监测。

可切除的、孤立的盆腔或吻合口复发，如果之前未接受过全量放疗，最适合的处理就是行术前放疗，同期 5-FU 灌注化疗。只要安全，应该考虑行手术切除+术中放疗（IORT）<sup>208</sup>。但是有肉眼残留的减瘤术并不推荐。既往已经接受过放化疗者可先行手术切除，然后再给予额外的放化疗。病灶不可切除者依照其对治疗的耐受能力选择化疗，加或不加放疗。大多数腹腔/腹膜转移的患者其治疗目的是姑息性的，而不是根治性的。专家组目前认为对弥漫性转移的患者行肿瘤细胞减灭术（腹膜剥除术）和围手术期腹腔热灌注化疗<sup>209,210</sup>尚属于研究性质，不推荐用于临床试验以外的患者。专家组充分认识到需要有临床试验来评价这些措施的风险和好处。

术后血 CEA 水平持续升高的处理应包括详细的体检、结肠镜检查、胸/腹/盆 CT 扫描，有条件可以考虑 PET-CT 检查。如果检查结果为阴性，应在 3 个月内重新复查，以后每 3 个月重复一次 CT 扫描，可能的话行 PET-CT 检查。如检查有阳性发现，应该按上述的盆腔/吻合口复发或异时性转移瘤来进行适当的处理。

### 局部复发性直肠癌的治疗

局部复发性直肠癌的特征是孤立的盆腔/吻合口复发。在一个单中心研究中 Yu 等报道了手术联合放疗或放化疗治疗直肠癌后具有很低的 5-年局部复发率（即 5-年局部控制率为 91%），其中 49% 的局部复发位于低位盆腔和骶骨前区，另有 14% 的复发病灶位于中部和高位盆腔<sup>211</sup>。吻合口复发的患者较之孤立盆腔复发者更容易通过二次手术切除获得治愈<sup>212,213</sup>。一项研究纳入了 43 例晚期盆腔复发而既往未接受放疗的结直肠癌患者，给予 5 周的静脉输注 5-FU 同期放化疗，最终能让大多数患者（77%）获得根治性的二次切除<sup>213</sup>。

### 晚期或转移性直肠癌的化疗

对转移性直肠癌患者的整体规划治疗方法和转移性结肠癌相同。请参见结肠癌治疗指南的相关部分——“晚期或转移性肿瘤的化疗”。

## 治疗后的监测

直肠癌术后患者的随访与监测方法与结肠癌的相似，只是针对行低位前切除（LAR）的患者增加了直肠镜检查吻合口以便发现局部复发。相较盆腔内其他地方出现的局部复发，吻合口局部复发的预后要好得多<sup>212,213</sup>，但是，对直肠吻合口监测的最佳时机尚未清楚，也尚无具体的数据表明应该使用软式直肠镜还是硬式直肠镜来监测。常规内镜超声作为早期监测手段的价值仍不清楚。通过对结直肠癌根治术后的监测，可以评价治疗相关的并发症，发现可根治性切除的复发转移病灶，以及发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项前瞻性研究<sup>214-217</sup>和最近的三个荟萃分析中得到了展示，后者的随机对照试验比较了低强度和高强度的术后随访监测计划<sup>217-219</sup>。最近的另外一些影响了结直肠癌术后监测随访计划的研究还包括，纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的一个荟萃分析<sup>220</sup>，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内；还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发或远处转移的手术切除率和生存率均在上升，因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测<sup>221</sup>。但是，对结直肠

## 直肠癌

癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存有争议<sup>222,223</sup>。

专家组推荐对于 I 至 III 期患者接受成功的治疗后（即无肿瘤残存）的监测包括：如果患者确诊孤立性转移后适宜手术切除，则应每 3-6 月一次病史询问和体格检查并持续 2 年，然后每 6 月一次直至满 5 年；应行基线 CEA 检测，然后每 3-6 个月一次，持续 2 年，随后的 5 年内每半年一次<sup>217,224,225</sup>。结肠镜检查推荐在手术切除后 1 年左右进行（如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概 3-6 个月时进行）。推荐 3 年后重复肠镜检查，然后每 5 年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤（绒毛状息肉，息肉 > 1cm 或高级别上皮内瘤变），则应 1 年内重复肠镜检查<sup>226</sup>。如果患者发病年龄小于 50 岁则应该行更频繁的肠镜检查<sup>226</sup>。行低位前切除（LAR）的患者应考虑直肠镜检查吻合口是否复发，每 6 个月一次，连续 5 年。II 期及 III 期患者（即复发的高危患者，如肿瘤浸润淋巴管或血管、低分化）推荐术后最初的 3 年每年行胸/腹/盆腔 CT 检查<sup>217,223</sup>，不推荐 PET-CT 为常规术前基线检查或随访监测。

初始时每 3 个月一次病史询问和体格检查的随访问期对 III 期患者可能更有帮助，而对 I 期患者则可能不需随访如此频繁（也即可以每 6 个月随访一次）。这条原则也适用于 CEA 测定<sup>227</sup>，主要用来监测原发肿瘤的复发（参见“CEA 水平升高的处理”），尽管治疗后的 CEA 测定只推荐用于当患者适合接受进一步处理时<sup>224</sup>。数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加<sup>228</sup>，尤其是在术后头 2 年内，因此，结肠镜随访的目的是切除异时性息肉。而且，治疗后的结肠镜随访没有能够通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期<sup>226</sup>。CT 扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺），因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的患者，不应常规推荐 CT 扫描。对手术切除的早期患者，治疗后监测中不应常规推荐使用 PET-CT 来发现原发肿瘤复发<sup>217,223</sup>。而且，在没有其他证据表明有转移时，不应常规推荐应用 PET-CT 来监测转移灶<sup>223</sup>。

治疗后监测还包括生存保健计划，具体涉及疾病预防措施，例如定期进行预防流感及肺炎的免疫接种，定期行口腔保健，定期筛查第二原发肿

瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检来筛查伴发疾患，包括直肠癌及其治疗所带来的心理压力。

其他的建议包括监测直肠癌及其治疗带来的远期后遗症<sup>229</sup>，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）<sup>230-233</sup>，永久的神经病变（奥沙利铂治疗的常见副作用）<sup>125</sup>，盆腔疼痛/盆骨骨折，盆腔手术/放疗后出现的泌尿生殖功能障碍<sup>230,234-236</sup>。这些并发症的处理在最近的一篇综述中有详细描述<sup>237</sup>。

目前已有证据表明结肠癌治疗后某些生活习惯，比如戒烟，保持体重指数（BMI），经常锻炼身体，或者保持某种饮食习惯等，能改善结肠癌治疗后的预后。比如，一项回顾性的研究入组了从 1989 至 1994 年参加 NSABP 临床试验的 II 期和 III 期的结肠癌患者，研究结果显示 BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> 的患者肿瘤复发率及死亡率升高<sup>235</sup>。一项前瞻性研究观察了 CALGB89803 辅助化疗临床试验的 III 期结肠癌患者，发现 DFS 和运动量直接相关<sup>184</sup>。此外，多食用水果，蔬菜，禽类和鱼类，少食用红肉，以及多食用谷物而少食用精制粮食和高糖会改善肿瘤的复发率及死亡率<sup>240</sup>。对可能降低结直肠癌复发率的生活方式的宣传，同时也能为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。

### CEA 水平升高的处理

术后血 CEA 水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆 CT 扫描，可以考虑 PET-CT 检查。如果影像学检查正常而 CEA 仍在升高，应考虑 PET-CT 检查并每 3 个月重复一次 CT 扫描直到发现肿瘤或 CEA 稳定或下降。当 CEA 升高而高质量 CT 扫描为阴性时，此种情况下关于 PET-CT 扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为 PET-CT 有用，有些认为连高质量 CT 都发现不了的病灶 PET-CT 能发现并适合手术的可能性很小）。此种情况下指南同意行 PET-CT 扫描。对 CEA 升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA 导向的”剖腹探查或腹腔镜探查<sup>241</sup>，专家组

不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。

## 小结

NCCN直肠癌指南专家组认为治疗直肠癌必须采用多学科综合治疗的方法，包括胃肠病学、肿瘤内科学、肿瘤外科学、放射肿瘤学和影像学。对切除的淋巴结进行适当的病理学评估很重要，目标是至少检测12枚淋巴结。经直肠内超声、直肠内MRI或盆腔MRI检查确定为T1N0的病灶，严格符合适应证的患者可选择经肛门切除。其他的直肠癌适于经腹切除。对大多数怀疑或证实的T3/T4病灶和/或区域淋巴结转移者，首选术前放化疗，加术后辅助化疗。局限性复发患者应考虑再次切除加或不加放疗。

伴有肝或肺远处转移的患者，如果适于手术而且可以达到完全切除（R0）或消融，应考虑行手术切除。对可手术切除的同时性或异时性转移瘤（新辅助治疗），或通过化疗后可转为可切除的患者（转化性化疗），初始治疗可考虑行术前化疗。同时性可切除转移瘤患者的其他初始治疗还可以选择术前放化疗，或化疗±贝伐珠单抗或西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限

KRAS野生型），然后予强化的同期放化疗。手术切除后应予辅助化疗，具体方案根据既往化疗情况来决定。

直肠癌治疗后的监测随访包括定期检测血CEA，以及定期胸腹盆CT扫描，定期结肠镜和直肠镜检查。既往未治疗过的弥漫转移性结直肠癌的治疗推荐，代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的。治疗开始时应对治疗过程进行预先规划，包括在患者无进展或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。专家组推荐的晚期或转移性肿瘤的初始化疗方案取决于患者是否适合高强度治疗。高强度的化疗方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX，和FOLFOXIRI(2B类)；基于目前研究数据，生物制剂（如，贝伐珠单抗、西妥昔单抗或帕尼单抗）与上述药物的联合应用，部分已获治疗推荐，部分被列为一种治疗选择。肿瘤进展患者的化疗方案的选择取决于初始治疗。专家组建议应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗。

参考文献:

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>.
- 2 Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
- 3 Bonelli L, Martinez H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
- 4 Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A., ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
- 5 Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2010. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
- 6 Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
- 7 Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007;51:141-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532768>.
- 8 Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
- 9 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.
- 10 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.
- 11 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.
- 12 Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.
- 13 Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.
- 14 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>.
- 15 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>.
- 16 Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132481>.
- 17 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.
- 18 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
- 19 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.
- 20 Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.
- 21 Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.
- 22 Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.
- 23 Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519558>.
- 24 Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178292>.
- 25 Glynn-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.
- 26 Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19:3895-3902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559727>.
- 27 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915774>.
- 28 Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.
- 29 Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
- 30 Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154. Available

- at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.
- 31 Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678368>.
- 32 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134208>.
- 33 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667963>.
- 34 Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822961>.
- 35 Meyers MO, Hollis DR, Mayer RJ, et al. Ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful predictor of overall survival in rectal cancer: An analysis of Intergroup 0114 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4006. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4006](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4006).
- 36 Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
- 37 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
- 38 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
- 39 Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005;92:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231281>.
- 40 Wiese D, Sirop S, Yestrepky B, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? *Am J Surg* 2010;199:354-358; discussion 358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226909>.
- 41 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
- 42 Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.
- 43 Ooi A, Takehana T, Li X, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004;17:895-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143334>.
- 44 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
- 45 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
- 46 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
- 47 Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
- 48 Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
- 49 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
- 50 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
- 51 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.
- 52 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.
- 53 Lievre A, Bachelot J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.
- 54 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4001. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/4001](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001).
- 55 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.
- 56 Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.
- 57 Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.
- 58 Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-1768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.
- 59 Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-6069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.
- 60 Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS

- studies according to KRAS and BRAF mutation status [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3506. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/3506](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3506).
- 61 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.
- 62 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
- 63 Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010.
- 64 Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848810>.
- 65 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
- 66 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
- 67 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.
- 68 Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2005;48:910-916; discussion 916-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868240>.
- 69 Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159; quiz 184-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737947>.
- 70 Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309435>.
- 71 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>.
- 72 Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg* 2008;196:904-908; discussion 908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095107>.
- 73 Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350952>.
- 74 Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560986>.
- 75 Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793645>.
- 76 Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865028>.
- 77 Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481733>.
- 78 Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>.
- 79 Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008990>.
- 80 Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152740>.
- 81 Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232:335-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286305>.
- 82 Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528898>.
- 83 Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008;14:3281-3289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528924>.
- 84 You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457165>.
- 85 Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674104>.
- 86 Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404055>.
- 87 Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASIC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
- 88 Ng SSM, Leung KL, Lee JFY, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2418-2425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392659>.
- 89 Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.
- 90 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.
- 91 Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919228>.
- 92 Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046842>.
- 93 Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge

- after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973104>.
- 94 den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.
- 95 Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661309>.
- 96 Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:911-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978516>.
- 97 Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.
- 98 Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.
- 99 Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
- 100 O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.
- 101 Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178291>.
- 102 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>.
- 103 Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747819>.
- 104 Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496630>.
- 105 Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202411>.
- 106 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091798>.
- 107 Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697-8705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314629>.
- 108 Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968156>.
- 109 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983741>.
- 110 Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative shortcourse radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009;9:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200365>.
- 111 Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269519>.
- 112 Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of shortcourse preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4233-4239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585099>.
- 113 Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160264>.
- 114 Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC09203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.
- 115 Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009958>.
- 116 Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971718>.
- 117 Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracilbased chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906203>.
- 118 Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.
- 119 Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443515>.
- 120 Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135487>.
- 121 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067027>.

- 122 Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919230>.
- 123 Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877719>.
- 124 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041415>.
- 125 Andre 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.
- 126 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
- 127 Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:993-1013, ix. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989129>.
- 128 Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:180-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884054>.
- 129 Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350946>.
- 130 ACR-ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2007. Available at: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guide\\_lines/ro/imrt.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guide_lines/ro/imrt.aspx). Accessed 2010.
- 131 Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.
- 132 Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensitymodulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
- 133 Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234443>.
- 134 Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991488>.
- 135 Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389322>.
- 136 Tran C-L, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006;192:873-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161111>.
- 137 Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699069>.
- 138 Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5- fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/ FU [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24 (June 20 suppl):3526. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/3526](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/3526).
- 139 Fakih M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1444-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322952>.
- 140 Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1430-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086601>.
- 141 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
- 142 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>.
- 143 Benson AB, 3rd. New approaches to assessing and treating earlystage colon and rectal cancers: cooperative group strategies for assessing optimal approaches in early-stage disease. *Clin Cancer Res* 2007;13:6913s-6920s. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006800>.
- 144 Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714627>.
- 145 Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1345-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584215>.
- 146 Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efid JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73:2716-2720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194011>.
- 147 Schmol HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
- 148 Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan- European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
- 149 Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
- 150 Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
- 151 Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.

- 152 Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
- 153 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.
- 154 Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
- 155 Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
- 156 Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
- 157 Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
- 158 Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.
- 159 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
- 160 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722, discussion 722-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
- 161 Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
- 162 Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.
- 163 Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.
- 164 Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.
- 165 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
- 166 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
- 167 Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.
- 168 Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.
- 169 Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.
- 170 Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961>.
- 171 Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.
- 172 Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.
- 173 Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.
- 174 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.
- 175 Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.
- 176 van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.
- 177 Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.
- 178 Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
- 179 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.
- 180 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
- 181 Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.
- 182 Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.
- 183 Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.

- 184 Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657; discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
- 185 Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.
- 186 Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
- 187 Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
- 188 Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
- 189 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.
- 190 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.
- 191 Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium 497. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=63&abstractID=10593](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10593).
- 192 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.
- 193 Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.
- 194 Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.
- 195 Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2009. Available at: [http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=14571&CFID=54\\_483017&CFTOKEN=2b48b8f5210987e0-3B42D442-0B95-3FCF-32E159177FB92553&jsessionid=ca30e3863753695d5d38](http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=14571&CFID=54_483017&CFTOKEN=2b48b8f5210987e0-3B42D442-0B95-3FCF-32E159177FB92553&jsessionid=ca30e3863753695d5d38). Accessed 2010.
- 196 Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.
- 197 Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-9106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
- 198 Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
- 199 Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-979; discussion 979-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
- 200 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.
- 201 Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
- 202 Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.
- 203 Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.
- 204 Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.
- 205 Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.
- 206 Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
- 207 Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
- 208 Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1937-1947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389321>.
- 209 Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.
- 210 Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-4019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.
- 211 Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1175-1180.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207667>.

212 Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993;20:506-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211198>.

213 Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597512>.

214 Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.

215 Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.

216 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.

217 Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.

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

219 Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.

220 Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.

221 Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.

222 Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006;15:1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891116>.

223 Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.

224 Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.

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

226 Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.

227 Grossmann I, de Bock GH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:183-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174516>.

228 Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.

229 Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer: patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.

230 Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.

231 Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.

232 McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.

233 Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.

234 Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.

235 Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg* 2008;95:1020-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563786>.

236 Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.

237 Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.

238 Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.

239 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.

240 Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.

241 Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.