



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

结肠癌临床实践指南(中国版)

2011 年 第一版

(源自英文版 V.3.2011)

www.nccn.org

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2011. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Guideline 2011 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Guideline, V.3.2011 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Guideline 2011.

结肠癌

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

Charles S. Fuchs, MD, MPH †
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 MD 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 MD Anderson Cancer
Center

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

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

James Thomas, MD, PhD ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital &
Solove Research Institutet

* 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	‡ 血液科/血液肿瘤科
§ 放疗/肿瘤放射科	▸ 内科
¶ 外科/肿瘤外科	φ 诊断/介入放射科
≠ 病理科	* 编委会成员



National
Comprehensive
Cancer
Network®

结肠癌

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

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

NCCN结肠癌临床实践指南（中国版）专家组

组长：

万德森
中山大学附属肿瘤医院

李 进
复旦大学附属肿瘤医院

成员（按拼音排序）：

巴 一
天津医科大学附属肿瘤医院

顾 晋
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

管忠震
中山大学附属肿瘤医院

何友兼
中山大学附属肿瘤医院

季加孚
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

李晔雄
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

林 锋
广东省人民医院

刘云鹏
中国医科大学附属第一医院

秦叔逵
中国人民解放军第八一医院

执笔人（按拼音排序）：

蔡三军
复旦大学附属肿瘤医院

徐瑞华
中山大学附属肿瘤医院

郑 树
浙江大学医学院附属第二医院

沈 琳
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

王金万
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

王雅杰
第二军医大学附属长海医院

徐建明
中国人民解放军三〇七医院

于世英
华中科技大学同济医学院附属同济医院

余子豪
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

张 力
中山大学附属肿瘤医院

张苏展
浙江大学医学院附属第二医院

章 真
复旦大学附属肿瘤医院

结肠癌

[NCCN结肠癌专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#)

临床表现和主要治疗:

- [带蒂息肉\[腺瘤\(管状、绒毛管状或绒毛状\)\]伴浸润癌\(COL-1\)](#)
- [广基息肉\[腺瘤\(管状、绒毛管状或绒毛状\)\]伴浸润癌\(COL-1\)](#)
- [适合手术切除的结肠癌\(COL-2\)](#)
- [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\(COL-9\)](#)

[病理评估原则\(COL-A\)](#)

[手术治疗原则\(COL-B\)](#)

[晚期或转移性结肠癌的化疗\(COL-C\)](#)

[II期结肠癌危险性评估原则\(COL-D\)](#)

[辅助治疗原则\(COL-E\)](#)

[放射治疗原则\(COL-F\)](#)

[随诊原则\(COL-G\)](#)

[分期\(ST-1\)](#)

[附录1 ※](#)

[附录2 ※](#)

[讨论](#)

[参考文献](#)

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研究。

NCCN对证据和共识的分类:

除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。
见NCCN证据和共识的分类

声明:

本指南中标注“※”处为中国专家根据国内实际情况进行明显改动或补充之处, 内容有别于英文版, 参考时请注意。

作为共识, NCCN肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点, 欲参考或应用这些指南的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以决定患者所需的护理和治疗。任何寻求使用这些指南的病人或非医务人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN肿瘤学临床实践指南编译力求精确表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性, 也不承认任何无限限制的担保、表达及暗示。NCCN不担保指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

指南更新概要

2011年中国版与2010年中国版相比，主要变化包括：

删除2010版中有关BRAF的脚注部分，根据最近的研究结果对指南中有关转移部分的内容增加了下列脚注：

- 一线治疗中新增脚注：V600E BRAF突变患者表现出预后更差的趋势。回顾性亚组分析显示，无论其V600E BRAF是否存在突变，一线治疗使用抗表皮生长因子单抗联合有效的化疗方案都有可能获益。根据[COL-C 6-3](#)对[COL-6](#)、[COL-7](#)、[COL-C 6-1](#)页的内容进行了修改。
- 一线治疗病情进展后新增脚注：V600E BRAF存在突变患者表现出预后更差的趋势。目前有限的研究数据提示，一线治疗后病情进展的患者，如果存在V600E BRAF突变，那么使用抗表皮生长因子单克隆抗体对肿瘤疗效欠佳。在[COL-11](#)、[COL-C 6-1](#)、[COL-C 6-3](#)增加了该内容。

[COL-1](#)

- 新增脚注“a”：“小肠及阑尾腺癌可以参考NCCN结肠癌指南使用全身化疗。”

[COL-2](#)

- 可切除的，伴有梗阻的结肠癌：删除“术前无法行肠道准备”。
- 适合手术切除的结肠癌-手术-“结肠切除术”增加脚注：如有需要，术前分期为T4N1~2并且CT或PET-CT阴性的患者可行术前腹腔镜检查，以避免将已发生腹腔或腹膜转移的疾病判断为可切除。※

[COL-3](#)

- 新增“周围神经浸润”为全身复发的高危因素。

[COL-4](#)

- 辅助化疗的选择，将FOLFOX方案定为“首选”。

- 辅助化疗的选择，FLOX方案的推荐级别更改为I类。
- 新增CapeOX方案（卡培他滨联合奥沙利铂）为可选辅助化疗方案之一，推荐级别为2A类。

[COL-6](#)

- 可切除的同时性肝/肺转移的辅助治疗：缩短化疗周期或者考虑观察。※

[COL-10](#)

- 如果患者有可切除的异时性转移灶，并且新辅助化疗对其有效，在手术切除后的治疗建议从“继续原方案治疗”更改为“继续新辅助化疗所用方案或FOLFOX”。

[COL-A 5-2](#)

- 增加了下列参数来反映病灶的病理学分期：脉管浸润、周围神经侵犯、淋巴结外肿瘤种植。
- 描述部分新增如下章节：放射状（环周）切缘评估、周围神经浸润、淋巴结外肿瘤种植。

[COL-A 5-4](#)

- 病理学评估原则中的一些信息进行了更新并附加了相应的参考文献。

[COL-B 3-2](#)

肝转移

- 将“肝切除术是结直肠癌可切除肝转移瘤的一种治疗方法”移至第1条。
- 第7条：“动脉栓塞疗法（intra-arterial embolization）”改为“针对动脉的栓塞治疗（arterially-directed embolic therapy）”。

[转下页](#)

指南更新概要

2011年中国版与2010年中国版相比，主要变化包括：

[COL-B 3-2](#)

肺转移

- 增加了第7条：适形外照射疗法可考虑用于经过严格挑选的患者或者在临床试验情况下的患者，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者（3类）。

[COL-C 6-1](#)

- 适合高强度治疗的患者，增加卡培他滨联合贝伐珠单抗为一种治疗选择，此前该方案仅限用于不适合高强度治疗的患者。
- 对于可以耐受高强度治疗的患者，二线治疗新增伊立替康联合奥沙利铂方案（IROX）为一种治疗选择。

[COL-C 6-2](#)

- 患者不能耐受高强度治疗-初始治疗：5-FU/LV±贝伐珠单抗或卡培他滨±贝伐珠单抗。 ※

[COL-C 6-3](#)

- 脚注3新增了以下内容：现在并没有充分数据表明常规使用钙镁制剂可以预防奥沙利铂治疗所引起的神经毒性。

[COL-C 6-4、COL-C 6-5、COL-E 2-2](#)

- 增加注释，引导指南使用者获取有关甲酰四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/m²等效于LV 400 mg/m²。”该说明中的第一句话被删除。

[COL-C 6-5](#)

- 新增了IROX方案及相应参考文献。

[COL-D](#)

- 第5条修改为：如果考虑氟尿嘧啶类单药治疗，应考虑行MMR检测。

[COL-E 2-2](#)

- 新增了CapeOX方案及相应参考文献。

[COL-F](#)

- 第3条重新阐述为：对于无转移病灶的T4期患者，应常规使用适形放疗治疗，而调强放疗（IMRT）只应用于特定的临床情形。
- 第5条：“动脉栓塞疗法”改为“针对动脉的栓塞治疗”。
- 第6条为新增原则：对于肝脏和肺部只存在有限数量转移灶的患者，放疗可考虑用于经过严格挑选的患者或者在临床试验情况下的患者。放疗不能作为手术切除的替代疗法。放疗在使用时也应遵循高度适形的原则，可以采用的技术包括：三维适形放疗、调强放疗、立体定向体部放疗（SBRT）等（3类）”。

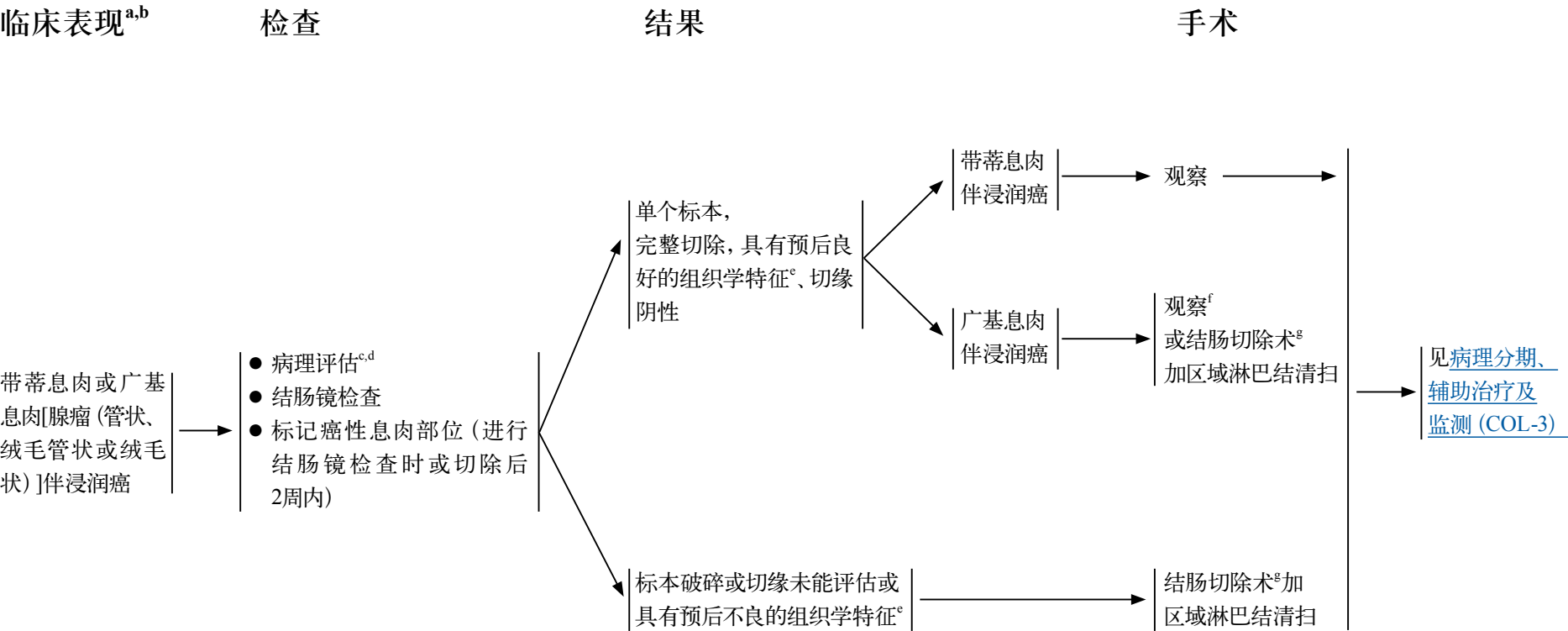
[附录1](#)

- 新增“Lynch 综合征”。 ※

[附录2](#)

- 新增“家族性腺瘤性息肉病（FAP）”。 ※

结肠癌



^a 小肠及阑尾腺癌可以参考NCCN结肠癌指南使用全身化疗。

^b 应该询问所有结肠癌患者的家族史。如果怀疑患者有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](#)。

^c 确定存在浸润癌(pT1)。pTis在生物学上没有转移的潜能。

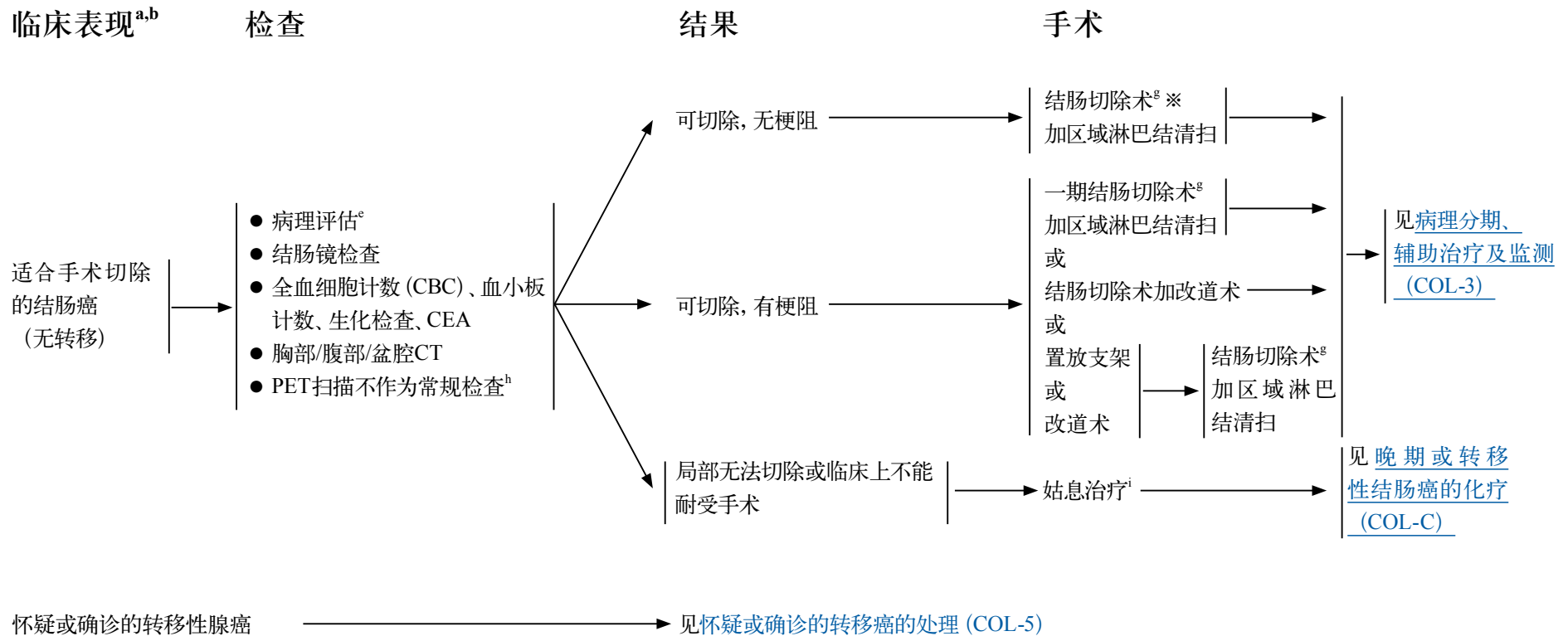
^d 目前还未确定分子标志物是否对制订治疗决策(预测性标志物)和判断预后有用。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:979-994.

^e 见病理评估的原则(COL-A)——内镜下切除的恶性息肉。

^f 可以考虑观察, 但需意识到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.

^g 见手术治疗原则(COL-B 3-1)。

结肠癌



^a 小肠及阑尾腺癌可以参考NCCN结肠癌指南使用全身化疗。

^b 应该询问所有结肠癌患者的家族史, 如果怀疑患者有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, 请参考[NCCN结直肠癌筛查指南](#)。

^c 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——适合手术切除的结肠癌、病理分期和淋巴结评估。

^g 见[手术治疗原则 \(COL-B 3-1\)](#)。如有需要, 术前分期为T4N1~2并且CT或PET-CT阴性的患者可行术前腹腔镜检查, 以避免将已发生腹腔或腹膜转移的疾病判断为可切除。※

^h PET-CT不能替代诊断性的增强CT扫描。

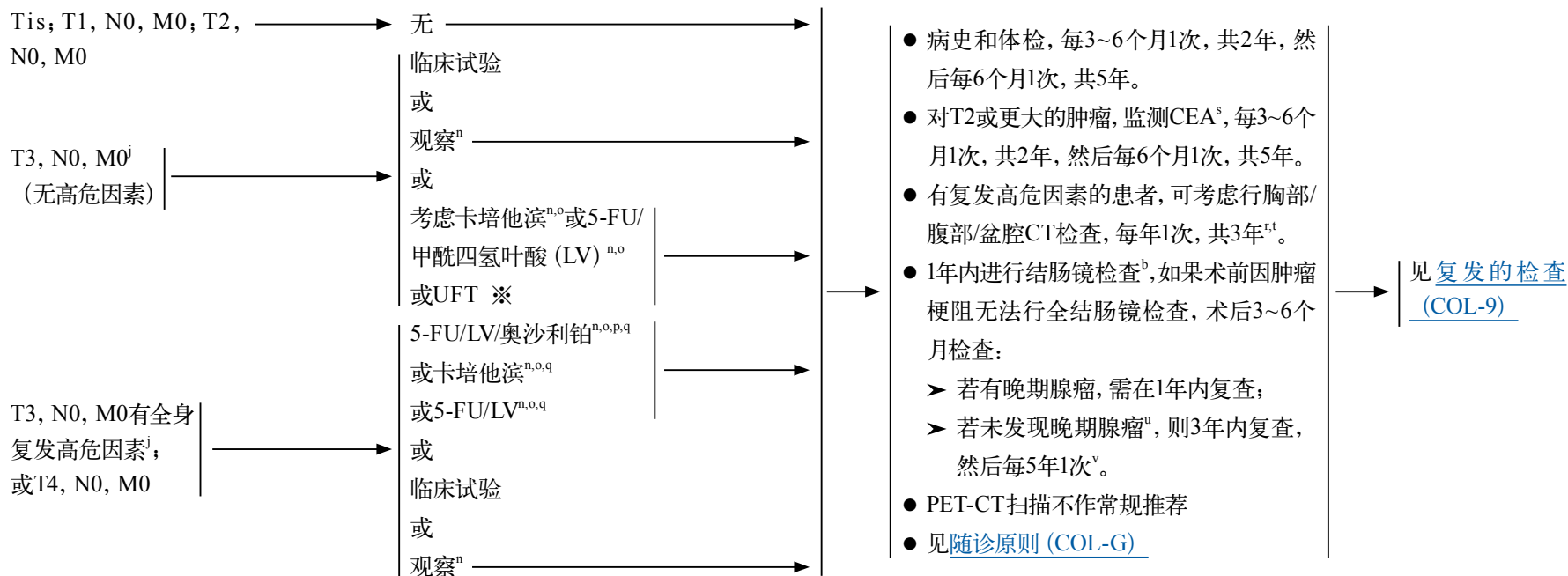
ⁱ 姑息治疗可以包括对不能控制的出血进行放疗, 在梗阻部位置放支架以及支持治疗。

结肠癌

病理分期^e

辅助治疗^{k, l, m}

监测^r



淋巴结阳性见COL-4

^b 应该询问所有结肠癌患者的家族史, 如果怀疑患者有遗传性非息肉肉性结肠癌 (HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 和轻表型家族性腺瘤性息肉病, 请参考[NCCN结直肠癌筛查指南](#)。

^e 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——病理分期。

^j 复发的高危因素包括: 病理分级3~4级、淋巴/血管浸润、肠梗阻、送检淋巴结<12枚、周围神经浸润、局部穿孔或距离切缘较近、切缘性质不确定或阳性。

^k 尚缺乏足够证据支持应用多基因检测作为是否进行辅助治疗的判断方法。

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

^m 如果考虑氟尿嘧啶类单药治疗, 推荐行错配修复蛋白 (MMR) 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)。※

ⁿ 见[II期结肠癌危险性评估原则 \(COL-D\)](#)。

^o 见[辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

^p 治疗选择包括FOLFOX (5-FU静脉滴注、LV、奥沙利铂) 或FLOX (5-FU静推、LV、奥沙利铂)。将不同的临床研究进行交叉研究比较, 发现FLOX方案的3~4度腹泻发生率高于FOLFOX方案。

^q T4伴肿瘤穿透至某一固定结构者可考虑放疗。见[放射治疗原则 \(COL-F\)](#)。

^r Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519。

^s 如果患者有可能接受进一步干预治疗。在中国, 推荐的监测间隔为3个月。※

^t 有复发高危因素 (如淋巴/血管浸润、分化差) 的患者进行CT检查可能有用。

^u 绒毛状腺瘤, 直径大于1 cm, 或有高级别不典型增生。

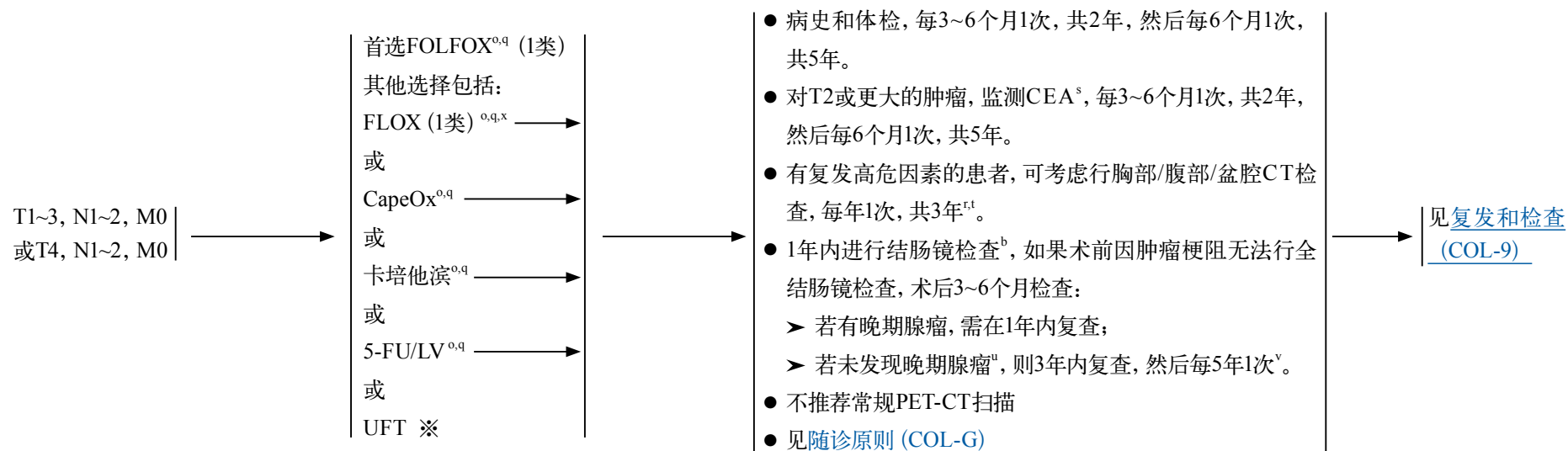
^v Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130:1865-71。

结肠癌

病理分期^e

辅助治疗^{k, l, w}

监测^r



^b 应该询问所有结肠癌患者的家族史, 如果怀疑患者有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, 请参考[NCCN结直肠癌筛查指南](#)。

^e 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——病理分期。

^k 尚缺乏足够证据支持应用多基因检测作为是否进行辅助治疗的判断方法。

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

^o 见[辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

^q T4伴肿瘤穿透至某一固定结构者可考虑放疗。见[放射治疗原则 \(COL-F\)](#)。

^r Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the

American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23(33):8512-8519.

^s 如果患者适合接受进一步干预。在中国, 推荐的监测间隔为3个月。※

^t 有复发高危因素 (如淋巴/血管浸润、分化差) 的患者进行CT检查可能有用。

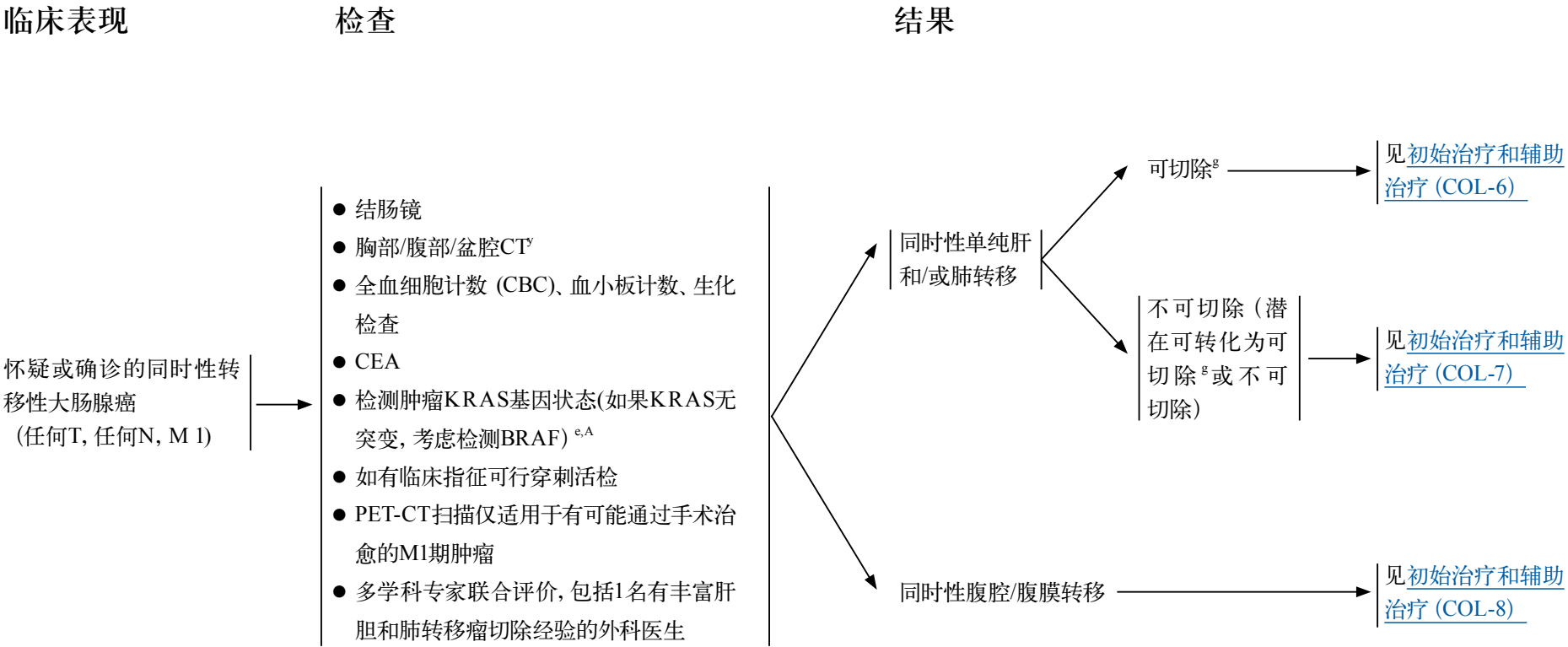
^u 绒毛状腺瘤, 直径大于1 cm, 或有高级别不典型增生。

^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 如果考虑氟尿嘧啶类单药治疗, 推荐行错配修复蛋白 (MMR) 检测。※

^x 在交叉对照研究中, 3~4级腹泻在FLOX中的发生率要高于FOLFOX。

结肠癌



^e 见[病理评估原则 \(COL-A 5-4\)](#) ——KRAS和BRAF突变检测。
^g 见[手术治疗原则 \(COL-B 3-2\)](#)。
^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。
^A 在中国, 仅对有可能使用西妥昔单抗或帕尼单抗的患者, 检测肿瘤KRAS基因状态。※

结肠癌

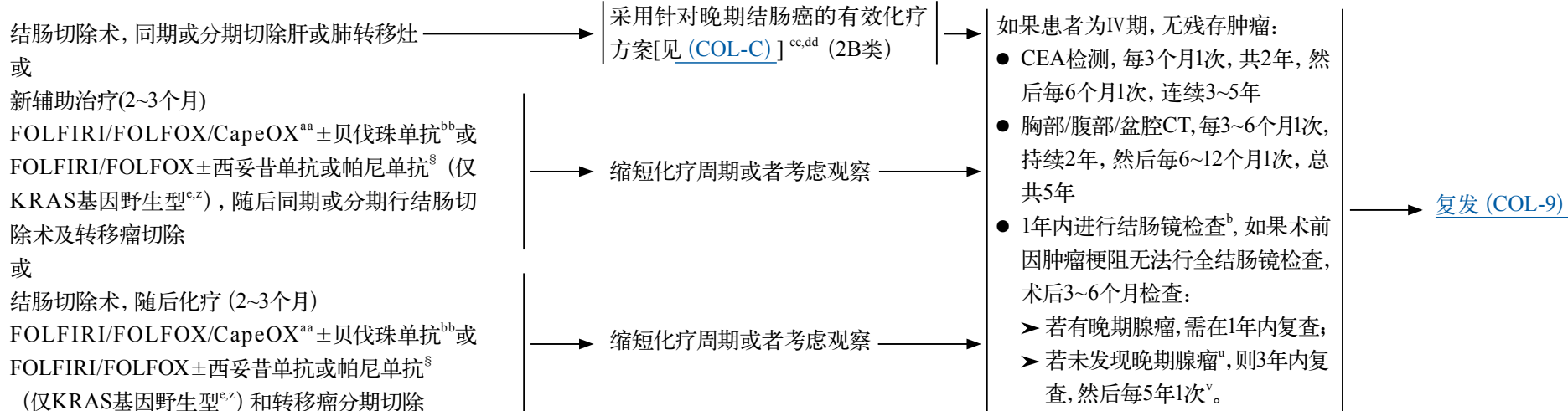
初始治疗

可切除的[§]、同时性单纯肝和/或肺转移

辅助治疗^w

(转移灶已切除)
(首选6个月的围手术期治疗)

监测



^b 应该询问所有结肠癌患者的家族史，如果怀疑患者有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](#)。

^c 见[病理评估原则 \(COL-A 5-4\)](#) — KRAS和BRAF突变检测。

^d 见[手术治疗原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

^u 绒毛状腺瘤，直径大于1 cm，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 如果考虑氟尿嘧啶类单药治疗，推荐行错配修复蛋白（MMR）检测。 ※

^z V600E BRAF突变患者表现出预后更差的趋势。回顾性亚组分析显示，无论其V600E BRAF是否存在突变，一线治疗使用抗表皮生长因子单抗联合有效的化疗方案都有可能获益。

^{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/m²，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（其他氟尿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珠单抗联合5-FU为基础方案的安全性尚未充分评估。末次使用贝伐珠单抗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珠单抗。65岁以上的患者使用贝伐珠单抗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐珠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类）化疗。

^{dd} 不推荐FOLFOXIRI应用于此类情况。

[§] 国内尚未批准。 ※

结肠癌

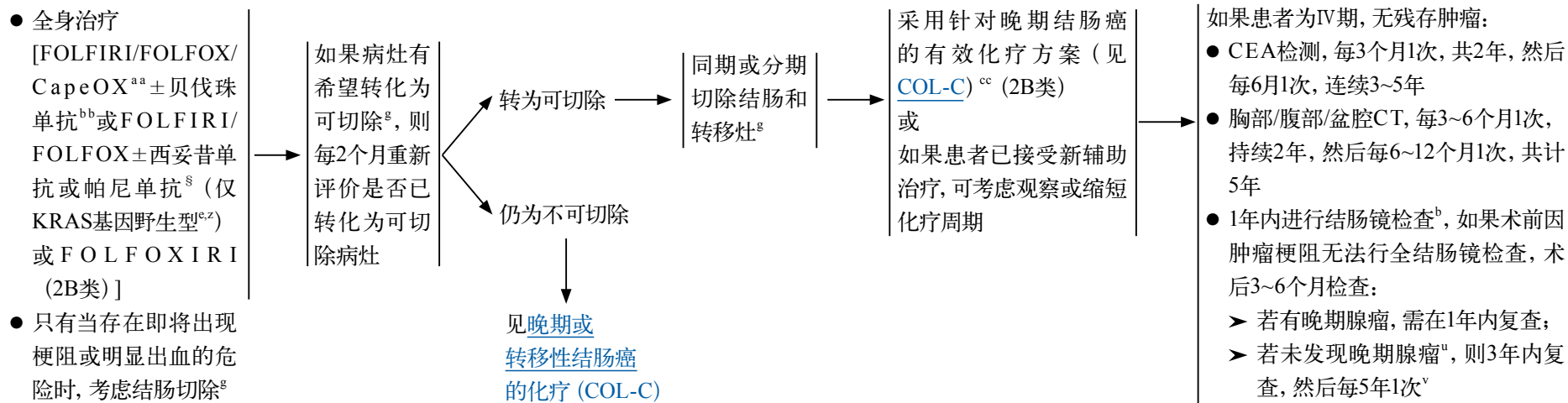
初始治疗

不可切除的[§]、同时性单纯肝
和/或肺转移

辅助治疗^w

(首选6个月的围手术期治疗)

监测



[复发 \(见COL-9\)](#)

^b 应该询问所有结肠癌患者的家族史, 如果怀疑患者有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, 请参考[NCCN结直肠癌筛查指南](#)。

^c 见[病理评估原则 \(COL-A 5-4\)](#)——KRAS和BRAF突变检测。

^d 见[手术治疗原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

^e 绒毛状腺瘤, 直径大于1 cm, 或有高级别不典型增生。

^f 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.

^g 如果考虑氟尿嘧啶类单药治疗, 推荐行错配修复蛋白 (MMR) 检测。※

^h V600E BRAF突变患者表现出预后更差的趋势。回顾性亚组分析显示, 无论其V600E BRAF是否存在突变, 一线治疗使用抗表皮生长因子单抗联合有效的化疗方案都有可能获益。

ⁱ 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/m², 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 (其他氟尿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。

^j 在术前或术后给予贝伐珠单抗联合5-FU为基础方案的安全性尚未充分评估。末次使用贝伐珠单抗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珠单抗。65岁以上的患者使用贝伐珠单抗后中风和其他动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐珠单抗可能会妨碍伤口愈合。

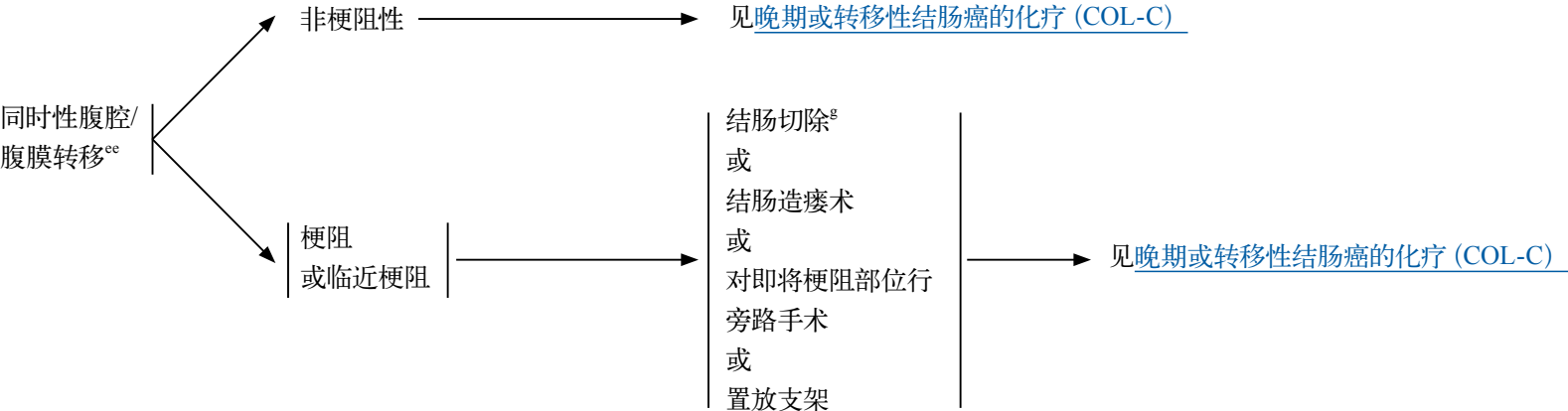
^k 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内, 还可选用肝动脉灌注治疗 ± 全身5-FU/LV化疗 (2B类)。

^l 国内尚未批准。※

结肠癌

结果

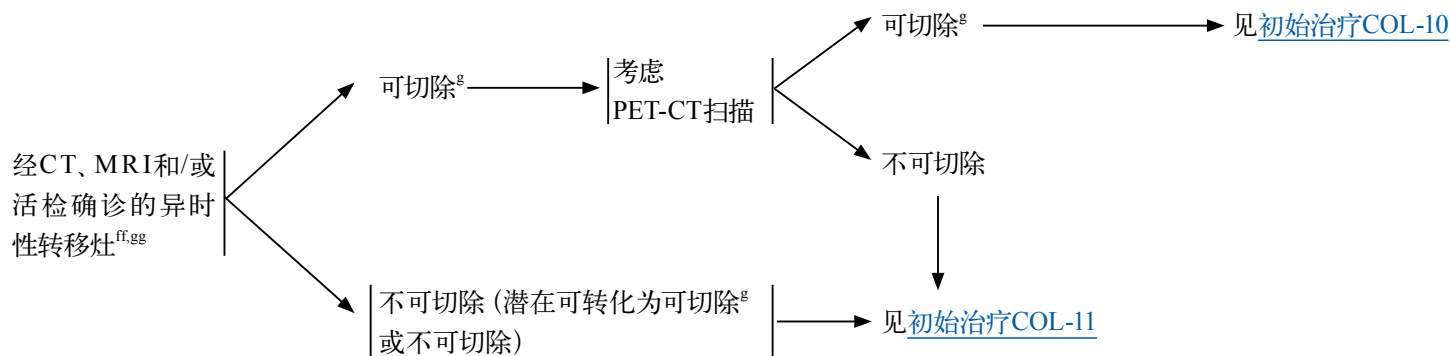
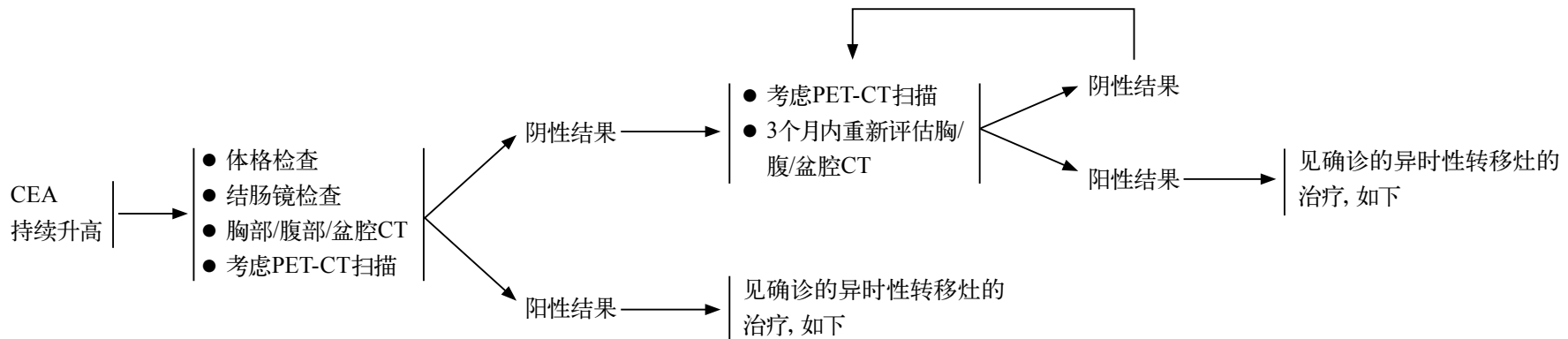
初始治疗



^g 见[手术治疗原则 \(COL-B 3-2\)](#)。
^{ee} 激进的肿瘤细胞减灭术和/或腹腔内化疗，不推荐用于临床试验以外的情况。

结肠癌

复发 检查



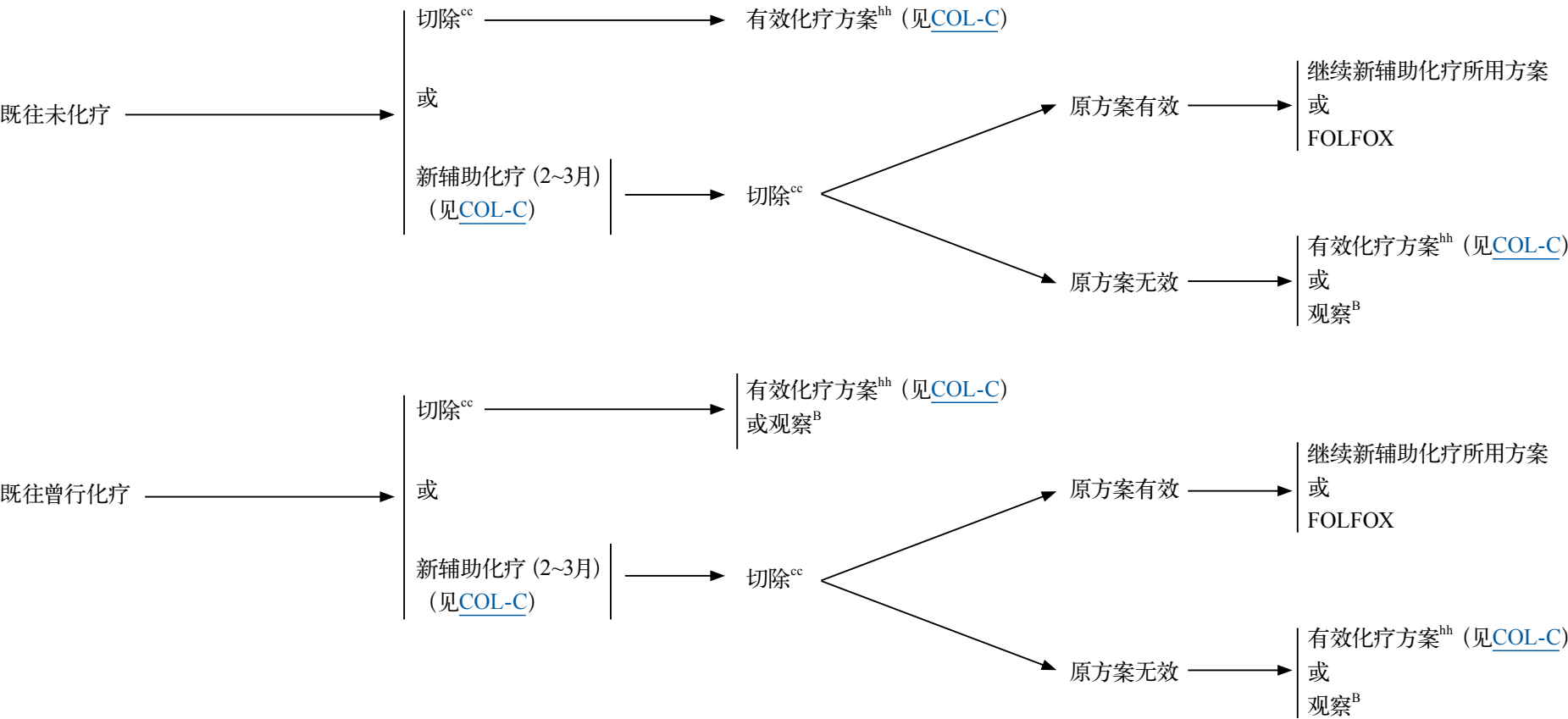
^g 见手术治疗原则 (COL-B 3-2)。

^{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 5-4) — KRAS和BRAF突变检测。

^{gg} 应由一个多学科团队来对患者进行评估, 包括对可切除病例进行外科会诊。

结肠癌

可切除的异时性转移灶 初始治疗

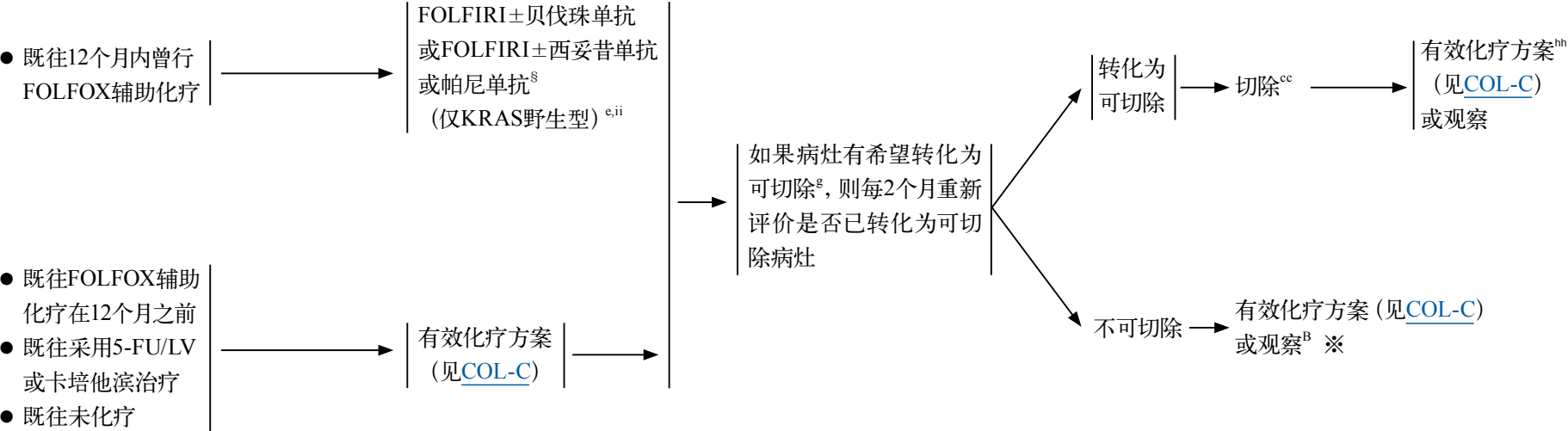


^{cc} 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内，还可选用肝动脉灌注治疗±全身5-FU/LV化疗（2B类）。

^{hh} 围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

^B 对于不能耐受化疗或没有合适治疗的患者，可以考虑观察。※

不可切除的异时性转移灶 初始治疗



^e 见病理评估原则 (COL-A 5-4) — KRAS和BRAF突变检测。

^g 见手术治疗原则 (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化疗 (2B类)。

^{hh} 围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

ⁱⁱ V600E BRAF存在突变患者表现出预后更差的趋势。目前有限的研究数据提示，一线治疗后病情进展的患者，如果存在V600E BRAF突变，那么使用抗表皮生长因子单克隆抗体对肿瘤的疗效欠佳。

^B 对于不能耐受化疗或没有合适治疗的患者，可以考虑观察。[※]

[※] 国内尚未批准。[※]



结肠癌

病理评估原则 (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粘膜肌层到达粘膜下层 (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1 mm; (2)肿瘤距切缘小于2 mm; (3)电刀切缘可见癌细胞^[1-4]。
- 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、无血管、淋巴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^[3-7]。

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、远端及腹膜切缘 (放射状) 的情况^[8-9] 见[分期 \(ST-1\)](#)
 - 脉管浸润^[10,11]
 - 周围神经侵犯^[12-14]
 - 结外肿瘤种植^[15-18]

[恶性息肉和适合手术切除的结肠癌见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](#)

[脚注见COL-A 5-5](#)

病理评估原则（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^[10-11]。
- 周围神经浸润（PNI）：周围神经浸润与预后严重不良相关。多变量分析显示，无论肿瘤特异的生存期还是总体无病生存期，PNI均是独立的预后因子。在II期肠癌患者中，存在PNI患者的5年无病生存率为29%，与无PNI患者的82%相比明显下降（ $P=0.0005$ ）^[12-14]。
- 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，比较罕见的是源于周围神经浸润。由于这些肿瘤种植灶与无病生存期和总生存期的缩短相关，因此在外科病理报告中应当对其数目进行记录。

在第七版《AJCC癌症分期手册》中，存在淋巴结外肿瘤种植被分期为pN1c。对于存在结外肿瘤种植的II期结肠癌患者，其5年无病生存率只有50~60%，较不存在ENTD患者的80%明显下降（ $P<0.01$ ）。在III期结肠癌患者中也存在类似的报道^[15-18]。

[恶性息肉和适合手术切除的结肠癌见COL-A 5-1](#)

[淋巴结评估见COL-A 5-3](#)

[KRAS和BRAF突变检测见COL-A 5-4](#)

[脚注见COL-A 5-5](#)



结肠癌

病理评估原则（5-3）

淋巴结评估

- AJCC和美国病理医师协会建议至少需检出12枚淋巴结才能准确判断II期结直肠癌^[8,9,19]。但是文献报道的最低要求常不统一，分别有>7枚、>9枚、>13枚、>20枚和>30枚^[20-28]。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^[21]。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，应在报告上加注说明，表明已经尽力解剖淋巴结。病理医生应努力检查尽量多的淋巴结。已有证据表明，转移阴性的淋巴结数目是IIIB期和IIIC期结肠癌的独立预后因素^[29]。

前哨淋巴结和由免疫组化（IHC）检出的微转移

- 检出前哨淋巴结后可以更详细的组织学和/或IHC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^[30-34]。单独使用IHC检出单个肿瘤细胞的临床意义还是有争议的。尽管第七版AJCC癌症分期手册^[35]将小于0.2 mm的肿瘤细胞簇视为孤立的肿瘤细胞（ITC），为pN0而非转移性癌，但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、淋巴窦肿胀或者间质反应）的肿瘤灶，不论大小如何，皆应诊断为淋巴结转移^[36]。
- 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。但也有其他研究未观察到此差异。在这些研究中，ITC被归入微转移范畴^[38-42]。
- 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^[30-34,38-42]。

[恶性息肉和适合手术切除的结肠癌见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](#)

[脚注见COL-A 5-5](#)



结肠癌

病理评估原则（5-4）

KRAS突变检测

- KRAS基因编码区第2外显子的12和13密码子突变预示肿瘤对靶向表皮生长因子（EGFR）的抗体无反应^[43, 44]。
- 12和13密码子突变的检测应在经1988年临床实验室改进修订案（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）。
- 检测所需标本可采用福尔马林固定、石蜡包埋。标本可以是原发结直肠癌组织和/或转移灶，有文献报道2种标本的KRAS突变情况相似^[45]。

BRAF突变检测

- V600E BRAF突变患者表现出预后更差的趋势。回顾性亚组分析显示，无论其V600E BRAF是否存在突变，一线治疗使用抗表皮生长因子单抗联合有效的化疗方案都有可能获益。目前有限的研究数据提示，一线治疗后病情进展的患者，如果存在V600E BRAF突变，那么使用抗表皮生长因子单克隆抗体对肿瘤的疗效欠佳^[46, 47]。
- 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的结肠癌见COL-A 5-1](#)

[病理分期见COL-A 5-1](#)

[淋巴结评估见COL-A 5-3](#)

[脚注见COL-A 5-5](#)

病理评估原则 (5-5)

参考文献

- ¹ Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807.
- ² Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
- ³ Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- ⁴ Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- ⁵ Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-444.
- ⁶ Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
- ⁷ Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- ⁸ Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* 7th Edition. Springer NY, 2010.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- ¹⁵ Goldstein NS and Turner JR. Percolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2228-2238.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Cancer* 2001;92:452.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Johnson PM, Porter GA, Ricciardi 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.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004;31:374-81.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998;41:1244-1249.
- ⁴² Greenon JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994;73:563-9.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ Bokmeyer C, Kohn 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).



结肠癌

手术治疗原则（3-1）

结肠切除术

- 淋巴结切除术
 - 标示供养血管起源处的淋巴结并送病理学检查。
 - 如果怀疑切除野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。
 - 至少应该检查12个淋巴结才能进行准确的N分期^[1]。
 - 即使对于III期结肠癌，淋巴结比率仍与生存期相关。※
- 基于以下标准，可考虑腹腔镜支持下的结肠切除术^[2]：
 - 手术医师对腹腔镜支持下的结直肠手术有经验^[3,4]。
 - 无直肠疾病或无手术禁忌的腹腔粘连。
 - 非局部晚期肿瘤。
 - 无肿瘤引起的急性肠梗阻或穿孔的征象。
 - 需要进行全腹部探查^[5]。
 - 考虑术前标记小病灶。
- 对遗传性非息肉性结肠癌（HNPCC）携带者的处理
 - 对于有明确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。

[转移灶可手术切除的标准及手术中的局部治疗见COL-B 3-2](#)

[脚注见COL-B 3-3](#)

手术治疗原则（3-2）

转移灶可手术切除的标准和手术中的局部治疗

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^[6]。
- 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^[7]。
- 原发灶必须已经根治性切除（R0）。无肝外不可切除病灶^[8-11]。不推荐减瘤手术（达不到R0切除）方案^[7]。
- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据肝切除术或结肠切除术的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同，两者可同期切除或分期切除^[12]。
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不宜切除时，可考虑术前门静脉栓塞^[13]或分期肝切除^[14]等方法。
- 消融技术可单独应用或与手术切除相结合。要求所有病变的原始部位均可消融或切除。
- 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针对动脉的栓塞治疗（3类）。
- 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形外照射放疗，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者（3类）。
- 某些患者可以考虑再次切除^[15]。

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^[16-19]。
- 原发灶必须已经根治性切除（R0）。
- 有肺外可切除病灶并不妨碍肺转移瘤的切除^[20-23]。
- 某些患者可考虑再次切除^[24]。
- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融治疗。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分期切除。
- 适形外照射疗法可考虑用于经过严格挑选的患者或者在临床试验情况下的患者，而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者（3类）。

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^[25-28]。
- 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^[29]。
- 潜在转化的患者术前化疗应选用能获得高缓解率的药物^[30]。

[脚注见COL-B 3-3](#)

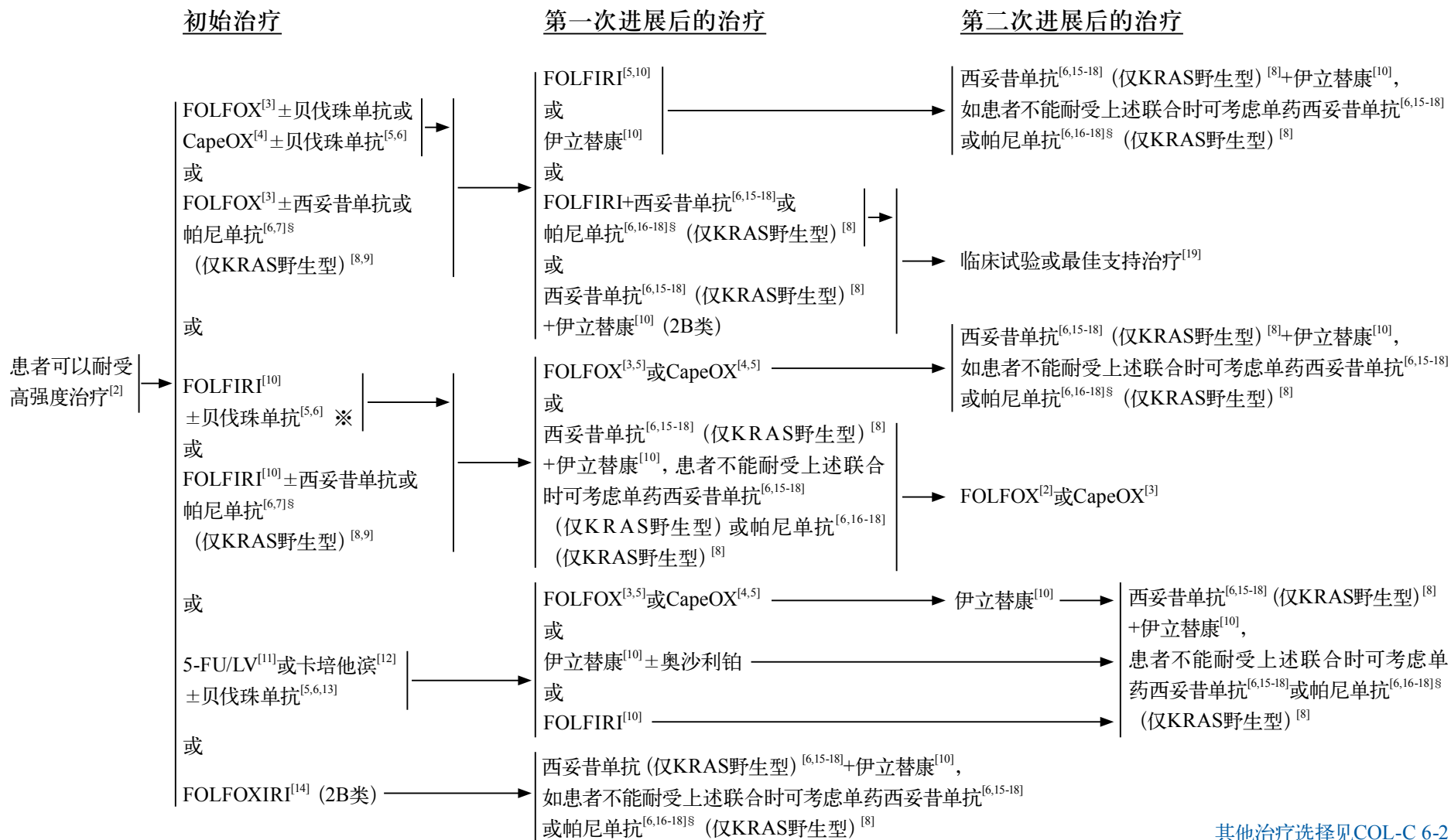
手术治疗原则 (3-3)

参考文献

- ¹ 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.
- ² 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.
- ³ Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
- ⁴ 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.
- ⁵ Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994:208-213.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- ²⁰ 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.
- ²¹ Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- ²² Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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 Jul;11(7):860-8.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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.

结肠癌

治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗^[1] (6-1)



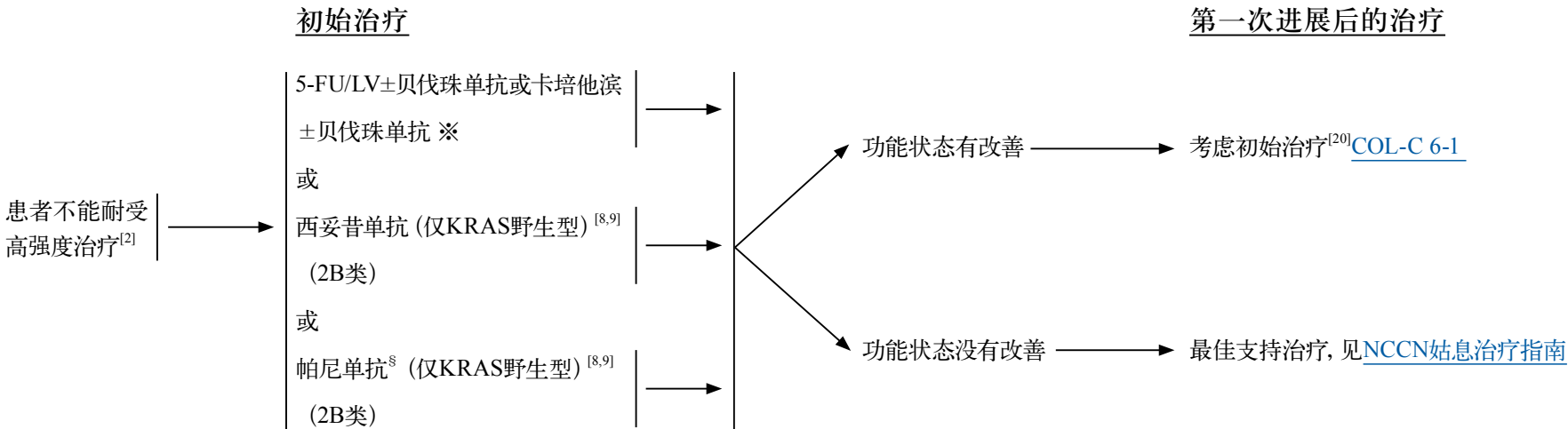
其他治疗选择见COL-C 6-2

脚注见COL-C 6-3

§ 国内尚未批准。※

结肠癌

治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗^[1]（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 4-6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（≥2度）时，应强烈考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐珠单抗）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. 现在并没有充分数据表明常规使用钙镁制剂可以预防奥沙利铂治疗所引起的神经毒性。

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1,250 mg/m²，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/m²，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 尚无充分的证据支持用含贝伐珠单抗的一线方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐珠单抗作为二线治疗，此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐珠单抗，则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐珠单抗二线治疗。65岁以上的患者使用贝伐珠单抗治疗后中风和其他动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐珠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 pinitumumab 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 如初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或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[病理评估原则（COL-A 4-3）](#)——KRAS和BRAF突变检测。

⁹ V600E BRAF突变患者表现出预后更差的趋势。回顾性亚组分析显示，无论其V600E BRAF是否存在突变，一线治疗使用抗表皮生长因子单抗联合有效的化疗方案都有可能获益。

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 首选静脉滴注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 V600E BRAF存在突变患者表现出预后更差的趋势。目前有限的研究数据提示，一线治疗后病情进展的患者，如果存在V600E BRAF突变，那么使用抗表皮生长因子单克隆抗体对肿瘤的疗效欠佳。

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。

结肠癌

晚期或转移性结肠癌的化疗（6-4）

化疗方案

FOLFOX

mFOLFOX 6

奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

LV* 400 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

5-FU 400 mg/m²静脉推注, 第1天, 然后1,200 mg/m²/d×2天持续静脉滴注 (总量2,400 mg/m², 滴注46~48小时) †

每2周重复^[1]

CapeOX^[1,2]

奥沙利铂130 mg/m², 第1天

卡培他滨850~1,000[‡] mg/m², 每日2次, 持续14天

每3周重复

FOLFIRI^[3]

伊立替康180 mg/m²静脉输注30~90分钟, 第1天

LV* 400 mg/m²与伊立替康同时输注, 第1天

5-FU 400 mg/m²静脉推注, 第1天, 然后1,200 mg/m²/d×2天持续静脉输注 (总量2,400 mg/m², 输注46~48小时) †

每2周重复

贝伐珠单抗+含5-FU的方案: ^[4-6]

贝伐珠单抗5 mg/kg静脉输注, 每2周重复+

5-FU+LV

或FOLFOX^[7]

或FOLFIRI

贝伐珠单抗7.5 mg/kg静脉输注, 每3周重复+ CapeOX^[2]

贝伐珠单抗可以0.5 mg/kg/min (5 mg/kg的剂量输注10分钟, 7.5 mg/kg的剂量输注15分钟) 的速率安全输注

关于甲酰四氢叶酸短缺的重要申明请参见[MS-8](#)

[其他化疗方案见COL-C 6-5](#)

[脚注见COL-C 6-6](#)

* 左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

† NCCN建议化疗医嘱以24小时为单位 (如1,200 mg/m²/d共2天, 而不是2,400 mg/m²滴注48小时), 以最大程度地减少用药差错。

‡ 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/m²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欧洲患者大 (其他氟尿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。



结肠癌

晚期或转移性结肠癌的化疗（6-5）

化疗方案

卡培他滨^[8]

2,000~2,500 mg/m²/d分2次口服, 第1~14天, 随后休息7天, 每3周重复

静脉推注或滴注5-FU/LV

Roswell-Park方案^[9]

LV 500 mg/m²静脉滴注2小时, 第1、8、15、22、29和36天

5-FU 500 mg/m²在LV滴注开始1小时后静脉推注, 第1、8、15、22、29、36天
每8周重复

简化的双周静脉用5-FU/LV方案 (sLV5FU2)^[3]

LV 400* mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

序贯5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后1,200 mg/m²/d×2持续静脉滴注
(总量2,400 mg/m², 滴注46~48小时)[†], 每2周重复

每周方案

LV 20 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

5-FU 500 mg/m²在LV滴注开始1小时后静脉推注, 每周重复^[10]

LV 500 mg/m², 5-FU 2,600 mg/m²24小时滴注, 每周重复^[11]

IROX^[12]

奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2小时, 然后伊立替康200 mg/m²滴注30或90分钟,
每3周重复

FOLFOXIRI^[13]

伊立替康165 mg/m², 奥沙利铂85 mg/m², LV 400* mg/m²静脉滴注,
第1天5-FU 3,200 mg/m² 48小时持续滴注, 第1天开始, 每2周重复

伊立替康

伊立替康125 mg/m²静脉滴注30~90分钟, 第1、8天
每3周重复^[14,15]

伊立替康300~350 mg/m²静脉滴注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^[16]

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²滴注, 然后每周250 mg/m²
或

西妥昔单抗500 mg/m²静脉滴注, 每2周重复^[16]

±

伊立替康300~350 mg/m²静脉滴注, 每3周重复

或

伊立替康180 mg/m²静脉滴注, 每2周重复

或

伊立替康125 mg/m²静脉滴注, 第1、8天

每3周重复

西妥昔单抗 (仅KRAS野生型)^[17]

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²滴注, 然后每周250 mg/m²滴注

帕尼单抗^{[18]§} (仅KRAS野生型)

帕尼单抗6 mg/kg静脉滴注60分钟, 每2周重复

[脚注见COL-C 6-6](#)

* 左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

[†] NCCN推荐化疗医嘱应限于以24小时为单位 (即, 采用1,200 mg/m²/d的表述, 而不是2,400 mg/m², 滴注48小时), 以最大程度地减少用药差错。

[§] 国内尚未批准。 ※

晚期或转移性结肠癌的化疗（6-6）

化疗参考文献

- 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 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。
- ³ 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.
- ⁴ Kabbinnar 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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
- ¹² Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. xaliplatin 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Van Custem 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
- ¹⁸ Van Custem 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



结肠癌

II期结肠癌危险性评估原则^[1, 2, 3]

- 询问患者想了解多少关于预后的信息。
- 患者与医生讨论治疗的潜在利弊。这应包括讨论支持治疗的证据、从间接证据推断临床受益、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:
 - 术后检出的淋巴结数目
 - 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)
 - 评估其他合并症和预期寿命
- 辅助化疗对生存率的提高不超过5%。
- 如果考虑氟尿嘧啶类单药治疗, 应考虑行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。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 reanalysis of randomized chemotherapy trials. J Clin Oncol 2008;26(May 20 suppl;abstr 4008).

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.

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^[1]。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^[2,3]。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^[4]。
- 5-FU推注/LV/伊立替康不应用于辅助治疗^[5]。尚无证据显示5-FU输注/LV/伊立替康 (FOLFIRI) 的疗效优于5-FU/LV^[6,7]。在辅助治疗中尚无成熟的资料支持卡培他滨的联合方案。
- 贝伐珠单抗、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 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;27:3109-16. Epub 2009 May 18.

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

⁵ Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for atge (FL in stage III colon cancer: results of CALGB C89803. J Clin Oncol 2007;25:3546-61.

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 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;20:674-80. Epub 2009 Jan 29.

结肠癌

辅助治疗原则（2-2）

mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时, 第1天
LV* 400 mg/m²静脉输注2小时, 第1天
5-FU 400 mg/m²静脉推注, 第1天, 然后1,200 mg/m²/d×2天持续静脉滴注
(总量2,400 mg/m², 滴注46~48小时)[†]
每2周重复^[1]

FLOX^[2]

5-FU 500 mg/m²静脉推注, 每周1次×6+ LV 500 mg/m²静脉滴注, 每周1次×6,
每8周重复×3, 奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注, 第1、3、5周, 每8周重复×3

卡培他滨^[3]

卡培他滨1,250 mg/m²每日2次口服, 第1~14天, 每3周重复, 共24周

关于甲酰四氢叶酸短缺的重要申明请参见[MS-8](#)

CapeOX^[4]

奥沙利铂130 mg/m², 输注2小时, 第1天。卡培他滨1,000 mg/m², 每天2次,
第1~14天, 每3周重复, ×24 周。

5-FU/LV

- LV 500 mg/m²静脉滴注2小时, 每周1次×6
5-FU 500 mg/m²在LV滴注开始1小时后静脉推注, 每周1次×6
每8周重复, 共4个周期^[5]
- 简化的双周5-FU输注/LV方案 (sLV5FU2)^[6]
LV 400 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天
随后5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后1,200 mg/m²/d×2天持续静脉滴注 (总量
2,400 mg/m², 滴注46~48小时)[†]
每2周重复

* 左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

[†] NCCN推荐化疗医嘱应限于以24小时为单位 (即, 采用1,200 mg/m²/d的表述, 而不是2,400 mg/m², 输注48小时), 以最大程度地减少用药差错。

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;352:2696-2704.

⁴ 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).

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, 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.



结肠癌

放射治疗原则 ※

- T4肿瘤穿透至临近器官, 复发不能手术的肿瘤考虑放疗。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。
- 对于无转移病灶的T4期患者, 应常规使用适形外照射放疗, 而调强放疗 (IMRT) 只应用于特定的临床情形。
- 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90微球针对动脉的栓塞治疗 (3类)。
- 对于肝脏和肺部只存在有限数量转移灶的患者, 放疗可考虑用于经过严格挑选的患者或者在临床试验情况下的患者。放疗不能作为手术切除的替代疗法。放疗在使用时也应遵循高度适形的原则, 可以采用的技术包括: 三维适形放疗、调强放疗、立体定向体部放疗 (SBRT) 等 (3类)。

结肠癌

随诊原则

结直肠癌长期随访（2-1）

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：^[1]

- 乳腺癌
 - 鼓励定期自我乳腺检查（可选）。
 - 20~40岁女性每1~3年进行临床乳腺检查。
 - 40岁开始每年进行临床乳腺检查+乳腺X光检查。
 - 高危女性（终身患乳腺癌的风险大于20%）应每年行乳腺MRI和X光检查。
 - 见[NCCN乳腺癌筛查和诊断指南](#)。
- 宫颈癌
 - 30岁及30岁以下女性每年进行1次常规宫颈刮片检查，或每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岁及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检查均为阴性，则改为每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年检查无异常或连续3次检查正常，可停止筛查。
- 接受经腹全子宫切除的女性无须行宫颈癌筛查。
- 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）检测及直肠指检（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PSA检测及DRE。
 - 见[NCCN前列腺癌早诊指南](#)。

疾病及治疗的远期后遗症的处理^[2-6]：

- 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，考虑给予镇痛药或转诊至疼痛专科。

[转下页](#)

¹ 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, Accessed September 21, 2008.

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

³ 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.

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

⁵ 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.

⁶ 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.



结肠癌

随诊原则

结直肠癌长期随访（2-2）

免疫接种^[7]:

- 每年接种三价灭活流感疫苗。
- 接种肺炎球菌疫苗,必要时可复种。

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。
- 常规防晒。
- 必要时进行抑郁症筛查。

健康生活习惯建议^[5-8]:

- 保持健康的体重。

- 日常体力运动的咨询(建议:每周≥5次,每次≥30分钟中等到剧烈的体力运动)。
- 酒精摄入的咨询。
- 吸烟咨询,建议戒烟。
- 健康饮食咨询,建议摄入植物性食物。

长期生存患者的建议和转诊至初级保健医生^[9]: (如果初级保健医生承担癌症随访的义务)

- 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,包括急性毒性反应的预计缓解时间,治疗的远期疗效及可能出现的治疗远期后遗症。
- 随诊方案的建议。
- 明确转诊的适宜时机以及社区医生和肿瘤科医生各自的职责。

⁵ 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.

⁶ 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.

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

⁸ 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.

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

分期

表1. T、N、M的定义

原发肿瘤 (T)	
Tx	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌: 局限于上皮内或侵犯粘膜固有层 ^a
T1	肿瘤侵犯粘膜下层
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	肿瘤穿透脏层腹膜 ^b
T4b	肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构 ^{b,c}
区域淋巴结 (N)	
Nx	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	1~3枚区域淋巴结转移
N1a	1枚区域淋巴结转移
N1b	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	4枚或以上区域淋巴结转移
N2a	4~6枚区域淋巴结转移
N2b	7枚或以上区域淋巴结转移
远处转移 (M)	
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	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 [*]	MAC [*]
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1~T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3~T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2~T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1~T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3~T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1~N2	M0	C	C3
IVA	任何T	任何N	M1a	-	-
IVB	任何T	任何N	M1b	-	-

注: 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)。

^{*}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。

^aTis包括肿瘤细胞局限于腺体基底膜 (上皮内) 或粘膜固有层 (粘膜内), 未穿过粘膜肌层到达粘膜下层。

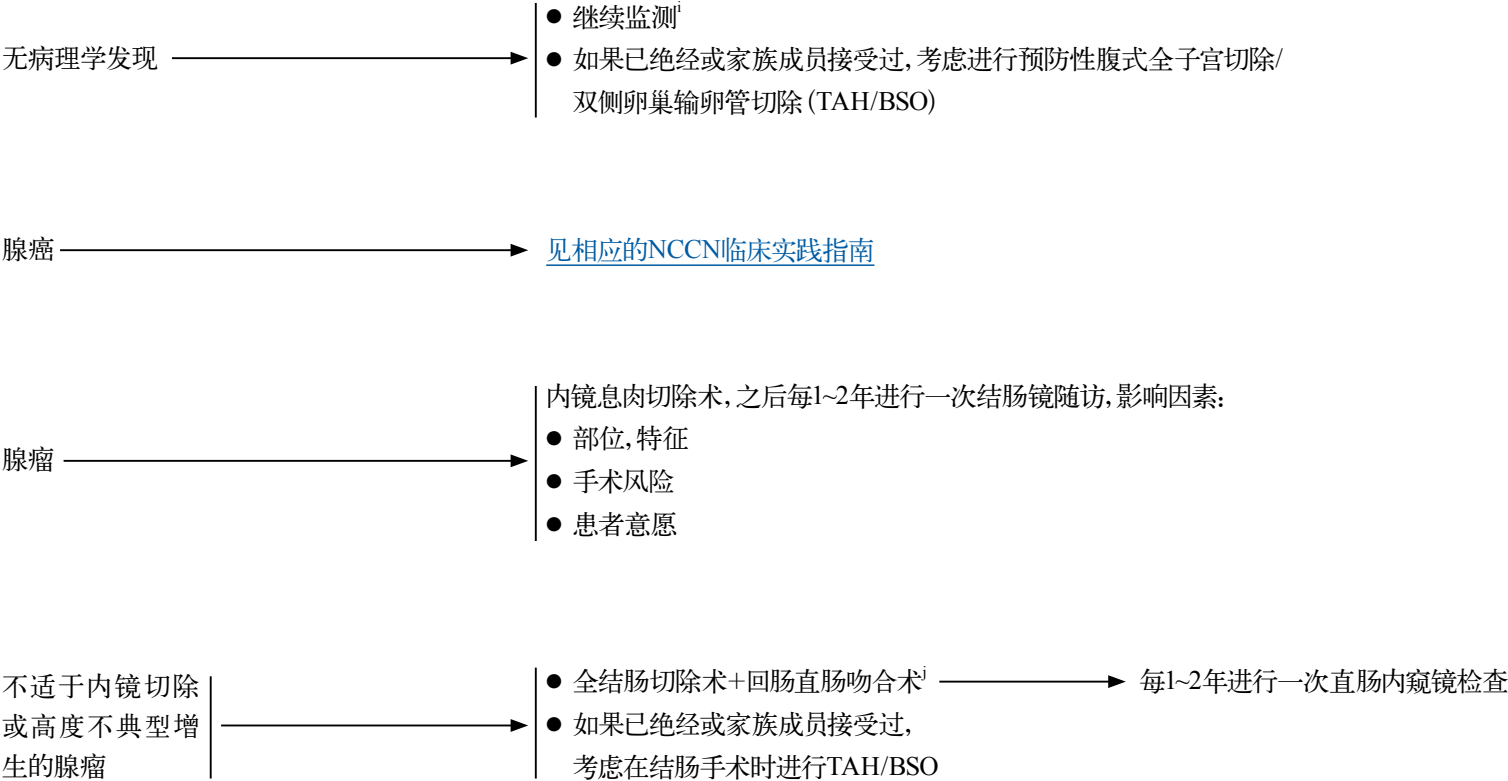
^bT4的直接侵犯包括穿透浆膜侵犯其他肠段, 并得到镜下诊断的证实 (如盲肠癌侵犯乙状结肠), 或者, 位于腹膜后或腹膜下肠管的肿瘤, 穿破肠壁固有基层后直接侵犯其他的脏器或结构, 例如降结肠后壁的肿瘤侵犯左肾或侧腹壁, 或者中下段直肠癌侵犯前列腺、精囊腺、宫颈或阴道。

^c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pT3。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)。

经美国癌症联合委员会 (AJCC) Chicago, Illinois 允许后使用。此分期的原始出处为Springer Science and Business Media LLC (SBM) 于2010年出版的《AJCC癌症分期手册》第七版。(详细信息请登陆www.springer.com。)任何对该资料的引用都应该注明AJCC为原出处。未经代表AJCC的Springer SBM书面允许, 不得再次使用或分发包含此信息的材料。

监测发现

随访



ⁱ 如果患者无法接受最佳的随访监测, 可考虑进行结肠次全切除术。
^j 手术方式的选择应由患者的个体考虑以及对手术风险的讨论而定。外科治疗仍在发展中。[见常见结直肠切除术的定义 \(CSCR-B\)](#)。

家族性腺瘤性息肉病（FAP）※

FAP患者结肠和直肠病变的外科治疗选择

全结肠切除术+回肠直肠吻合术 (TAC/IRA)

- 适应证：
 - 直肠息肉较少 (<20个) 以及结肠息肉数量中等 (<100个) 的患者
- 禁忌证：
 - 可治愈的结直肠癌
 - 严重的直肠或结肠病变 (息肉的大小或数量)
 - 不能保证患者对保留的直肠坚持进行随访监测
- 优势：
 - 技术上易于操作
 - 相对较低的并发症发生率
 - 功能转归良好
 - 不需要永久性或暂时性造瘘
 - 避免了直肠切除术的风险 (性功能或膀胱功能障碍)

全结肠直肠切除术+末端回肠造瘘术 (TPC/EI)

- 适应证：
 - 位置很低的晚期直肠癌
 - 无法进行回肠储袋-肛管吻合术 (IPAA)
 - IPAA术后功能保留不令人满意
 - 有IPAA禁忌证
- 优势：
 - 消除结直肠癌的风险
 - 只需一次手术

- 劣势：
 - 存在直肠切除术的风险
 - 永久造瘘
 - 出于对永久造瘘的恐惧, 家族成员可能不愿接受检查

全结肠直肠切除术+回肠储袋-肛管吻合术 (TPC/IPAA)

- 适应证：
 - 严重的结肠和/或直肠病变
 - TAC/IRA术后直肠功能不稳定
 - 可治愈的结肠或直肠癌
 - 患者在TAC/IRA术后不能保证进行随访
- 禁忌证：
 - 腹腔内硬纤维瘤干扰手术的完成
 - 患者不能进行IPAA (即, 同时伴有Crohn's病, 直肠括约肌功能障碍等)
- 优势：
 - 最小的直肠癌风险
 - 不需要永久造瘘
 - 肠道功能尚可
- 劣势：
 - 手术复杂
 - 通常需要暂时性造瘘
 - 直肠切除术的风险 (性功能或膀胱功能障碍)
 - 功能转归难以预测

讨论

讨论正在进行更新以匹配新近更新的流程图。最后更新于2011年2月15日

NCCN对证据和共识的分类

1类: 基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类: 基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类: 基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类: 基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概要

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^[1]。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。

本文稿是对NCCN结肠癌临床实践指南的概要解说。本指南从患者到初级保健医生或消化科医师处就诊时的临床表现开始，就患者的诊断、病理分期、外科治疗、辅助治疗、复发和转移灶处理、病情监测等给出了建

议。参考本指南时，临床医生应该了解几件事。第一，本指南使用TNM（原发肿瘤/淋巴结/远处转移）分期系统（表1）^[2]。其次，除非在文本或流程图中另有说明，专家组对本指南的所有建议都达成2A类共识（参见共识分类）。虽然本指南指出了最佳治疗策略，但是专家组一致认为，患者加入适合的临床试验治疗组比接受标准方案或其他被接受的治疗方案更有利。

风险评估

在美国，大约20%的结肠癌伴有家族聚集性^[3]，新诊断的腺瘤^[4]或者浸润性癌患者^[5]，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（又称为遗传性非息肉性结直肠癌，HNPCC）^[6,7]和家族性腺瘤性息肉病（FAP）^[8]。因此，对于所有结肠癌患者，均应根据NCCN结直肠癌筛查临床实践指南中的规约询问其家族史^[9]。

分期

美国癌症联合委员会《AJCC癌症分期手册》第七版^[2,10]对结肠癌分期系统进行了多处修改。TNM分期反映结肠癌和直肠癌具有非常相似的生存结局，因此，这两种癌症使用同样的分期系统^[11]。

在第6版《AJCC结肠癌分期手册》中，II期是指肿瘤浸润肠壁全层但没有淋巴结转移（N0），并根据原发肿瘤是T3还是T4而细分为IIA期和IIB期。新分期中II期则细分为IIA期（T3期病变浸润穿透固有肌层到达结直肠旁组织）、IIB期（T4a期病变直接穿透脏层腹膜）和IIC期（T4b期病变直接侵



结肠癌

犯或粘连于其他器官或结构)^[2]。

还有一些分期的改变涉及肿瘤周围卫星灶的分类，现用一种新的具有位置特异性的预后因子“肿瘤种植”来进行规范，后者一般包括对组织结构和数量的描述。此外，新分期系统的N1c期包括了卫星结节的内容（见病理部分关于肿瘤种植的讨论）^[2]。

上述的这些修改得到对肿瘤监测、流行病学和最终结果（SEER）结肠癌数据库中1992~2004年的109,953例结肠癌患者的分析数据的支持^[12]。例如，就5年相对生存率而言（指的是经过年龄相关死亡率修正后的5年生存率），同是淋巴结阴性的T4期病变，肿瘤直接穿透脏层腹膜的患者的5年生存率（79.6%）要显著高于肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构的患者的5年生存率（58.4%）^[12]。

同样是基于上述资料的分析结果，对于III期病变，原分为IIIA（T1~T2，N1，M0）、IIIB（T3~T4，N1，M0）和IIIC期（任何T，N2，M0），现已得到修正（见表1），以更加准确地反映肿瘤侵犯程度和受累淋巴结数目之间复杂的生物学联系。例如，对于虽有广泛淋巴结侵犯但肿瘤并未穿透固有肌层的患者，由于观察到其相对生存率较高，T1~2N2的病变现划分为IIIA（T1N2a）或IIIB（T2N2a或T1~2N2b）。此外，T4bN1原被划分为IIIB期，现被划分为IIIC期，因为观察结果显示T4bN1患者的转归与T3~4N2患者的类似^[12]。

N1与N2期病变也被重新定义，以便反应区域淋巴结转移数目与预后之间的关系。例如，N1期（1~3枚区域淋巴结转移）现被细分为N1a（1枚淋

巴结转移）和N1b（2~3枚淋巴结转移），而N2期（4枚或以上区域淋巴结转移）也被分为N2a（4~6枚淋巴结转移）和N2b（7枚或以上淋巴结转移）。此外，仅有位于浆膜下层、肠系膜、非腹膜覆盖结肠或直肠周围组织的肿瘤种植，而无区域淋巴结转移的病变，现被分为N1c期^[2]。

结肠癌分期还包括远处转移的评估（M）。当存在一个或多个远处转移灶（M1）时，分期为IV期^[10]。根据病变存在于一个或多个器官/部位，M1期现分为M1a和M1b两期^[2]。

AJCC分期系统第7版指出外科医生要对切除的完整性进行评分：肿瘤完全切除且所有切缘阴性时为R0；肿瘤切除不完全且有显微镜下切缘受累及时为R1；肿瘤切除不完全且有肉眼可见的肿瘤残留灶时为R2^[2]。

病理

结直肠癌的分期通常是在外科医生进行腹部探查和病理医生对手术标本进行检查之后才进行。病理报告中应该包括的诊断标准如下：肿瘤分级；肿瘤浸润深度和邻近组织结构受累范围（T）；区域淋巴结的评估数量；阳性区域淋巴结的数量（N）；对是否存在其他器官、腹膜或区域外淋巴结的远处转移的评估（M）^[10,13]；近端、远端和腹膜切缘的状况^[10,14]；血管淋巴浸润^[2,15,18]，神经周围浸润^[17-19]，以及结外肿瘤种植^[20,21]。在TNM分期中，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^[2]。

在2011版结肠癌指南中，专家组加入了评价结肠癌环周切缘的内容。

结肠癌

对结肠癌而言，放射状（环周）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^[16]，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^[16]。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^[2]。在一项含608例直肠癌患者的研究中发现CRM不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因子^[22]，阳性CRM者局部复发率高达38.2%，而阴性CRM者则仅为10.0%^[22]。

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^[23,24]。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^[20,21,25]。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%（ $P<0.0001$ ）^[21]。结外肿瘤种植归类为pN1c^[2]。

外科手术中淋巴结取材的数量随着患者的年龄、性别和肿瘤的分级或部位的不同而不同^[26-28]。手术切除的范围和质量以及标本的病理学检查也

会对淋巴结的数量有影响^[29]。专家组建议对II期结直肠癌的精确诊断最少应该评估12个淋巴结。这些建议得到之前CAP^[16]内容和第7版AJCC分期手册的支持，其中第7版AJCC分期手册指出，病理活检的淋巴结数目至少应为10~14个^[2]。值得注意的是，新的证据表明，在某些情况下需要对更多数目的淋巴结进行检查，尤其是对于一些T4期病变，以便对疾病分期进行充分评价^[16,30]。

结肠癌前哨淋巴结评估的潜在益处主要在于通过对前哨淋巴结中微小转移灶的检测，可以获得更精确的淋巴结分期^[31]。现在已经有通过HE染色检测小灶性分布的肿瘤细胞、或通过免疫组化（IHC）分析特定肿瘤抗原以评估前哨淋巴结微小转移灶的研究报道^[31-37]。虽然这些研究结果看来很有希望，但是在定义“真正”有临床意义的转移癌上尚未达成一致。第七版AJCC癌症分期手册^[2]将小于0.2 mm的肿瘤细胞簇视为孤立的肿瘤细胞（ITC），而非真正的转移性癌。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^[38]。在II期结肠癌（HE染色为N0）中，IHC阳性细胞的预后价值仍存争议^[33,39,40]。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。

几项研究表明周围神经浸润（PNI）与预后严重不良相关^[17-19]。例如，一项回顾性研究分析了在一家医疗机构接受手术的连续的269例结直肠癌患者，结果发现无PNI患者的5年生存率是肿瘤侵犯了邻近神经结构患者的4倍^[18]。对II期直肠癌患者的多变量分析显示，与无PNI的患者相比，存在PNI患者的5年无病生存率显著降低（29% vs 82%； $P=0.0005$ ）^[19]。在III期患者中也观察到类似的结果^[17]。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（如MLH1，MSH2，MSH6）的突变或者修饰（如甲基化）可以导致MMR蛋白缺乏^[41]。在HNPCC（如Lynch综合征）患者中，可发现这些基因中的一个或者多个发生种系突变，这些病例约占结肠癌病例总数的2%~5%^[42,43]。大约19%的结直肠癌患者会出现体细胞MMR缺失^[44]，而另有研究报道MLH1基因启动子的超甲基化与MMR基因失活有关，占结肠肿瘤的52%^[45]。免疫组化分析可以对肿瘤组织中MMR蛋白水平进行分析^[44]。MMR蛋白缺乏的另一种标志物被称为“微卫星不稳定性”（MSI），可以检测肿瘤组织中DNA短重复序列数量的升高或者降低，这种升高或降低是由DNA重复单位的插入或缺失造成的。肿瘤组织表现出的微卫星不稳定性可按照所测标记物的不稳定程度分为高不稳定性（MSI-H）和低不稳定性（MSI-L），而如果肿瘤没有这些特征，则可以将其归为微卫星稳定（MSS）^[46]。

有证据表明，对于II期患者，其MMR蛋白表达缺乏或MSI-H肿瘤状态是预后较好以及氟尿嘧啶类单药辅助化疗方案获益减少（可能是有害的影响）的标志^[47,48]。有一项对II期和III期患者（根据MSI肿瘤状态进行评价）进行长期随访的回顾性研究显示，这些MSI-L或MSS患者经5-FU辅助化疗可以改善预后。可是，那些MSI-H患者并没有从术后5-FU的辅助化疗中显著获益，而且其5年生存率较单纯手术患者更低^[47]。另一项对辅助治疗试验数据的回顾性分析表明，对于II期MMR缺失肿瘤患者而言，5-FU辅助治疗似乎是有害的，而III期患者则不是^[48]。最后，对PETACC-3试验入组的II期和III期结肠癌患者的研究数据进行的回顾性分析提示，MSI/MMR作为生物标志物的预后能力要比其预测患者从5-FU辅助化疗获益强度的能力强^[49]。

在该研究中，MSI-H肿瘤状态与II期患者预后较好呈显著相关性。与Sargent等人的发现不同，该研究显示，同是接受5-FU辅助化疗，MSI-H患者的预后明显要比MSS患者的预后更好（无论是对II期和III期患者综合分析还是单独分析II期患者）。然而，该研究没有揭示接受5-FU辅助化疗相对于不接受辅助化疗在各组中的影响。最后，有证据表明在II期患者中MSI-H肿瘤更为常见。例如，Tejpar等进行的研究表明，与III期患者相比的，MSI-H肿瘤组织样本的比例在II期患者中更多（22% vs 12%， $P<0.0001$ ）^[49]。在另外一项大型研究中，MSI-H在IV期患者中仅占3.5%^[50]。总之，有关MMR状态的疗效预测价值仍存在相当大的争议^[51,52]。

考虑到HNPCC在结直肠癌患者人群比例逐渐升高的可能，专家组建议对于所有年龄小于50岁的结肠癌患者都应当积极考虑进行MMR蛋白的检测。此外，专家组还建议正在考虑单独使用氟尿嘧啶类药物进行辅助治疗的II期患者进行MMR检测。有证据表明具有MSI-H的II期患者的预后可能较好，并且不会从5-FU的辅助化疗中获益^[48]。（见辅助化疗章节）

非转移性疾病的临床表现和治疗

恶性息肉的诊断检查和处理

对于在内窥镜下切除的腺瘤样息肉或绒毛状腺瘤，医生在决定手术切除之前应该行病理切片检查，并与患者商量^[53]。恶性息肉的定义是肿瘤浸润粘膜下层（pT1）。相反的，没有浸润到粘膜下层的息肉归类为原位癌（pTis），因此被认为不会发生区域淋巴结转移^[10]。专家组建议，在进行结肠镜检查时如果怀疑有癌变，或者在息肉切除2周内得到病理证实时，

结肠癌

应该在结肠息肉部位放置标记物。浸润癌和腺瘤（管状、绒毛管状或绒毛状）患者，如果结肠镜下息肉切除完全且组织学特征良好，则不需对带蒂或广基息肉进一步进行手术治疗^[54]。组织学特征良好指分级为1级或2级，无血管淋巴侵犯，且切缘阴性。然而，除了可选择进行临床观察外，对于完全切除的单一广基息肉，尽管组织学特征良好且切缘阴性，专家组建议也可选择结肠切除术治疗，因为有报道显示，这些广基息肉发生淋巴结转移的风险为10%^[55]。对于带蒂或广基息肉来说，不良的组织学特征为：肿瘤分级为3级或4级，血管淋巴侵犯，或切缘阳性。应该指出的是，目前对切缘阳性的定义还没有统一意见。切缘阳性曾经定义为在手术切缘1~2 mm范围内存在肿瘤，或者电凝切除标本的横断面切缘中存在肿瘤细胞^[53,56-58]。带蒂或广基息肉的摘除标本破碎且切缘无法评估时，或病理特征不良时，建议进行结肠切除术和淋巴结清扫^[53,59,60]。腹腔镜手术是治疗选择之一（见下述浸润性非转移性结肠癌的诊断检查和处理）^[61]。所有进行了息肉切除术的患者应该进行全结肠镜检查，以排除同时存在其他息肉的可能，并适当进行内镜随访监测^[62]。I期患者不建议进行辅助化疗。

浸润性非转移性结肠癌的诊断检查和处理

浸润性结肠癌患者需要进行全面的分期检查，包括病理组织学检查、全结肠镜检查、全血细胞计数、生化和癌胚抗原（CEA）检查、以及基线时胸部、腹部和盆腔CT扫描^[63]。专家组一致认为，基线时（PET）-CT扫描不需要常规进行，也不应作为一般监测的手段。并且，PET-CT扫描不能代替对比增强诊断性CT扫描。如果CT或MRI扫描发现可疑的异常之处，但并不能肯定是否为转移灶，而且会影响到后续治疗方案的选择时，可考虑进行PET-CT扫描进一步明确。PET-CT扫描并不适用于亚中心病灶的评估，

这样的病灶通常无法通过PET-CT检测到。

对于可以切除的非转移性结肠癌，外科治疗方法是结肠切除术加区域淋巴结清扫^[64,65]。结肠切除的范围应该根据肿瘤部位、切除肠段和包含区域淋巴结的动脉等因素来决定。确诊II期结肠癌最少需要检测12个淋巴结。其他淋巴结，如位于肿瘤供养血管起始部的淋巴结（如尖淋巴结）以及切除范围以外的可疑淋巴结，也应该进行活检或切除。若II期（pN0）结肠癌送检淋巴结不足12枚，建议病理医生重新检查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结直肠癌分期的准确性相关（例如T3/4期肿瘤判定为淋巴结阴性所需的淋巴结数目比T1/2期肿瘤少）^[66]。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^[27]。一项基于人群的报告表明生存改善程度与淋巴结送检 ≥ 12 枚相关^[26]。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）^[2,67]。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成为结肠癌外科治疗的选择之一。一项小规模的欧洲（巴塞罗那）临床试验显示腹腔镜手术似乎具有一定程度上的生存优势，术后恢复明显加快，住院时间缩短^[68]。然而最近，对于随机分配至开腹手术组和腹腔镜辅助手术组行根治性手术的患者，一项入组1,248例结肠癌患者的类似研究（COLOR试验）显示两组的3年无病生存率

结肠癌

(DFS) 具有2.0%的绝对差异 (P 值无意义), 结果有利于开腹手术组^[69]。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尚不能确立^[69]。纳入794例结直肠癌患者的CLASICC研究显示两组的3年总生存率、DFS和局部复发率也无明显差异^[70]。总共有872例可治愈性结肠癌^[71,72]患者被随机分配到开腹手术组和腹腔镜辅助结肠切除术组的另一项试验 (COST研究) 也报道了同样的结果。中位随访7年后, 两组的5年肿瘤复发率和5年总生存率相近。而且, 近期一些荟萃分析也支持这2种手术方法对结肠癌患者的局部复发和生存的远期效果相当^[73-74]。

然而, COLOR试验根据住院病例数的一个亚组分析比较了两组患者的短期终点 (如中转开腹的比例、切除淋巴结的数量和并发症的数量), 结果显示, 住院病例数量大的医院腹腔镜手术有显著优势^[76]。其他可能会影响比较两者治疗结肠癌的随机研究结果的因素也有所报道^[77,78]。

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T4)。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^[61,79,80]。

对于可切除的造成明显梗阻的结肠癌, 建议行病灶切除并改道, 选择支架置入术后行结肠切除术, 或改道手术后再行结肠切除术。如果局部肿瘤无法切除或因内科疾病无法进行手术治疗, 应该考虑进行姑息治疗, 包括对无法控制的出血灶进行放射治疗、对梗阻部位予支架置入或予支持治疗。

可切除结肠癌的辅助化疗

人们对结肠癌术后的辅助治疗一直有很大兴趣^[81]。除临床试验以外, 专家组不推荐贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、伊立替康用于非转移性结肠癌的辅助治疗。小肠和阑尾腺癌的治疗并无NCCN指南可循, 可采用全身化疗, 其选择方案可参考NCCN结肠癌指南。

最近一项综合了18个临床试验共20,898例患者资料的分析表明, 2或3年DFS是结肠癌术后以5-FU为基础的辅助化疗临床试验的合适的研究终点^[82,83]。该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年的年复发率仅分别<1.5%和<0.5%^[84]。然而该研究在前不久更新的数据提示, 如果患者在疾病复发后生存期得到延长, 那么2或3年的DFS与5年OS之间的关联性就会降低, 而评价辅助治疗对OS的影响可能需要5年以上的时间^[85]。

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, 不予化疗单纯观察, 或考虑使用卡培他滨或5-FU/LV。根据MOSAIC试验^[86-89]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。
- 高危II期 (T3~T4, N0, M0) 患者——定义为存在不良预后因素, 包括肿瘤为T4 (IIB/IIC期)、组织学分级差 (3级或4级)、淋巴管侵犯、周围神经浸润、肠梗阻、伴有局部穿孔或肿瘤靠近切缘、切缘不确定或阳性、淋巴结活检数量不足 (少于12个) ——应该考

考虑辅助化疗，方案为5-FU/LV/奥沙利铂（mFOLFOX6或FLOX）、5-FU/LV、或卡培他滨单药^[14,90]。

- 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^[91]。可选的方案：5-FU/LV/奥沙利铂作为标准治疗（mFOLFOX6，1级证据）^[86-89,92]；5-FU/奥沙利铂（FLOX，1级证据）^[93]；卡培他滨/奥沙利铂（CapeOX）^[94]。对不能使用奥沙利铂的患者^[96-99]可选单药卡培他滨^[95]或5-FU/LV。

LV短缺

目前美国的LV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的。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LV。200 mg/m²的左旋LV等效于LV 400 mg/m²。其二是降低所有患者的LV剂量。因为几项研究表明低剂量LV与高剂量LV同样有效。QUASAR试验发现结直肠癌患者经R0切除后用5-FU推注联合LV化疗，175 mg与25 mg LV剂量的生存率和3年复发率相似^[100]。另一项研究发现转移性结直肠癌用5-FU推注联合LV化疗，500 mg/m²与20 mg/m² LV剂量的反应率和生存率无差别^[101]。同样，Mayo Clinic和NCTTG也发现用5-FU推注联合LV化疗，尽管两组的5-FU剂量不同，但200 mg/m²与20 mg/m² LV剂量的疗效无差异^[102]。最后，如果上述方法均不可行，可考虑不包含LV的方案。如果患者能够耐受，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^[90,103]。也可考虑观察或参加临床试验。

辅助化疗对II期结肠癌患者的影响已经在数项临床试验和实践研究中进行了分析。一项荟萃分析对5项临床试验进行了分析，这5项试验将II期结肠癌患者随机分配到单用手术组或手术后5-FU/LV辅助治疗组，结果显示辅助治疗的受益大多体现在III期患者身上^[96,104]。同样，对7项临床随机试验的汇总分析结果显示，早期结肠癌手术后区域淋巴结阳性的患者亚组经5-FU为基础的辅助化疗后，总生存率明显比未经化疗的患者高，但是淋巴结阴性的患者则没有这种现象^[105]。结果说明辅助化疗对淋巴结状况高危的患者更有益^[105]。这些临床试验的结果得到了社区医疗资料的支持。一项研究利用SEER数据库分析了II期结肠癌患者的结果，患者按是否经过辅助化疗分为2组，其5年总生存率（分别为78%和75%）没有显著差异，与未接受辅助治疗的患者相比，接受辅助治疗的患者生存风险比为0.91（95% CI，0.77~1.09）^[106]。与大多数试验不同，最近的QUASAR试验得出了一个微弱但是具有统计学差异的结论，认为II期患者应用5-FU/LV化疗具有生存获益^[107]。

虽然MOSAIC试验的亚组分析结果显示，与5-FU/LV方案相比，FOLFOX方案治疗的II期患者随访6年的DFS并没有显著改善（风险比，0.84；95% CI，0.62~1.14；*P*=0.258）。然而亚组分析显示，与5-FU/LV方案相比，高危II期患者（具有以下至少一项高危因素：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）采用FOLFOX方案治疗的DFS有改善趋势（风险比，0.72；95% CI，0.50~1.02），这表明这部分患者可能会从FOLFOX方案的治疗中获益^[88]。但MOSAIC试验并没有发



结肠癌

现FOLFOX方案治疗低危II期患者优于5-FU/LV方案^[88]。

有证据表明，对于II期患者，其MMR蛋白表达缺乏或MSI-H肿瘤状态是预后较好以及氟尿嘧啶类单药辅助化疗方案获益减少（可能是有害的影响）的标志（见DNA错配修复基因与微卫星不稳定）^[47,48]。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5-FU输注/LV

欧洲MOSAIC试验比较了FOLFOX方案（静脉滴注5-FU、LV、奥沙利铂）与5-FU/LV方案辅助治疗2,246例完全切除的II期和III期结肠癌患者的疗效。尽管初始的临床试验采用FOLFOX4作为研究方案，但mFOLFOX6已经成为近期及目前美国国立癌症研究所（NCI）所有辅助化疗临床试验的对照方案。专家组认为mFOLFOX6是可选的辅助性和姑息性FOLFOX方案。该研究中位随访3年^[86]、4年^[87]、6年^[88,89]的结果已经报道。III期患者的5年DFS分别为：5-FU/LV组58.9%，FOLFOX4组66.4%（ $P=0.005$ ）。在III期患者随访6年时，FOLFOX组的总生存率明显高于5-FU/LV组（72.9% vs 68.7%；HR=0.80；95%CI，0.65~0.97； $P=0.023$ ）^[88]。II期患者的5年DFS和总生存存在FOLFOX组和5-FU/LV组间都无差别^[88]。虽然FOLFOX治疗患者的3度外周感觉神经毒性的发生率为12.4%而5-FU/LV组仅为0.2%，但远期安全性结果表明其中大多数患者逐渐恢复。但是FOLFOX治疗患者4年的神经毒性发生率为15.4%，意味着奥沙利铂引起的神经毒性在一些患者中可能是无法完全逆转的^[88]。根据这些结果，推荐改良的FOLFOX方案（首选mFOLFOX6）用于治疗III期结肠癌（1类）。

FLOX

一项随机III期临床试验（NSABP方案C-07）比较了FLOX（推注5-FU/LV/奥沙利铂）方案和FULV（推注5-FU/LV）方案在延长DFS方面的效果，试验对象为2,407例II期或III期结肠癌患者^[93]。FLOX组和FULV组的4年DFS分别为73.2%和67.0%（调整年龄和淋巴结数目后HR=0.81；95%CI，0.69~0.94； $P=0.005$ ），提示相对风险降低了19%^[93]。该研究最近更新的数据显示，在中期随访7年时FLOX组的DFS获益仍然存在（ $P=0.0017$ ）^[108]。然而，对两组数据进行比较时发现，二者在总生存（风险比，0.88；95%CI，0.76~1.03； $P=0.1173$ ）或结肠癌特异死亡率（风险比，0.88；95%CI，0.74~1.05； $P=0.1428$ ）方面没有统计学显著性差异。而且，接受奥沙利铂治疗患者的复发后生存时间明显较短（风险比，1.20；95%CI，1.00~1.43； $P=0.0497$ ）^[108]。

FLOX组发生3度神经毒性、腹泻或脱水比FULV组多^[108]，并且试验间的交叉比较显示，FLOX组的3/4度腹泻发生率似乎大大高于FOLFOX组。例如，在MOSAIC试验中^[86]，FOLFOX组和静脉滴注5-FU/LV组发生3/4度腹泻的比例分别为10.8%和6.6%（ $P<0.001$ ），而NSABP C-07试验中，FLOX组和推注5-FU/LV组发生3/4度腹泻的比例分别为38%和32%（ $P=0.003$ ）^[93]。

卡培他滨与CapeOX

口服卡培他滨单药作为III期结肠癌的辅助治疗时，其无病生存率和总生存率至少与推注5-FU/LV方案相当（Mayo Clinic方案），两组患者DFS和



结肠癌

OS的风险比分别为0.87（95% CI, 0.75~1.00; $P<0.001$ ）和0.84（95% CI, 0.69~1.01; $P=0.07$ ）^[95]。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^[94]。

不推荐使用的方案

用于早期结肠癌的其他辅助治疗方案包括5-FU为基础的方案加伊立替康。CALGB 89803试验比较了伊立替康加推注5-FU/LV方案（IFL方案）和单用5-FU/LV治疗Ⅲ期结肠癌的疗效^[109]。与5-FU/LV组相比，IFL组的总生存率（ $P=0.74$ ）或DFS（ $P=0.84$ ）均没有提高。然而，IFL组发生中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少和死亡的比例更大^[109,110]。此外，FOLFIRI（静脉滴注5-FU、LV、伊立替康）方案用于辅助治疗并不优于5-FU/LV方案^[111,112]，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伊立替康的方案。

NSABP C-08试验比较了Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌患者中应用6个月mFOLFOX6方案或6个月mFOLFOX6联合贝伐珠单抗+6个月贝伐珠单抗单药方案治疗的效果。结果显示在FOLFOX方案基础上加用贝伐珠单抗没有显著提高3年DFS（风险比, 0.89; 95%CI, 0.76~1.04; $P=0.15$ ）^[113]。正在进行的另一项Ⅲ期AVANT试验采用相似的治疗方案来评价贝伐珠单抗在辅助治疗中的作用，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，而且显示出有害的影响。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^[114]。

辅助放化疗

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以5-FU

为基础的化疗。放射野应该包括通过术前影像资料和/或术中标记来定位的瘤床。如果有条件，可以对T4患者或者复发患者进行术中照射（IORT）。此类患者可考虑术前放疗联合以5-FU为基础的化疗以提高可切除性。如果不适用IORT，可考虑在辅助化疗前对较小范围的局部增加10~20 Gy的外照射。无转移的T4肿瘤应常规采用适形放疗；调强放疗（IMRT），通过计算机影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^[115]，适合在特定的临床情况下使用。

转移性疾病的治疗原则

大约15%~25%的结直肠癌患者同时伴有肝脏转移，其中80%~90%的患者的肝脏转移灶无法手术切除^[116-119]。转移灶常在局限性结直肠癌治疗后异时性发生，肝脏是常见的转移部位^[120]。有一些证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常预示着更晚期的疾病状态和更差的预后。在一项回顾性研究中，155例患者因结直肠癌肝转移行肝切除术，同时性单纯肝转移患者与异时性肝转移患者相比，肝脏受累的部位更多（ $P=0.008$ ），且发生两叶肝转移也更多（ $P=0.016$ ）^[121]。

据估计，死于结直肠癌的患者在尸检时超过一半发现有肝脏转移，对大多数这类患者而言，肝脏转移是主要的致死原因^[122]。对结直肠癌患者尸检报告的回顾分析结果显示，1/3患者仅有肝脏转移^[117]。此外，许多研究结果表明，未经手术治疗的肝转移患者5年生存率相当低^[119,123]。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^[124-129]。

另一方面，在一些研究中对经过选择的部分病例进行手术切除结直肠

结肠癌

癌肝转移灶，结果显示这些患者有可能治愈，这也应该是相当一部分结直肠癌肝转移患者的治疗目标^[119,130]。最近的研究报告显示，结直肠癌肝转移患者手术之后的5年无病生存率大约为20%^[126,129]。因此，判断患者是否适宜手术，或是否有可能适宜手术，以及随后的手术病例挑选，是处理结直肠癌肝转移过程中的关键问题^[131]，将在下面详细阐述（见可切除性的判定）。原发瘤未处理的转移灶不可切除患者，如果未发生急性梗阻，姑息性切除原发瘤的适应证相当少，全身化疗是首选的初始治疗模式^[132]。

对于存在肝外转移灶的转移性结直肠癌患者行手术切除的证据资料非常有限。最近一项回顾性分析显示，进行肝内和肝外转移灶同期完全切除的患者，其5年生存率要低于无肝外病灶的患者，事实上，所有切除肝外转移灶的患者最后都会疾病复发^[133,134]。

最近的资料表明，外科手术方法可安全地应用于仅局限于肝脏的复发性病灶。然而一项回顾性分析显示，在其后进行的每一次以治愈为目的的手术治疗都会降低5年生存率，而在手术时存在肝外病变是预后差的独立相关因素^[135]。专家组一致认为，对于经过谨慎选择的患者，可考虑对其肝或肺转移灶行再次切除^[136]。

在行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便随后进行肝动脉灌注（HAI）治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择（2B类）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用HAI灌注氟尿嘧啶加地塞米松以及静脉滴注5-FU加或不加LV的患者的2年无肝脏转移生存率要优于类似的单纯全身化疗组^[117,137]。该研究效力不足于检验长期生存结果，但在随访后期发现HAI组有更佳长期结局的趋势（无统计学显著差异）^[117,138]。一

些其他试验也显示HAI比全身化疗更能缩小肝转移瘤，延长肝脏病灶进展时间，但无益于生存期^[117]。有关HAI的应用还存在一些不确定性，比如选择何种患者进行术前化疗^[130]。某些因素限制了HAI的应用，包括潜在的胆源性毒性^[117]和需要特殊的技术支持。专家组一致认为，HAI只应在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

已有多项非摘除类（non-extirpative）肝脏导向的治疗方法，尽管其在结直肠癌转移灶治疗中的作用尚有争议。这些方式包括钇90微球体动脉栓塞术^[139,140]以及适形外照射放疗^[141]。对高度选择的患者应用类似选择性内放射治疗的针对动脉的栓塞疗法是基于有限证据^[142]和不同院内诊疗模式的3类推荐。适形外照射放疗可考虑应用于经过严格筛选或参加临床试验的患者，而不应该不加区别地用于潜在可切除患者。

可考虑将放疗应用于高度选择的、肝或肺转移瘤数目有限的患者（3类推荐）或者临床试验。放疗应该采用高度适形的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括3D适形放疗、立体定向放疗和调强放疗（IMRT），后者通过计算机影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^[115,143,144]。

虽然手术是可切除转移瘤患者标准的局部治疗方法，然而有些患者由于伴发病或者转移瘤的位置不好而不能切除或者估计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^[145]。尽管已有一些回顾性研究比较了射频消融术（RFA）和肝切除术治疗肝转移瘤的疗效^[146-148]，但目前RFA在该领域的研究尚不完善^[149]。其中大多数研究均显示RFA无论在局部复发率还是5年生存率方面都劣于手术切除^[150]。肝转移



结肠癌

瘤患者接受RFA与接受单纯手术切除的疗效差异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^[146]。

近期一项回顾性研究对来自4个中心的1982~2008年期间的1,669例患者的数据进行了汇总分析，他们均接受了针对结肠癌肝转移灶以治愈为目的的手术治疗（联合或者不联合RFA），结果显示5年总生存率为47.3%，在中位随访30个月时复发率为56.7%，中位无复发总生存时间为23.0个月^[151]。其中仅肝内复发、仅肝外复发以及两者皆有复发患者的比例相似。虽然与20年前的历史对照数据相比，该研究中的5年总生存率和至复发时间有大幅度提高，但是复发患者所占的比例并没有变化，提示现代的多学科治疗虽然可以延长无复发时间，却没能增加治愈患者的数量。

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。

可切除性的判定

专家组一致认为，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评估，包括外科会诊（即，有一位有经验的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是在维持足够肝功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘^[152-155]。值得注意的是，单纯的肿瘤大小很少成为手术切除的禁忌证。可

切除性与侧重于姑息性治疗的终点有着显著区别，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^[156]；只有当手术能完全切除所有已知病灶（R0切除）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没有益处^[152,157]。

转化为可切除

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并且由于累及重要结构而不可切除患者，越来越倾向于考虑尝试使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便尝试将其转化为可切除。而当肝或肺转移瘤数目太多时，单纯依赖良好的化疗疗效不太可能让此类患者获得R0切除的机会，因为单纯依靠化疗完全根除一个转移瘤播散结节的几率很低，因此转移瘤不可切除的患者不应视为转化性化疗适宜人群。

当某些高度选择的患者对转化治疗表现出显著反应后，其转移瘤可以从不可切除转化为可切除^[150]。当计划给转移瘤不可切除但潜在可转化为可切除的患者施行初始化疗时，专家组推荐应在初始化疗后约2个月时重新评估手术可切除性，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^[158-161]。

对转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用于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专门用于根除微小转移，而是让转移瘤退缩适当的体积。重要的是，要牢记使用含伊立替康或奥沙利铂的化疗后，可能发生脂肪性肝炎或肝窦损伤^[161-165]。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶转化为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的

结肠癌

转化性化疗方案，见下述内容。

在Pozzo等人的研究中，伊立替康联合5-FU/LV化疗方案使32.5%肝脏转移灶最初无法切除的患者能够进行肝脏切除手术^[154]。中位至疾病进展时间为14.3个月，中位随访19个月时所有患者均存活。在中北部肿瘤治疗组（NCCTG）主持的一项II期临床试验^[116]中，42例无法手术的肝转移患者接受FOLFOX方案治疗，在经过中位6个月的化疗后25例（60%）肿瘤缩小，17例（40%，占治疗有效患者的68%）能够行手术治疗。另一项研究入组了1,104例最初无法手术的结直肠癌肝转移患者采用化疗（大部分含奥沙利铂），138例（12.5%）对术前化疗“疗效显著者”可以行二期肝切除术^[124]。这138例患者的5年无病生存率为22%。此外，对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（3.3%，其中有2例患者为肺转移）患者能行根治性的肝转移灶切除术^[166]，这部分行根治切除术者的中位总生存时间达到42.4个月。

近期报道了几项利好的随机临床试验，评估术前FOLFIRI或FOLFOX作为不可切除转化为可切除的转化治疗联合抗EGFR抑制剂的疗效^[167,168]。例如，在II期CELIM试验中，患者随机分组接受西妥昔单抗联合FOLFOX6或FOLFIRI治疗^[167]。回顾性分析显示，在两个治疗联合组中，西妥昔单抗的加入使KRAS野生型患者的手术切除率从32%增加至60%（ $P<0.0001$ ）。此外，有两项随机临床试验在不可切除患者中比较了FOLFOXIRI（静脉滴注5-FU、LV、奥沙利铂和伊立替康）和FOLFIRI的疗效^[169,170]。两个试验均显示FOLFOXIRI组明显提高了转移瘤的R0切除率：6% vs 15%， $P=0.033$ ^[169]；4% vs 10%， $P=0.08$ ^[170]。

对那些转移瘤不可切除但如果肿瘤体积缩小即可转化为可切除的患

者，已经有研究探索了贝伐珠单抗在此类患者治疗中的作用。现有的数据表明贝伐珠单抗似乎可以适当地提高以伊立替康为基础的化疗方案的治疗反应率^[171,172]，因此，当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将不可切除病灶转化为可切除时，联合应用贝伐珠单抗似乎是个合理的选择。另一方面，一项纳入了1,400例患者的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验显示，与单纯的FOLFOX或CapeOX化疗方案相比，加入贝伐珠单抗并没有带来治疗反应率或肿瘤退缩方面的额外获益，研究者和独立的影像学评估委员会的评价均如此^[173]。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珠单抗的联合应用似乎不该再有令人关注的争论了。当然，因为还不清楚晚期患者是否可以达到可切除，所以这种情况下使用贝伐珠单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

可切除转移病灶的新辅助和辅助治疗

推荐化疗与肝切除手术联合应用以治疗那些未接受过化疗的患者。但是目前仍然不清楚有关化疗方案的最佳顺序。初始可切除的患者可以先行肝切除术，然后给予术后辅助化疗。此外，应用围手术期化疗（新辅助化疗+术后化疗）也是可选方案之一^[174]。正在进行的NCI协作组研究（NSABP C-11）试验旨在回答该问题^[175]。

术前化疗相对于术后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。而术前化疗潜在的缺点包括：化疗诱导的肝损伤；错过了“手术机会的窗口期”（Window of Opportunity），可能因为疾病早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围

结肠癌

的确定变得异常困难^[117,176,177]。而且，最近发表的一项研究表明，结直肠癌肝转移接受术前化疗后，尽管CT显示获得了完全缓解，但对原来的转移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^[177,178]。因此在术前化疗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、放射科医生、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，以利于寻找最佳的手术干预时机^[162]。

报道的与术前化疗相关的风险还包括当使用含伊立替康或奥沙利铂的化疗后，可能发生脂肪性肝炎或肝窦损伤^[161-165]。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多学科协作组的详细监测。

专家组推荐，对于肝或肺转移灶切除术后的大多数患者，在考虑使用针对转移性疾病的有效的全身化疗方案时，围手术期化疗的总疗程应该为6个月，以增加根治残留微小转移灶的机会。术前和术后化疗方案的选择取决于很多影响因素，包括化疗方案的有效率以及安全性和毒性。新辅助和辅助化疗的推荐方案相同。（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

目前弥漫转移性的结肠癌治疗中可使用多种有效药物，可以单用或联合应用，包括：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^[97,101,169,170,179-213]。这些药物公认的作用机制各有不同，包括干扰DNA复制、抑制血管内皮生长因子（VEGF）和表皮生长因子（EGF）受体的活性等^[214-217]。治疗药物的选择基于治疗目的，需根

据以前使用过药物的类型和时限，以及各种药物毒性反应谱的不同。虽然治疗指南中列举的这些化疗方案均指明属于初始治疗，或用于第一次进展后治疗，或用于第二次进展后治疗，但是需要指出的是这些推荐方案反映的是连续的治疗过程，并且治疗顺序的界限并没有分得那么清楚^[195]。例如，如果奥沙利铂作为初始治疗方案中的一种药物在应用12周时或不到12周就因神经毒性反应的增加而停止使用，其他药物的继续使用仍然可视作为是一线治疗。在治疗初期应该考虑的原则包括：事先计划好在患者治疗后病情出现好转、稳定或进展情况下的更替治疗方案；还应制定好发生特定毒性反应时的调整治疗方案。例如，第一次病情进展后治疗方案的选择应该部分根据患者以前所接受的治疗（即将患者暴露于一定范围的细胞毒药物）。此外，评价这些方案对个体患者的效果和安全性不仅仅必须考虑方案的组成，还需包括剂量、给药计划和途径，以及手术治愈的可能性和患者的体力状况。

对于适合接受高强度治疗的转移性患者（即，对该方案能够良好耐受并且较高的肿瘤缓解率可能对患者有益），专家组推荐5个化疗方案作为初始治疗的选择：FOLFOX（如mFOLFOX6）^[202,218]，FOLFIRI^[97]，CapeOX^[182,219,220]，5-FU滴注/LV或卡培他滨^[97,101,204,213,218]或FOLFOXIRI^[169,170]。尽管初始治疗使用FOLFOXIRI仅是2B类推荐，但专家组对其他几个化疗方案（即FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、5-FU/LV或卡培他滨）并没认为其中哪一个更好。可选择作为初始治疗的靶向药物：贝伐珠单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗。

专家组一致认为，静脉滴注5-FU方案比推注方案的毒性小，并且推注5-FU方案不宜与伊立替康或奥沙利铂联合应用。因此，专家组不再建议在

结肠癌

治疗中的任何时候应用IFL（伊立替康+推注5-FU/LV）方案，并且从诊疗指南中删除了该方案，因为与BICC-C试验^[171,221]中的FOLFIRI方案和组间试验^[222]的FOLFOX方案相比，无论在治疗过程中的任何观察点，IFL方案的死亡率增加而缓解率降低。5-FU与伊立替康或奥沙利铂联合应用时应该通过静脉滴注，每2周1次^[97]，或选择卡培他滨^[212]。

近期一项研究纳入了9项试验中的6,286例患者，这9项试验根据患者的体力状态评分（PS）评估了转移性结直肠癌强化一线治疗的获益和风险。结果显示，PS=2或PS≤1的患者与对照组患者相比，尽管PS=2的患者出现特定胃肠道毒性的风险较高，但两组患者的疗效相近^[223]。

LV短缺

目前美国出现了LV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

最近欧洲癌症研究和治疗组织（EORTC）的一项III期临床试验表明，可切除肝转移患者接受术前FOLFOX化疗（术前术后各6周期）加手术与单纯手术相比，在所有入组的患者中，3年无进展生存率（PFS）绝对值提高8.1%（ $P=0.041$ ），在所有实际切除的患者中提高9.2%（ $P=0.025$ ）^[224]。术前FOLFOX化疗的部分缓解率为40%，两组的手术死亡率均<1%。

使用奥沙利铂会增加外周感觉神经病变的发生率^[225]。OPTIMOX1研究的结果显示，所谓“打打停停”（stop-and-go）的方法即在间歇期停止

使用奥沙利铂，可以降低神经毒性，但是不会影响FOLFOX方案作为转移性结直肠癌患者初始治疗的总生存率^[226]。因此，专家组建议调整这种药物使用时间/时机，作为限制其副反应的一种方法。为避免出现无法接受的神经毒性，强烈建议FOLFOX或CapeOX方案治疗3个月后或更早停用奥沙利铂，而该方案中的其他药物可继续使用至6个月结束或至肿瘤进展。当患者因为使用奥沙利铂发生神经毒性时，除非神经毒性近乎完全缓解，不应该继续用奥沙利铂治疗，但是对停用奥沙利铂以预防神经毒性的患者，可以再次使用该药。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^[227-231]。

OPTIMOX2 II期试验将患者随机分为2组，一组接受OPTIMOX1的方案（FOLFOX使用6个周期后停用奥沙利铂——预防或降低神经毒性，但继续使用5-FU/LV，直至肿瘤进展再使用奥沙利铂），另一组接受FOLFOX方案（6个周期）诱导治疗，后停用所有化疗，直至肿瘤进展至基线水平时使用FOLFOX方案再诱导^[232]。结果表明，与接受早期制定好的无化疗间隔期方案的患者相比，接受OPTIMOX1方案患者的总生存期没有改善，两者的中位总生存期分别为23.8个月和19.5个月（ $P=0.42$ ）。然而，研究的主要终点中位疾病控制时间（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，无化疗间隔组则为9.2月（ $P=0.046$ ）^[232]。

在选择FOLFOX方案进行初始治疗时，可以加用贝伐珠单抗^[173,233]，也可考虑加用西妥昔单抗或帕尼单抗（仅KRAS野生型，见下述关于贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗以及KRAS与BRAF状态的讨论）^[191,234]。在使用含贝伐珠单抗方案或不含靶向药物的化疗方案治疗转移性肿瘤时，专家组一致认为FOLFOX和CapeOX方案两者可以相互替换使用。

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有效方案已在多项研究中得到探索^[182,219,220]。一项随机Ⅲ期临床试验在2,034例患者中比较了CapeOX和FOLFOX的疗效，结果发现两个方案的中位PFS相似（8.0个月 vs 8.5个月），表明在转移性结直肠癌的一线治疗中，CapeOX方案不劣于FOLFOX方案^[182]。

使用奥沙利铂会增加外周感觉神经病变的发生率（见FOLFOX）^[225]。强烈建议FOLFOX或CapeOX方案治疗（OPTIMOX1方法^[226]）3个月后或更早（如出现无法接受的神经毒性）停用奥沙利铂，而该方案中的其他药物可继续使用直到肿瘤进展。当患者因为使用奥沙利铂发生神经毒性时，直到或除非神经毒性近乎完全缓解，否则不应该继续用奥沙利铂治疗，但是对停用奥沙利铂以预防神经毒性的患者，可以再次使用该药。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^[227-231]。

关于卡培他滨的毒性反应，专家组指出：（1）肌酐清除率降低的患者可能会导致药物在体内蓄积，因此可能需要调整剂量^[235]；（2）卡培他滨治疗组患者发生手足综合征的几率比推注或静脉滴注5-FU/LV组高^[233,235]；（3）北美地区患者对特定剂量卡培他滨的副反应发生率可能比其他国家患者高^[236]。卡培他滨的毒性反应可能需要调整用药剂量^[233,235,237]，并且需要密切监测接受卡培他滨治疗的患者，以便在特定副反应如手足综合征出现最早期症状时就对剂量进行调整。

如果初始方案选择CapeOX方案，加用贝伐珠单抗也是一种选择。在使

用含贝伐珠单抗方案或不含靶向药物的化疗方案治疗转移性肿瘤时，专家组一致认为FOLFOX和CapeOX方案两者可以相互替换使用。

FOLFIRI

FOLFOX方案和FOLFIRI方案效果相当的证据来自一项交叉研究，在这项研究中，患者开始治疗时用FOLFOX方案或FOLFIRI方案，当病情进展时换用另一方案^[218]。这两种方案作为一线治疗时其缓解率和无进展生存期相似。进一步支持这个结论的证据来自一项Ⅲ期临床研究，该研究比较了FOLFOX方案和FOLFIRI方案治疗以前未经治疗的转移性结直肠癌的效果和毒性^[184]。两组患者的缓解率、PFS和总生存期没有差异。

伊立替康相关的毒性反应包括早发性和迟发性腹泻、脱水和重度中性粒细胞减少^[238,239]。伊立替康通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶1A1（UGT1A1）进行代谢，这种酶也负责其他底物如胆红素的转化，它可以通过与特定的糖基基因结合而将底物转化为可溶性更高的形式。UGT1A1缺乏可因特定的基因多态性引起，可导致未结合胆红素积聚而引起相关症状，如I型和II型Crigler-Najjar综合征和Gilbert综合征。因此，伊立替康使用过程中应该谨慎，并且对Gilbert综合征或血胆红素水平升高的患者应该降低剂量。同样，编码UGT1A1基因的某些基因多态性可以导致伊立替康活性代谢物的葡萄糖醛酸化水平降低，引起药物在体内蓄积^[239-241]，尽管并非所有具有这些多态性的患者都会发生严重的伊立替康毒性反应^[241]。一种商业检测试剂可以用于检测UGT1A1*28等位基因，该等位基因会使基因表达降低，从而导致UGT1A1蛋白表达水平降低^[240,242]，在开普拓的使用说明标签上已增加了一条警告，即UGT1A1*28纯合子患者使用该药的起始剂量应



结肠癌

该降低^[238]。接受伊立替康治疗的患者使用UGT1A1*28等位基因检测的实用方法已经出现^[241]，尽管对在临床实践中如何应用这种检测手段还没有制定相关指南。此外，对曾发生伊立替康毒性反应的患者，并不推荐其检测UGT1A1，因为无论检测结果如何，该患者都应减量使用伊立替康。

最近发表的一项IV期临床试验应用FOLFIRI+贝伐珠单抗一线治疗209例转移性结直肠癌患者，结果发现其疗效和良好的耐受性均与贝伐珠单抗联合其他含5-FU的化疗方案相当^[243]。因此，推荐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）^[191,201,203,210,244]。

静脉滴注5-FU/LV和卡培他滨

当患者对积极的初始治疗方案不能耐受时，本指南建议可选择静脉滴注5-FU/LV或卡培他滨治疗，加或不加贝伐珠单抗^[97,198,199,209,212,233]。转移癌患者接受此类较温和治疗措施后如功能状况没有改善应该接受最佳支持治疗。功能状况得到改善的患者应该采用晚期或转移性疾病的初始治疗方案之一进行治疗。卡培他滨相关的毒性讨论详见上述（见CapeOX）。

一项汇集分析综合了2项随机临床试验，肝或肺转移瘤经潜在根治性切除后行5-FU/LV全身化疗或单纯观察，结果表明化疗组中位PFS是27.9个月，而单纯手术组则为18.8个月（风险比=1.32；95% CI，1.00~1.76； $P=0.058$ ）；两组的总生存无差异^[245]。

FOLFOXIRI

FOLFOXIRI也被列为转移瘤不可切除患者初始治疗的一种选择（2B

类）^[169,170]。应用FOLFOXIRI方案时，专家组并不推荐联合使用靶向药物，因为有关该联合方案的安全性及有效性的数据还不成熟。

有2项随机III期临床试验比较了FOLFOXIRI和FOLFIRI作为转移性结直肠癌初始治疗方案的疗效^[169,170]。其中一项研究结果显示FOLFOXIRI显著提高了PFS（9.8个月 vs 6.9个月；风险比=0.63； $P=0.0006$ ）和中位总生存期（22.6个月 vs 16.7个月；风险比=0.70； $P=0.032$ ）^[169]，而另一项试验则发现FOLFOXIRI和FOLFIRI两个治疗组间的总生存期无差异（21.5个月 vs 19.5个月； $P=0.337$ ）^[170]。两项研究均显示FOLFOXIRI组的某些毒性反应增加（如神经毒性和中性粒细胞减少^[169]，腹泻、脱发和神经毒性^[170]均显著增加），但毒性相关死亡率并无差异。

贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是人源化单克隆抗体，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着重要作用。

来自于几项II期临床试验的汇集性结果显示，将5-FU/LV加贝伐珠单抗作为一线化疗方案，能够在单用5-FU/LV的基础上延长转移性结直肠癌不可切除患者的总生存期^[172,246,247]。对这些临床试验的联合分析结果显示，在5-FU/LV方案的基础上增加贝伐珠单抗可以使中位生存期延长到17.9个月，而单用5-FU/LV或5-FU/LV加伊立替康、不加贝伐珠单抗时，其中位生存期为14.6个月（ $P=0.008$ ）^[199]。有一项研究用贝伐珠单抗联合伊立替康/5-FU（IFL）方案治疗以前未经治疗的患者，结果也支持在结直肠癌初始治疗中使用贝伐珠单抗^[172]。在这项关键性的临床试验中，贝伐珠单抗治疗组的

结肠癌

生存期明显延长：分别为20.3个月和15.6个月（风险比=0.66， $P<0.001$ ）。最近报道的一项随机、双盲、安慰剂对照的III期研究（NO 16966）头对头比较了CapeOX（卡培他滨1000 mg/m²，每天2次，共14天）+贝伐珠单抗或安慰剂和FOLFOX+贝伐珠单抗或安慰剂方案^[173]。在这项包含1,400例患者的大型试验中，含奥沙利铂方案中贝伐珠单抗的加入仅使PFS延长了1.4个月（风险比=0.83；97.5% CI，0.72~0.95； $P=0.0023$ ），总生存期的差异也只有1.4个月，且未达到统计学意义（风险比=0.89，97.5% CI，0.76~1.03； $P=0.077$ ）^[173]。将NO16966与其他试验进行交叉比较后有人认为NO16966与其他试验结果的差异可能是由于化疗中止率和化疗持续时间的差异所致，当然这只不过是个猜测^[207]。而且，在这项包含1,400例患者的随机研究中，两组的缓解率没有任何差别（见下文），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组的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曲线极其相近^[173]。当CapeOX和FOLFOX与贝伐珠单抗联合应用时，如果卡培他滨的剂量低于NO16966试验中所用的1000 mg/m²时，两组的疗效是否仍然具有可比性，对此目前仍不清楚^[173]。

老年患者接受贝伐珠单抗治疗后发生卒中和其他动脉血管事件的风险增加^[248]。此外，胃肠道穿孔是贝伐珠单抗治疗结直肠癌患者的罕见而严重的副作用^[233,249]。既往腹腔内广泛手术（如腹膜剥除术）使患者易于出现胃肠道穿孔。一项小样本研究发现贝伐珠单抗治疗晚期卵巢癌患者时，胃肠道穿孔发生率相当高^[250]；这说明腹腔减瘤术可能是胃肠道穿孔的一个危险因素，而未手术的完整原发肿瘤并不见得会增加胃肠道穿孔的风险。

贝伐珠单抗的使用也可能会妨碍伤口愈合^[233,248,249]。在2项随机试验中，1,132例患者接受化疗联合或不联合贝伐珠单抗治疗作为转移性结直肠癌初始治疗。对其进行的一项回顾性研究显示，接受含贝伐珠单抗治疗方案治疗期间进行大手术的患者发生伤口愈合并发症的几率，比单用化疗的患者高（分别为13%和3.4%， $P=0.28$ ）^[249]。然而，对于化疗加贝伐珠单抗或单用化疗结束后进行手术（接受贝伐珠单抗治疗和进行手术之间有至少6周的间隔期）的患者来说，两组发生伤口愈合并发症的几率均较低（分别为1.3%和0.5%， $P=0.63$ ）。相似的，一项针对潜在可切除的肝转移患者的单中心、非随机II期试验显示，术前5周停用CapeOX联用贝伐珠单抗治疗中的贝伐珠单抗组（即，从治疗的第6个周期开始停用贝伐珠单抗），出血和伤口并发症并没有增加^[251]。一项回顾性试验评估了含奥沙利铂或伊立替康方案治疗结直肠癌肝转移患者行切除术前≤8周或>8周停用贝伐珠单抗的效果，发现出血、伤口或肝脏并发症没有显著差异^[252]。专家组建议，在最后一次贝伐珠单抗治疗和择期手术之间最少要有6周的间隔期（这正好是该药半衰期的2倍^[248]）。

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^[253,254]。PACCE试验发现在以奥沙利铂或伊立替康为基础的化疗+贝伐珠单抗的治疗组合中加入帕尼单抗，不论KRAS野生型还是突变型，均明显缩短PFS，增加治疗毒性^[253]。CAIRO2试验也得到了类似的结果，该试验是在含卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗的治疗组合中加入西妥昔单抗^[254]。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。根据上述试验结果，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EGFR下游的信号传导通路。帕尼单抗是人源化抗体，而西妥昔单抗则是人鼠嵌合抗体^[255,256]。最近，有研究将西妥昔单抗和帕尼单抗联合FOLFIRI^[201,210]和FOLFOX^[191,234]作为转移性结直肠癌的初始治疗。已有大量文献报道KRAS基因的第12或13号密码子突变的肿瘤对EGFR抑制剂（如西妥昔单抗、帕尼单抗）治疗不敏感（见下述关于KRAS和BRAF基因状态的作用的讨论）^[179,210,234,257-262]。因此专家组强烈推荐所有转移性结直肠癌患者均应进行肿瘤组织的KRAS基因型检测，原发灶或转移灶组织均可。若已知密码子12或13有突变，均不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗，不管是单药还是与其他抗癌药联合，因为不仅无效，还增加副反应，浪费金钱。在整本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。虽然KRAS野生型患者可考虑进行BRAF基因分型，但是对于决定是否使用抗EGFR制剂而言，目前该检测只是一种选择而非必须要做（见上述关于KRAS、BRAF检测的讨论）。

西妥昔单抗或帕尼单抗均会导致严重的输液反应，包括过敏反应，发生率分别为3%和1%^[255,256]。根据病例报道，对于那些使用西妥昔单抗治疗曾经发生过严重输液反应的患者，似乎可使用帕尼单抗治疗^[263,264]。西妥昔单抗和帕尼单抗都可引起皮肤毒性，这不应归入输液反应。两者引起皮肤反应的发生率和严重程度相当。此外，使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的患者皮疹的出现和严重程度，预示着缓解率升高和生存期延长^[210,261,265,266]。最近，NCCN的一个特别工作组就与抗EGFR抑制剂相关的皮肤及其他毒副作用的处理方法进行了说明^[267]。

CRYSTAL试验研究了西妥昔单抗作为转移性疾病初始治疗的作用，患者随机接受FOLFIRI加或不加西妥昔单抗^[210]。对该试验中肿瘤KRAS状态已明确的亚组患者所做的回顾性分析显示：西妥昔单抗的加入使KRAS野生型患者的PFS得到了显著改善（9.9个月 vs 8.7个月；风险比=0.68；95% CI，0.50~0.94； $P=0.02$ ）^[210]。接受西妥昔单抗治疗的KRAS野生型患者具有PFS显著获益，这一结论也被最近CRYSTAL研究数据的最终分析结果所证实^[244]。对随机II期试验OPUS中肿瘤KRAS状态已明确的亚组患者所做的回顾性分析发现，在KRAS野生型患者中，与单用FOLFOX相比，FOLFOX基础上西妥昔单抗的加入使客观缓解率提高（61% vs 37%；比值比=2.54； $P=0.011$ ），疾病进展风险略微降低，至进展时间延长了15天（7.7个月 vs 7.2个月；风险比=0.57；95% CI，0.358~0.907； $P=0.0163$ ）^[234]。该研究最近更新的数据也支持上述结论，即对KRAS野生型患者加用西妥昔单抗可使其客观有效率和PFS显著提高，但是没有观察到中位总生存获益（加用西妥昔单抗组22.8个月 vs 单用化疗组18.5个月，风险比=0.85； $P=0.39$ ）^[268]。

帕尼单抗联合FOLFOX^[191]或FOLFIRI^[201]一线治疗转移性结肠癌的研究已得到开展。一项大型、随机对照、开放标签的旨在比较帕尼单抗联合FOLFOX方案与单独使用FOLFOX方案疗效的临床试验结果显示，对于KRAS野生型的晚期结直肠癌患者，虽然两组在OS上无明显差别，但加用帕尼单抗可以显著改善PFS（风险比=0.8；95%CI，0.66~0.97； $P=0.02$ ）^[191]。此外，该研究还发现，如果患者肿瘤为KRAS突变型，加用帕尼单抗反而有害。

根据PACCE和CAIRO-2的试验结果，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^[253,254]。（见上述关于贝伐珠单抗的讨论）。

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EGFR下游的信号传导通路，但通过IHC测定的EGFR状态并不能预测这些单抗的疗效^[185,269]。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。

大约有40%的结肠癌存在KRAS基因编码区的第2外显子中12及13密码子的突变^[179,270]。有大量文献表明这些突变预示了对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效^[179,210,234,257-262]，在西妥昔单抗和帕尼单抗的FDA标签中特别声明不推荐这类药物用于治疗存在上述突变的结直肠癌患者^[255,256]。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上述的治疗无效。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基因的预后价值，目前的研究结果不一致，因此并不推荐检测KRAS来预测结局^[271]。

因此专家组强烈推荐所有结直肠癌患者在被诊断为IV期转移性时都进行肿瘤组织的基因分析（原发肿瘤或转移灶）。推荐在这个时点进行KRAS检测并不是要指导一线治疗的方案选择，早期确定KRAS状态是为后续治疗方案的选择做计划，所以这一信息的获得并非有时间紧迫性。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，故其突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性^[272,273]。正因如此，KRAS基因型分析既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织进行。如果是仅行KRAS基因检测，不推荐取新鲜活检组织，除非是原发瘤或转移灶的库存标本不可获取。专家组推荐KRAS基因检测仅限于在经1988年临床实验室改进修订案（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^[274]。专家组不对具体采用何种检测方法进行推荐^[275]。

尽管KRAS基因突变预示着对EGFR抑制剂治疗无效，但很多KRAS基因野生型患者也对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西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约有5%~9%的结肠癌存在BRAF基因（V600E）特定位点的突变^[244,276]。从应用目的的角度考虑，BRAF基因突变仅限定于KRAS第2外显子没有突变的肿瘤中^[276]。不存在突变的BRAF基因产物能够激活位于EGFR通路下游的k-ras蛋白，而突变的BRAF蛋白则被认为是处于组成性激活状态^[277-279]，因此推定其可以绕过西妥昔单抗或帕尼单抗对EGFR的抑制作用。

事实上，回顾性证据表明BRAF突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗EGFR治疗无效的另一个标志物^[280-282]。一项回顾性研究分析了773例对化疗耐药的结直肠癌患者的原发肿瘤组织样本，发现接受西妥昔单抗治疗的BRAF突变患者的缓解率（2/24，8.3%）显著低于野生型患者（124/326，38.0%， $P=0.0012$ ）^[283]。然而，来自转移性结直肠癌一线治疗试验的非计划的亚组分析数据提示，V600E BRAF突变的患者无论采用何种治疗，预

结肠癌

后均很差，但尽管如此，突变患者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益^[244,284]。总之，现有的资料强烈提示患者存在V600E BRAF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，可能仍然会给突变患者带来一些生存获益^[244]。

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，发现对于那些MSI-L或MSS患者而言，BRAF突变是总生存的预后因子（风险比=2.2；95%CI，1.4~3.4； $P=0.0003$ ）^[270]。对于KRAS野生型肿瘤患者，专家组采纳了如下建议，即在患者被诊断患有KRAS野生型IV期肿瘤时，应对肿瘤组织（原发肿瘤或者转移病灶）^[285]进行BRAF基因分型。对于基因检测技术方面的问题，可参考专家组在上述肿瘤组织样本进行KRAS基因检测时所提供的具体建议。专家组不对具体采用何种检测方法进行推荐。

结直肠肿瘤的EGFR表达检测对预测患者对西妥昔单抗或帕尼单抗的反应没有价值。BOND研究资料证明，结直肠肿瘤细胞EGFR免疫组化染色的强度与西妥昔单抗的有效率没有关系^[185]。帕尼单抗的相关研究也得出相似的结论^[286]。因此，不推荐常规进行EGFR检测，也不能根据EGFR检测的结果选择或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

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方案。对标准方案治疗后病情进展的患者，专家组反对应用卡培他滨、丝裂霉素、 α -干扰素、

紫杉类、甲氨喋呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、厄洛替尼或吉西他滨进行解救治疗，不管是单药还是联合用药。这些药物在这种情况下是无效的，并且在一项II期临床试验中，当结直肠癌患者对5-FU耐药时，再用卡培他滨单药治疗没有效果^[287]。

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：

- 对于初始治疗采用FOLFOX或CapeOX为基础的化疗方案的患者，推荐使用FOLFIRI±西妥昔单抗/帕尼单抗（仅限于KRAS野生型）^[203]、伊立替康联合西妥昔单抗（2B类，仅限于KRAS野生型）或伊立替康单药^[185,192]。
- 对于初始治疗采用FOLFIRI为基础的化疗方案的患者，推荐方案如下：FOLFOX或CapeOX^[288]、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的患者）。
- 对于初始治疗采用5-FU/LV或卡培他滨不加奥沙利铂、伊立替康的患者，第一次进展后的推荐方案包括FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、伊立替康单药、或伊立替康+奥沙利铂（IROX）。
- 对于初始治疗采用FOLFOXIRI方案的患者，推荐使用西妥昔单抗+伊立替康、或西妥昔单抗或帕尼替尼单药（仅KRAS基因野生型）。

一项随机研究评估了FOLFIRI方案和FOLFOX6方案作为初始治疗的效果，并且明确了这两个方案在第一次病情进展后序贯使用另一个方案时的效果，结果显示，不管采用哪种用药顺序，其PFS或中位总生存期都没有差异^[218]。对最近的7项晚期结直肠癌III期临床试验进行联合分析的结果显示，在治疗过程中的某一阶段，使用所有3种细胞毒药物（即5-FU/LV、奥沙利铂和伊立替康），可以延长患者的中位生存期^[289]。而且这些药物

结肠癌

使用的顺序与总生存期无关。第一次病情进展后用单药伊立替康治疗可以明显延长总生存期，而最佳支持治疗^[186]或静脉滴注5-FU/LV治疗^[290]则相对来说效果较差。在Rougier等人的研究^[290]中，伊立替康治疗的中位无进展生存期为4.2个月，5-FU的中位无进展生存期为2.9个月（ $P=0.030$ ），而Cunningham等人的研究^[186]报道，伊立替康组的1年生存率为36.2%，支持治疗组为13.8%（ $P=0.001$ ）。此外，在N9841组间试验中，转移性结直肠癌患者第一次病情进展后，FOLFOX方案与伊立替康单药方案的总生存期没有显著差异^[245]。

贝伐珠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珠单抗的治疗并失败，目前没有前瞻性证据支持给该类患者再使用贝伐珠单抗，不推荐在疾病进展后继续使用贝伐珠单抗。

如果之前的治疗没有使用贝伐珠单抗，疾病进展后可以考虑在化疗基础上加用贝伐珠单抗^[193]。由东部肿瘤协作组（ECOG）完成的E3200试验结果表明，贝伐珠单抗加入二线FOLFOX后能使曾经一线治疗进展但未用过贝伐珠单抗的晚期结直肠癌患者生存情况得到一定程度的改善^[193]。FOLFOX加贝伐珠单抗治疗组患者的中位总生存期为12.9个月，而单用FOLFOX方案组为10.8个月（ $P=0.0011$ ）^[193]。不推荐单用贝伐珠单抗治疗，因为单用贝伐珠单抗的治疗效果比单用FOLFOX方案或FOLFOX加贝伐珠单抗方案低^[193]。

西妥昔单抗和帕尼单抗在非一线治疗中的作用

对于既往治疗进展但未用过EGFR抑制剂的KRAS基因野生型患者，推

荐治疗方案包括：西妥昔单抗+伊立替康（2B类）、西妥昔单抗或帕尼单抗+FOLFIRI、或西妥昔单抗或帕尼单抗单药^[259]。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。

虽然没有进行过头对头的研究比较西妥昔单抗和帕尼单抗的疗效，但这两种药各自作为单药治疗的研究显示其缓解率相似。没有证据证明帕尼单抗或西妥昔单抗治疗失败后，换用其中的另一种会有效，专家组反对这种做法。

帕尼单抗在转移性结直肠癌初次化疗（奥沙利铂和伊立替康为基础的方案）后病情进展的患者中进行过单药治疗方案的研究^[211]。一项针对该试验中肿瘤KRAS状态已明确的亚组患者的回顾性分析显示，帕尼单抗较最佳支持治疗更能使KRAS野生型患者获益^[179]，PFS为12.3周 vs 7.3周，结果有利于帕尼单抗组。帕尼单抗在KRAS基因野生组和突变组的有效率分别为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。一项大型试验比较了FOLFIRI方案与FOLFIRI联合帕尼单抗分别作为二线治疗方案对KRAS野生型转移性结直肠癌患者的疗效。结果显示，尽管两组在OS上没有达到统计学差异，但加用靶向药物后可以显著改善患者的中位PFS（5.9个月 vs 3.9个月；风险比=0.73；95%CI，0.59~0.90； $P=0.004$ ）。

西妥昔单抗一直被研究作为单药^[185,259,266,269]或与伊立替康联合^[185,292]用

结肠癌

于转移性结直肠癌初始治疗（不包括西妥昔单抗或帕尼单抗）后进展的患者。一项大型Ⅲ期研究显示，伊立替康联用西妥昔单抗与单用伊立替康相比，虽然总体生存期无明显变化，但缓解率和中位PFS明显改善^[293]。值得注意的是，该试验并没有检测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）^[293]。

一项针对该试验中肿瘤KRAS状态已明确的接受西妥昔单抗单药治疗的亚组患者的回顾性分析显示，西妥昔单抗与最佳支持治疗相比更能使KRAS野生型患者获益^[259]，中位PFS为3.7个月 vs 1.9个月（风险比=0.40；95% CI, 0.30~0.54； $P<0.001$ ），中位总生存为9.5个月 vs 4.8个月（风险比=0.55；95% CI, 0.41~0.74； $P<0.001$ ），结果有利于西妥昔单抗组。

同时性转移病灶的诊断检查和处理

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、针吸组织检查（如有指征）、胸/腹/盆腔CT扫描（静脉增强）^[63]。如果患者不适宜接受CT检查，那应该考虑静脉增强MRI检查。专家组还建议对所有结直肠癌患者在诊断发现肿瘤转移时应进行肿瘤KRAS基因检测，对于KRAS野生型的转移性结肠癌患者还应考虑进行BRAF基因分型（见上述关于KRAS和BRAF基因状态的作用的讨论）。

专家组强烈反对常规使用PET-CT扫描来做分期、基线影像检查或常规随访检查，仅推荐对于之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PET-CT检查。专家组也强调不应采用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（例如存在坏死灶时）^[294]。术后或感染后形成的炎症组织中也可出现PET-CT假阳性^[294]。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。

转移性疾病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须待化疗后肿瘤退缩方能手术（见上述转化为可切除）。

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

可切除的同时性肝或肺转移病灶

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^[295,296]。如果断层影像学容积测定显示术后拟保留的肝脏体积不足，为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞^[297]。如上所述，结直肠癌的转移也可发生于肺^[298]。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^[299]。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^[300]。

如果患者适于手术治疗，而且认为肝或肺转移瘤可以切除，那么专家

结肠癌

组推荐如下处理方法：（1）结肠切除，同期或分期肝（肺）切除^[120,128]；（2）先行2~3个月的新辅助化疗[如FOLFIRI或FOLFOX^[118]或CapeOX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（EGFR抑制剂，仅可考虑用于KRAS野生型肿瘤）]，然后结肠切除并同期或分期肝/肺切除；（3）先行结肠切除，然后辅助化疗（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，仅应该用于伴发严重的原发灶相关症状（例如原发瘤导致的完全性肠梗阻）时。

肝/肺转移瘤切除的患者应考虑给予上述讨论中相同方案的辅助化疗。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有HAI的外科和内科方面的经验，采用HAI加或不加5-FU/LV全身化疗（2B类）。总体来说，新辅助和辅助治疗的总疗程不应超过6个月。

不可切除的同时性肝或肺转移病灶

如果患者的转移瘤被认为潜在可转化为可切除（见上述可切除性的转化）^[180]，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。如果转化性治疗中使用了贝伐珠单抗，那么贝伐珠单抗末次给药时间与手术的间隔应该最少为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，推荐的术前和术后化疗总时程为6个月。推荐的辅助治疗方法包括针对晚期或转移性疾病的有效的化疗方案（2B类）；已经完成术前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的外科和内科方面的经验，采用HAI加或不加5-FU/LV全身化疗（2B类），仍不失为一个治疗选择。

转移瘤不可切除的患者如果术前治疗无效，应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性疾病适用的化疗方案。无治愈可能的减瘤术或消融治疗不推荐使用。

不可切除的仅有肝或仅有肺转移的患者（见可切除性的判定），专家组推荐根据转移性疾病初始治疗方案进行化疗[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类）。

对于不可切除的同时性肝/肺转移，如果有临近梗阻或明显出血的风险，应该考虑行姑息性结肠切除来处理原发灶^[132]。应该指出的是全身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梗阻，不应常规进行原发瘤姑息性切除。原发瘤保持完整未切除的患者很少出现相关并发症，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，尤其是大肠癌原发灶的穿孔是很罕见的。

当所有可测量的转移灶均可治疗时，也可以考虑消融术，可单独应用或与手术切除相结合（见转移性疾病的处理原则）。是否推荐行肝脏导向的局部治疗如动脉栓塞内照射和适形外照射放疗，对此专家组尚未达成共

识。（见转移性疾病的治疗原则）

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，姑息性手术方法包括结肠切除、结肠造口术、或梗阻处的分流术或支架置入，继之对晚期肿瘤或转移灶进行化疗。

对不伴有梗阻的转移灶，主要治疗方法为化疗。目前，专家组认为弥漫肿瘤的减瘤术（即，腹膜剥除术）和围手术期腹腔热灌注化疗^[301-303]是探索性的，不推荐在临床试验以外应用。但是，专家组意识到需要进行随机临床试验来验证这些治疗方法的风险和益处。NCI临床试验NCT01167725最近正在招募患者，旨在比较全身化疗±细胞减灭术和丝裂霉素C腹腔灌注热化疗治疗结肠腺癌腹膜转移的疗效^[304]。

异时性转移病灶的诊断检查和处理

不推荐常规使用PET-CT来监测肿瘤是否复发。应该指出的是“PET-CT”中的CT指的是不增强CT，因此这并不符合常规随访的要求。基于增强CT或MRI对于异时性转移潜在可切除诊断的资料，可考虑行PET-CT检查以进一步了解疾病转移的程度。PET-CT可以发现可能存在的肝外转移灶，从而避免不必要的手术治疗^[305,306]。特别是在Joyce等人的报道中发现术前PET检查为25%的患者改变或避免了根治性肝切除术^[305]。

与其他诊断为IV期的情况一样，应留取原发或转移肿瘤组织进行

KRAS基因分型，以明确患者是否适用抗EGFR靶向药物治疗。虽然KRAS野生型患者可考虑进行BRAF基因分析，但是对于决定是否使用抗EGFR制剂而言，目前该检测只是一种选择而非必须要做（见上述关于KRAS和BRAF基因状态的作用的讨论）。建议多学科团队的成员之间保持密切的沟通，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。转移灶可切除的患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、既往曾经化疗2种情况。对可切除转移瘤患者，主要的治疗方法包括：先手术切除，然后围手术期化疗6个月。

通过断层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患者），应根据既往化疗的情况选用有效的化疗方案，见进展后的治疗。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有HAI的外科和内科方面的经验，采用HAI加或不加5-FU/LV全身化疗（2B类）仍不失为一种治疗选择。接受姑息化疗的患者应该大约每2~3个月接受CT或MRI的监测。

治疗后监测

根治性手术和辅助化疗之后，就应该对结直肠癌患者进行治疗后的监测，监测的目的有：评估可能发生的治疗相关并发症，发现可根治性切除的复发灶，在新的异时性肿瘤未发生浸润时将其诊断出来。对II期和/或III期患者进行更密切随访的优势已经被一些前瞻性研究^[307-309]以及最近的3项荟萃分析所证实^[310-313]，这些荟萃分析纳入的是对低强度和高强度监测计划

结肠癌

进行比较的随机对照试验。其他对结直肠癌治疗后监测问题产生影响的近期研究包括：一项对18项大型结肠癌辅助治疗随机试验中20,898例患者进行的分析，结果显示80%的肿瘤复发发生在原发灶切除后的最初3年内^[84]；一项基于人群的研究报告指出，结直肠癌患者局部复发和远处转移的手术切除率和生存率升高，这些资料均支持对这类患者进行更密切的治疗后随访^[314]。然而，对接受过结直肠癌潜在根治手术的患者来说，如何选择最佳随访策略仍然存在争议^[315,316]。

专家组对治疗后监测的下列建议适合I期~III期治疗成功的患者（即没有残留病灶）使用：每3~6个月进行一次病史采集和体检，连续2年，然后每6个月进行一次上述检查，总共5年；检测癌胚抗原的基线水平，并每3~6个月检测一次，持续2年^[317]，在随后5年里对T2期或更高级别患者可继续每6个月检测一次，如果医生认为该患者仍可接受积极的根治性手术^[310,317]；术后1年内进行结肠镜检查（若术前因为肠梗阻而未做结肠镜，术后3~6个月内进行检查），如果结肠镜监测时未发现晚期腺瘤（绒毛状腺瘤、直径大于1 cm，或有高级别不典型增生），则3年重复一次，之后每5年复查一次；如果第一次随访结肠镜检查时发现异常，1年后复查^[318]。50岁以下的结肠癌患者的结肠镜检查应该更为频繁。建议II期和III期患者在治疗后3~5年内每年进行一次胸部、腹部和盆腔CT扫描^[310,316]；不推荐PET-CT扫描用于常规术前基线检查或常规监测。

最初每3个月一次随访以采集病史和体检，这可能对III期患者更有用，而I期患者不需要如此频繁的随访（即可以每6个月看一次医生）。这个原则同样适用于CEA检测，CEA主要用来监测肿瘤复发（见CEA水平升高的处理），治疗后CEA检测建议仅仅用于有可能进一步治疗的患者^[310,317]。结

肠镜监测的主要目的在于发现和切除异时性息肉^[318]，因为有资料显示，有结直肠癌病史的患者发生第二肿瘤的风险升高，特别在手术后的头2年^[318,319]。此外，治疗后结肠镜监测无法通过早期发现结直肠癌复发而提高生存率^[318]。对HNPCC患者，建议治疗后结肠镜监测的频率更高，即每年一次^[318]。CT扫描建议用于监测有切除可能的转移灶，主要是肺和肝转移^[310]。因此，对于不适合对肝脏或肺转移灶进行根治手术的无症状患者，不推荐常规进行CT扫描^[310,316]。PET-CT扫描不建议常规用于早期结直肠癌术后复发的监测^[316]。此外，在没有转移灶证据的情况下，也不建议将PET-CT扫描常规用于发现转移灶。

治疗后监测还包括生存者照护计划，具体涉及疾病预防措施，例如按规定时间进行预防流感及肺炎的免疫接种，定期行口腔保健，通过定期筛查来早期发现第二原发肿瘤（如乳腺、宫颈及前列腺癌），常规健康体检来筛查伴发疾患，包括因结肠癌及其治疗所带来的社会心理压力。对结肠癌患者的生存照顾计划的方案已于近期公开发表^[320]。

其他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（比如造口患者）^[321-325]，持久的神经病变——奥沙利铂治疗的常见副作用^[88]。这些副作用的具体处理措施在最近的一篇综述中有详细描述^[326]。

也有证据表明结肠癌治疗后某些生活方式特征，比如戒烟、保持健康的体重指数（BMI）、定期锻炼身体、或者某种饮食选择，能改善预后。比如，一项针对1989年至1994年入组NSABP临床试验的II期和III期结肠癌患者的回顾性研究显示，BMI≥35 kg/m²的患者疾病复发及死亡风险升高^[327]。一项针对入组CALGB 89803辅助化疗试验的III期结肠癌患者的前瞻性观察研

结肠癌

究发现，DFS与运动量直接相关^[328]。此外，多食用水果、蔬菜、禽类和鱼类，少食用红色肉类，以及多食用全粮而少食用细粮和高糖会降低肿瘤的复发及死亡风险^[329]。此外，近期一项对大批 I 期至 III 期结直肠癌患者的研究表明，体育运动的增加与结直肠癌特异性死亡率和总死亡率的下降相关^[330]。讨论与结肠癌复发风险下降相关的生活方式特征还为促进群体健康提供了“一个可教育的时刻”，也是鼓励患者面对与健康生活方式格格不入的生活习惯做出选择与改变的良机。

专家组建议，IV 期 NED 患者在接受根治性手术和后续辅助治疗后的监测与早期患者相似，只有一个例外，即某些特定评估措施的应用更加频繁。特别是专家组建议这些患者在辅助治疗后的头 2 年内每 3~6 个月进行一次胸部、腹部、盆腔 CT 扫描，然后每 6~12 个月一次，总共 5~7 年；头 2 年内每 3 个月进行一次 CEA 检测，在随后的 3~5 年内每 6 个月检测一次。同样，亦不推荐 PET-CT 作为随访监测的常规检查手段。

CEA 水平升高的处理

切除术后 CEA 水平升高的处理应该包括结肠镜检查、胸部、腹部和盆腔 CT 扫描，以及体检，可以考虑 PET-CT 检查。当 CEA 水平升高而影像学检查结果正常时，则推荐每 3 个月重复一次 CT 扫描，直至发现病灶或 CEA 水平稳定或下降。专家组对于 CEA 水平升高但高分辨 CT 扫描结果阴性患者使用 PET-CT 扫描的意见不一致（即，一些专家组成员支持应用 PET-CT 扫描，而另一些指出 PET-CT 扫描诊断高分辨 CT 扫描结果阴性的手术可治愈疾病的可能性极其微小）。指南允许 PET-CT 扫描用于这部分患者。对于 CEA 水平升高而其他检查结果为阴性的患者，专家组不建议进行所谓的“盲目”或

“CEA 指导的”剖腹探查术或腹腔镜检查^[331]，亦不推荐使用 CEA 抗体放射标记的闪烁成像术。

总结

NCCN 结肠/直肠/肛管癌诊疗指南专家组认为在结直肠癌处理中需要多学科协作。专家组认同这样一种观点，即患者加入临床试验治疗组比接受标准方案或其他被接受的治疗方案更有利。

对于可切除的结肠癌推荐的手术方法是整块切除和充分的淋巴清扫术。对切除的淋巴结进行充分的病理检查，这一点很重要，有可能的话至少评估 12 个淋巴结。专家组建议对 III 期患者进行 FOLFOX（1 类，首选）、FLOX（1 类）、CapeOX（2A 类）、5-FU/LV（2A 类）或卡培他滨（2A 类）方案辅助治疗。辅助治疗也可以作为高危 II 期患者的一种选择；专家组推荐 5-FU/LV 加或不加奥沙利铂或卡培他滨（对所有 3 种治疗选择均达成 2A 类共识）。肝脏或肺转移患者如可耐受手术，并且所有病变的原始部位均可切除（R0）或消融，则应该考虑手术切除。对于同时性或异时性转移灶可切除的患者，或者化疗（即，转化治疗）后原无法切除的肿瘤可转变为可切除的患者，可以考虑将术前化疗作为初始治疗。肝脏或肺转移灶切除后应该考虑进行辅助化疗。对于结肠癌患者，推荐的治疗后监测方案包括定期测定 CEA 以及定期行胸部、腹部和盆腔 CT 扫描和结肠镜检查，同时也推行生存保健计划来处理治疗的远期副作用、帮助疾病预防和养成健康的生活方式。对于弥漫转移肿瘤，指南推荐的治疗方案代表了一种连续治疗模式，其中各线治疗的界限模糊，但并不间断。治疗开始时考虑的原则包括事先计划好的在出现或未出现病情进展情况下的更替治疗方案、制定



结肠癌

对发生特定毒性反应的患者调整治疗方案的计划。专家组推荐的晚期或转移性疾病的初始化疗方案取决于患者是否适合强烈治疗。更为强烈的化疗方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX和FOLFOXIRI（2B类）；基于目前

的研究数据，生物制剂（如，贝伐珠单抗或西妥昔单抗或帕尼单抗）与上述某些方案的联合应用或者已获治疗推荐，或者已列为一种治疗选择。疾病进展患者的化疗方案的选择取决于初始治疗的选择。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
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;13:1253-1256.
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.
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.
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.
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
8. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398.
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.
10. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
25. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
32. Bertagnolli 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.
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.
34. Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381.
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.
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.
37. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of



结肠癌

- missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330.
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.
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.
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.
41. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460. .
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
51. Kerr DJ, Midgley R. Defective mismatch repair in colon cancer: a prognostic or predictive biomarker? *J Clin Oncol* 2010;28:3210-3212.
52. Ng K, Schrag D. Microsatellite instability and adjuvant fluorouracil chemotherapy: a mismatch? *J Clin Oncol* 2010;28:3207-3210.
53. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
54. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-9112.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
61. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213.
62. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
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.
64. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387.
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.
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.
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.
68. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopyassisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229.
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.
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. .
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.



结肠癌

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.
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.
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.
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.
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.
77. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8 Suppl 3:33-36.
78. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998.
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.
80. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
81. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:819-827.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 100. 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.
 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.
 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.
 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.
 104. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer.



结肠癌

- International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-1363.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
115. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824.
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.
117. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166.
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.
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*



结肠癌

- J Cancer 2006;42:2212-2221.
120. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
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.
122. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179.
123. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410.
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.
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.
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.
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.
128. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523.
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.
130. Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20.
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.
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.
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.
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.
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.
136. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52.
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.
138. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N*



结肠癌

- Engl J Med 2005;352:734-735.
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.
140. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858.
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.
142. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
143. ACR–ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2007.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
153. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64.
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.
155. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
163. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394.
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.
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.
166. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429.
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.
168. Tan BR, Zupal 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.
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.



结肠癌

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
187. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing

结肠癌

- 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
194. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:981-987.
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.
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.
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.
198. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for firstline metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-3508.
199. Kabbinnavar 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.
200. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23:4553-4560.
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.
202. Maindrault-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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 208. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010-1017.
 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.
 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.
 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.
 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.
 213. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorinmodulated 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.
 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.
 215. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:992-998.
 216. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4-12.

217. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:632-639.
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.
219. Cassidy J, Tabernero 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.
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.
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.
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.
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.
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.
225. Product Insert. ELOXATIN (oxaliplatin). Bridgewater, NJ: sanofiaventis U.S. LLC; 2009.
226. 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
235. Package Insert. XELODA® (capecitabine). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals; 2005.
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.
237. Schmoll H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1003-1009.
238. Package Insert. Camptosar® (irinotecan hydrochloride injection). New York, NY: Pfizer, Inc.; 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.
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.
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.
242. The Invader® UGT1A1 Molecular Assay HOLOGICTM; 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.
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.
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.
246. Kabbinnar 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.
247. Kabbinnar 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.
248. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, C: Genentech, Inc.; 2009.
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.

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.
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.
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.
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.
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.
255. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2009.
256. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2009.
257. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584.
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.
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.
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.
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.
262. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecanrefractory 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.
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.
264. Heun J, Holen 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.
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.
266. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment



结肠癌

- of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
276. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99.
277. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
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.
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.
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.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
294. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209-223.
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.
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.
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.
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.
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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 304. Standard Therapy With or Without Surgery and Mitomycin C in Treating Patients With Advanced Limited Peritoneal Dissemination of Colon Cancer. NCI; 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 312. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
 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.
 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.
 315. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or

- useless? Surg Oncol 2006;15:1-12.
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.
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.
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.
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.
320. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. Cancer Control 2010;17:35-43.
321. Desnoot 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.
322. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:987-994.
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.
324. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer : patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. Cancer 2007;110:2075-2082.
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.
326. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:883-893; quiz 894.
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.
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.
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.
330. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. Arch Intern Med 2009;169:2102-2108.
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.

NCCN Asia liaison:

EMD Scientific Communication Group



Beijing:

Rm 1602, 16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,
Beijing 100125, China

Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hong Kong:

Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT,
Hong Kong

Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai Office:

Room 2901~2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai

Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:

3F.-2, No.25, Sec. 4, Xinyi Rd., Da-an District,
Taipei City 106, Taiwan

Tel: 886-2-27050579 FAX: 886-2-27050879

北京:

北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16楼1602室

电话: 86-10-65389428/29/38

传真: 86-10-65389047

邮编: 100125

香港:

香港新界葵兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室

电话: 852-36901213

传真: 852-36901219

上海:

上海市黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室

电话: 86-21-63279901/02/03/05/06

传真: 86-21-63279968

邮编: 200003

台北:

台北市大安区106信义路4段25号3F.-2

电话: 886-2-27050579

传真: 886-2-27050879

