

# 结 直 肠 癌

## Colorectal Cancer

总第 50 期 2013 年 07 月

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

### NCCN临床实践指南特刊

**NCCN**肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 结肠癌（2013年第3版）

**NCCN**肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 直肠癌（2013年第4版）

（仅供内部交流）

## 前言

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

近年来, 我国越来越多的肿瘤临床工作者也开始把 NCCN 癌症治疗指南作为自己的临床实践指引, 鉴于 NCCN 肿瘤学临床实践指南的权威性、科学性和实用性, 在我国著名肿瘤学家孙燕院士的倡导和运作下, NCCN 拟在中国发布和推广中国版的 NCCN 肿瘤学临床实践指南, 希望有助于规范中国的癌症治疗。自 2007 年起, 中国版的 NCCN 结肠癌和直肠癌指南相继发布 (下载地址: <http://www.nccnchina.org.cn/>), 给我国广大同仁提供了一份宝贵的参考书。遗憾的是, 由于某些原因, 2012 年起中国版 NCCN 指南的修订工作暂停, 因此, 国内专业人士将无法获得 2012 年以后的中国版 NCCN 结直肠癌指南。

2013 年的结肠癌/直肠癌指南修订始于 2012 年 08 月 20 日 (V1 版), 并经过多次修订, 随后于 2012 年 11 月 26 日发布了最终版本, 即结肠癌的第三版 (V3) 和直肠癌的第四版 (V4)。总体来说, 2013 版结直肠癌指南更新不多, 主要集中在晚期和转移性疾病的治疗内容, 一是正式推荐贝伐单抗的跨线治疗, 即一线含贝伐单抗的治疗失败后, 二线更换化疗配伍, 继续使用贝伐单抗; 二是推荐新型靶向药物阿柏西普和瑞戈菲尼作为二线和三线治疗, 这两个新药也于今年获得 FDA 批准, 用于晚期肠癌的治疗; 辅助化疗部分最重要的更新就是正式增加了对 70 岁以上老年 III 期患者以及所有 II 期患者 (含高危 II 期) 使用奥沙利铂作为辅助化疗的警告, 因为现有证据未能证实奥沙利铂带来额外获益。另外, 在指南的最后“讨论”部分, 2013 年首次做出版面上的修改, 增加了“目录”, 这对于使用者快速检索自己感兴趣的内容起到了很大帮助, 十分实用。

为了帮助国内同仁更好理解指南, 我们继续了以往的工作, 组织人力对 2013 年 NCCN 结直肠癌英文指南第终版进行全文翻译, 并利用“结直肠癌”通讯特刊的形式全文刊载, 以飨读者, 希望能对大家有所帮助。由于时间紧迫, 翻译和审校的工作量巨大, 以及我们翻译水平有限, 错误在所难免, 敬请读者谅解。

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

万德森, 陈功  
2013 年 07 月. 广州

## NCCN 结肠癌专家组成员

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

**Tanios Bekaii-Saab, MD †**  
The Ohio State University Comprehensive Cancer  
Center- James Cancer Hospital and Solove Research  
Institute

**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

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

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

**Marwan G. Fakih, MD †**  
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

**Moon J. Fenton, MD, PhD †**  
St. Jude Children's Research Hospital/  
University of Tennessee Cancer Institute

**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

**Steven Hunt, MD ¶**  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

**Ahmed Kamel, MD**  
University of Alabama at Birmingham  
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

**Kilian Salerno May, MD §**  
Roswell Park Cancer Institute

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

**Kate Murphy, BA ≠**  
Fight Colorectal Cancer

**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 † ‡ ρ**  
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

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

**Christopher Willett, MD §**  
Duke Cancer Institute

### NCCN

**Deborah Freedman-Cass, PhD**  
**Lauren Gallagher, PharmD**  
**Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN**

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

## 目录

[NCCN结肠癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

**临床表现和主要治疗：**

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

[病理分期、辅助治疗及监测（COL-3）](#)

[复发和检查（COL-9）](#)

[病理评估的原则（COL-A）](#)

[手术治疗的原则（COL-B）](#)

[晚期或转移性结肠癌的化疗（COL-C）](#)

[II期结肠癌危险性评估的原则（COL-D）](#)

[辅助治疗的原则（COL-E）](#)

[放射治疗的原则（COL-F）](#)

[随诊的原则（COL-G）](#)

[分期\(ST-1\)](#)

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

NCCN成员机构的临床试验可查询

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

NCCN对共识的分类：

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对共识的分类](#)

这些指南是作者根据最新一致公认的治疗方法做出的共识的陈述。任何临床医师欲参考或应用该指南应该按照个人所在的临床环境做出独立的医疗判断，以决定患者需要的护理和治疗。NCCN对该指南内容的使用或应用不发表任何陈述或保证，并且不承担使用或应用后的一切责任。该指南版权为NCCN所有。未经NCCN书面允许，该指南和解释部分不能以任何形式复制。© 2012.

## 指南更新概要

NCCN 结肠癌指南 2013 年第 3 版与 2013 年第 1 版相比，主要变化包括：

### COL-C 9-3

- 新增 FOLFOX 和 CapeOx 为既往接受过伊立替康为基础化疗的患者出现第二次进展后的治疗选择

NCCN 结肠癌指南 2013 年第 2 版与 2013 年第 1 版相比，主要变化包括：

### COL-11

- 不可切除的异时性转移患者，且既往12个月内接受过FOLFOX辅助化疗：初始治疗方案与第一次进展后治疗方案相一致（参见COL-C 9-1页）。增加了下列方案：FOLFIRI ± ziv-aflibercept，伊立替康 ± 贝伐单抗，伊立替康 ± ziv-aflibercept，（西妥昔单抗 或 帕尼单抗）（仅KRAS野生型）+ 伊立替康。

### COL-C 9-1, COL-C 9-2, COL-C 9-3

- 新增Regorafenib为第一/二/或三次进展后的治疗选择，无论先前方案为何线治疗。最佳支持治疗和临床试验可作为regorafenib的替代方案。

### COL-C 9-8

- 新增Regorafenib方案：regorafenib 160mg 口服，每日一次，第1-21天，每28天重复

### COL-C 9-9

- 新增Regorafenib方案参考文献：Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (suppl 4):LBA385.

### COL-D

- 条目4修改：删除“对所有<50岁或者II期患者需检测MMR蛋白”。专家组建议，所有<50岁的结肠癌患者都需要检测MMR蛋白，因为这类人群患有Lynch综合征的可能性更大。MMR蛋白检测同样适于所有的II期患者，因为MSI-H的II期患者预后较好，且不能从5-FU辅助化疗中受益。

NCCN 结肠癌指南 2013 年第 1 版与 2012 年第 3 版相比，主要变化包括：

### COL-2

- 诊断检查：胸/腹/盆腔 CT，增加脚注“h”：“CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成，或患者有 CT 静脉造影的禁忌症，可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。”同样应用于 COL-2，COL-3，COL-4，COL-6，COL-7。

### COL-3

- 脚注“j”修改为“对于高危 II 期患者，尚无相关数据显示危险分级与化疗选择之间的联系。”
- 脚注“k”修改为“对所有<50 岁或者 II 期患者均需进行错配修复蛋白（MMR）检测”

- 对于高危 II 期患者，倾向于删除 FOLFOX 方案。

### COL-3

- 新增脚注“q”：尚未证实增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 II 期患者生存获益。Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. J Clin Oncol 2012;published online ahead of print on August 20, 2012.

## UPDATES



- 新增脚注“r”：“尚无证据显示增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 70 岁或以上的患者受益”
- 对 I 期患者（Tis;T1,N0,M0; T2,N0,M0）的随访监测修改为“1 年内进行结肠镜检查；若发现进展期腺瘤，需在 1 年内复查，若未发现进展期腺瘤，则 3 年内复查，然后每 5 年一次。”

## COL-4

- CapeOX 现被列为首选。
- 新增脚注“r”：“尚无证据显示增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 70 岁或以上的患者受益”

## COL-6

- 结肠肿瘤切除并同期或者分期肝脏或肺脏转移瘤切除后辅助治疗推荐：从“参照Ⅲ期辅助化疗方案（COL-4）”改为“首选 FOLFOX/CapeOX”。
- 脚注“dd”修改为：“尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。”

## COL-7

- 脚注“dd”修改为：“尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。”

## COL-10

- 既往无化疗者行手术切除后的辅助治疗推荐：从“参照Ⅲ期辅助化疗方案（COL-4）”改为“首选 FOLFOX/CapeOX”。
- 既往无化疗者行新辅助化疗，推荐方案从 COL-C 改为 COL-4
- 既往无化疗者行新辅助化疗后肿瘤进展，增加了“观察”的选项
- 既往已行化疗者行手术切除后，在“观察”这一项中增加了“原先以奥沙利铂为基础的治疗方案首选”
- “无进展”更改为“新辅助化疗后无增长”
- “进展”更改为“新辅助化疗后增长”

## COL-A 5-2

- 病理分期条目 3 中，将原先的“按第七版 AJCC 分期手册规约，ENTD 被分期为 pN1c。在 II 期结肠癌，伴有 ENTD 者预后显著不良，其 5 年 DFS 从 80%降至 50-60%（ $p<0.01$ ）”删去。

## COL-A 5-4

- BRAF 突变检测，第 1 条目修改为：“尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。”
- 新增条目：MSI检测-参见NCCN指南结直肠癌筛查。所有<50岁或者II期患者均需考虑进行错配修复（MMR）蛋白检测。因为MSI-H的II期患者可能预后较好，且不能从5-FU辅助化疗中受益。

## COL-A 5-5

- 新增参考文献 48：Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

## COL-B 3-1

- 结肠切除术条目 3 修改为：对确诊或临床怀疑为 HNPCC 患者的处理。

## COL-C 9-1

- 第一次进展后的治疗：FOLFIRI 和伊立替康增加了“±贝伐单抗”
- 第一次进展后的治疗：“FOLFIRI ± ziv-aflibercept”新增为治疗选择
- 第一次进展后的治疗：“伊立替康 ± ziv-aflibercept”新增为治疗选择

## COL-C 9-2

- 第一次进展后的治疗：FOLFOX 和 CapeOX 增加了“±贝伐单抗”

## COL-C 9-3

- 第一次进展后的治疗：FOLFOX 和 CapeOX 增加了“±贝伐单抗”
- 第一次进展后的治疗：FOLFIRI、伊立替康和伊立替康+奥沙利铂增加了“±贝伐单抗”
- 第一次进展后的治疗：FOLFIRI 增加了“±ziv-aflibercept”
- 第一次进展后的治疗：伊立替康增加了“±ziv-aflibercept”

## COL-C 9-5

- 脚注 5 删除以下内容：“尚无足够的证据支持在含贝伐单抗的方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐单抗作为二线治疗，此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐单抗，则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐单抗二线治疗。”
- 脚注 9 修改为：“尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。”

## UPDATES

- 新增脚注 11: “尚无数据支持使用 FOLFIRI-贝伐单抗治疗进展的患者采用 FOLFIRI- ziv-aflibercept 方案有效, 反之亦然。Ziv-aflibercept 仅在与 FOLFIRI 联合时, 对未曾用过 FOLFIRI 的患者有效。”

#### COL-C 9-7

- 新增方案:

##### **FOLFIRI<sup>7</sup> + ziv-aflibercept<sup>12</sup>**

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

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时, 配合伊立替康注射时间, 第 1 天

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, 第 1 天, 然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注

(总量 2400 mg/m<sup>2</sup>, 输注 46~48 小时)†

Ziv-aflibercept 4mg/kg IV

每 2 周重复

#### COL-C 9-9

- 新增文献 12: Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen [abstract]. J Clin Oncol

2012;30 (suppl.):3505. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3505](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3505)

#### COL-D

- 条目 2 的第 2 点修改与 COL-3 相一致: 不良预后因素 (例如: 组织学分化差 (除外 MSI-H 样肿瘤), 淋巴管/血管侵犯, 肠梗阻, 神经侵犯, 局限肠穿孔, 或切缘接近、不确定或阳性)
- 条目 4 修改与 COL-3 相一致: 所有 <50 岁或者 II 期患者均需考虑进行错配修复 (MMR) 蛋白检测。

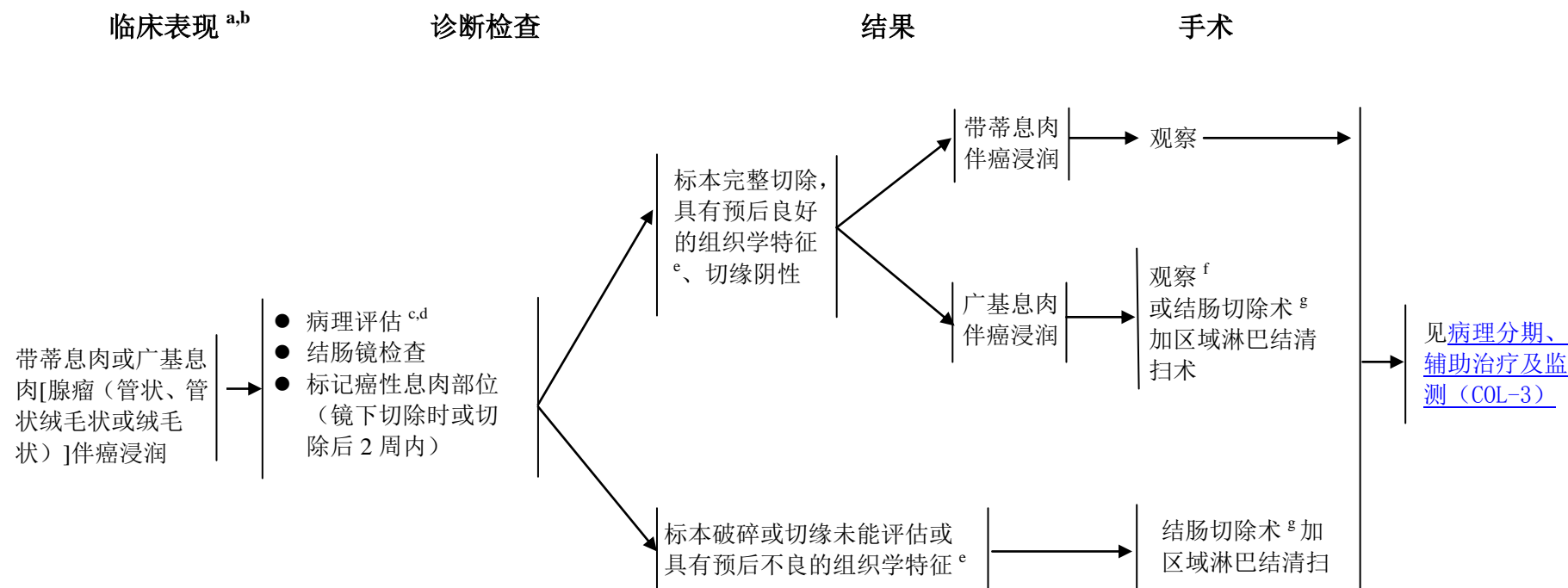
#### COL-E

- 新增条目 3: 尚未证实增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 II 期患者生存获益。
- 新增条目 4: 尚无证据显示增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 70 岁或以上的患者受益
- 新增文献 5

#### COL-F

- 条目 3 更改: 应该常规使用适型外照射放疗, 调强适形放疗 (IMRT) 仅用于特殊临床特征包括之前放疗过后又复发的患者。

#### UPDATES



<sup>a</sup> 小肠及阑尾腺癌可以参考 NCCN 结肠癌指南进行系统化疗。腹膜间皮瘤和其他胸膜外间皮瘤可以参照 NCCN 胸膜间皮瘤指南系统治疗, 详见 MPM-A。

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

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

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

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

<sup>f</sup> 可以考虑观察, 但是相对于带蒂的恶性息肉来说, 患者及家属必须了解这可能会带来较差的后果 (肿瘤残留, 肿瘤复发, 死亡, 血道转移, 但不是淋巴道转移) ”参见 [病理评估原则 \(COL-A\)](#)——内镜下切除的恶性息肉。

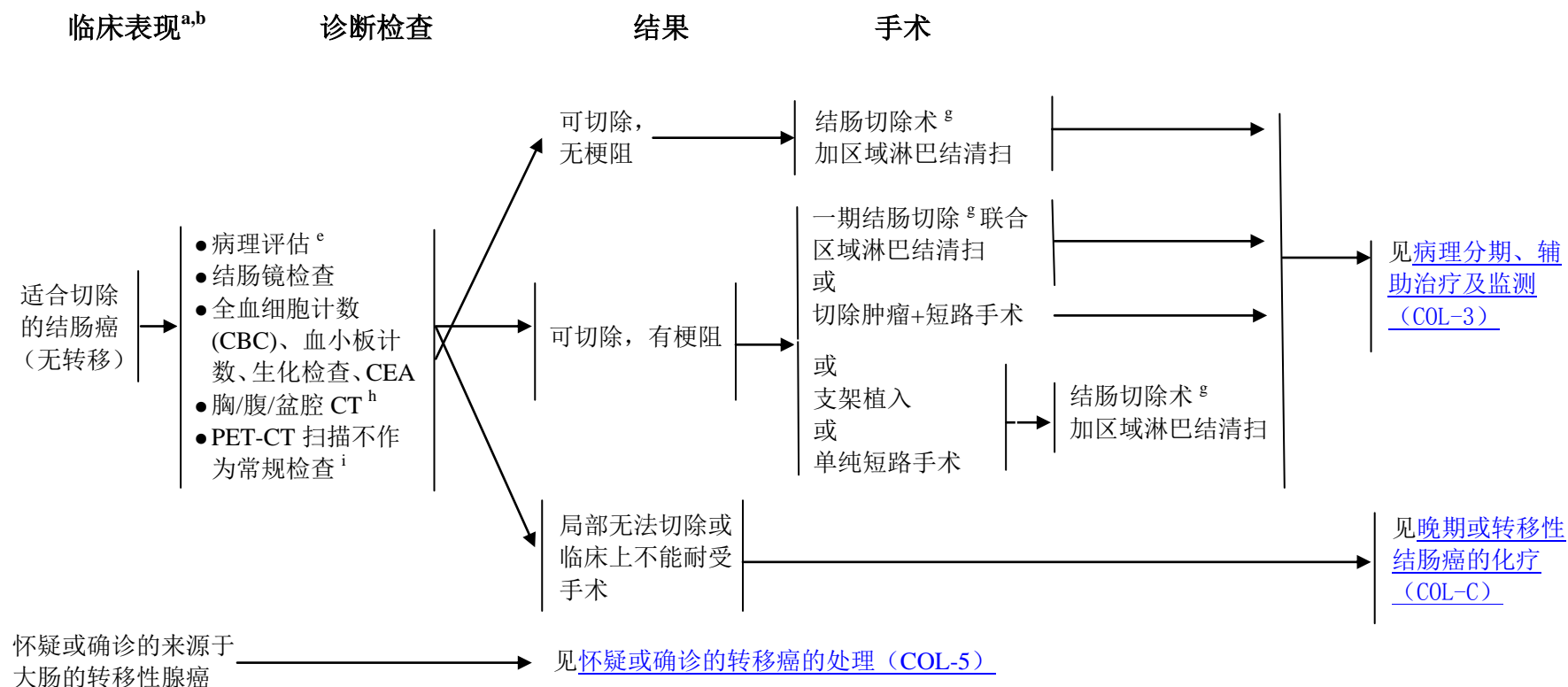
<sup>g</sup> 参考 [外科原则 \(COL-B3-1\)](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-1





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

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

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

<sup>g</sup> 见[外科治疗的原则 \(COL-B 3-1\)](#)。

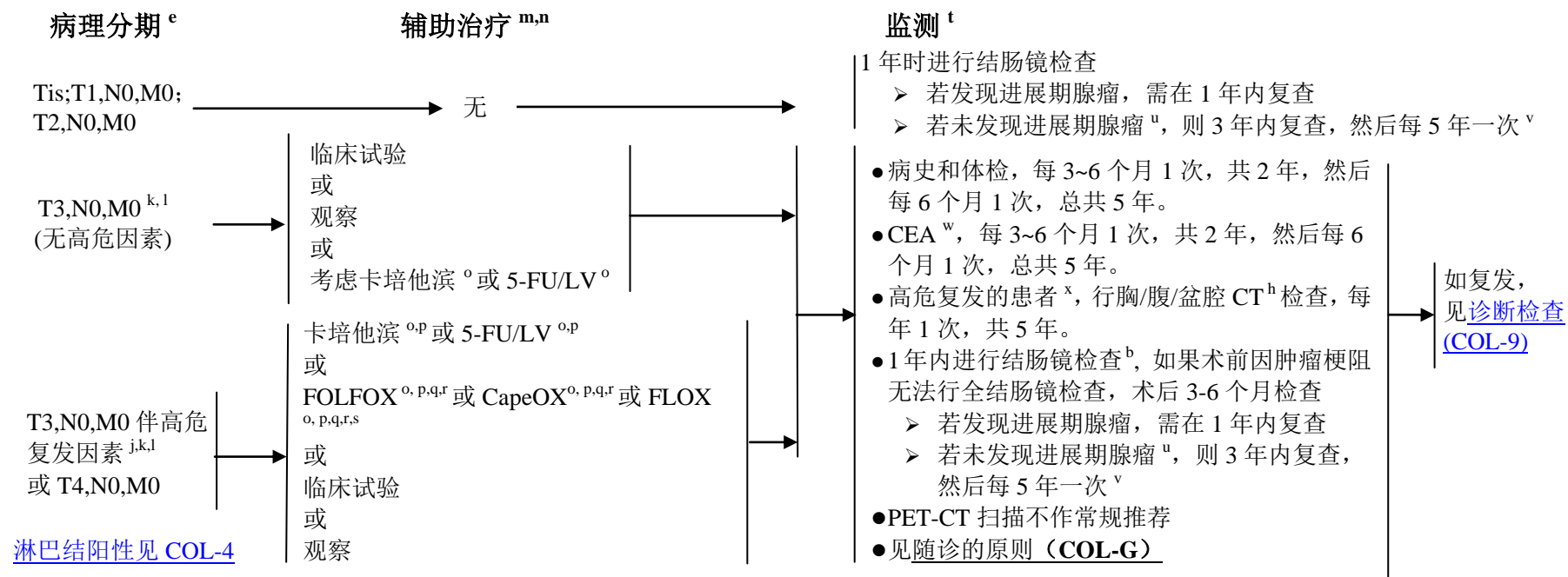
<sup>h</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成，或患者有 CT 静脉造影的禁忌症，可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

<sup>i</sup> PET-CT 不能替代增强 CT 扫描。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-2



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

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

<sup>h</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成，或患者有 CT 静脉造影的禁忌症，可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

<sup>j</sup> 复发的高危因素包括：组织学低分化（除外 MSI-H 样肿瘤），淋巴管/血管侵犯，肠梗阻，送检淋巴结<12 枚，神经侵犯，局限肠穿孔，或切缘接近、不确定或阳性。对于高危 II 期患者，尚无相关数据显示危险分级与化疗选择之间的联系。

<sup>k</sup> 所有 <50 岁或者 II 期患者均应考虑进行错配修复蛋白 (MMR) 检测。具有 MSI-H（高度微卫星不稳定）的 II 期患者可能预后较好，且不会从 5-FU 的辅助化疗中获益。Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

<sup>l</sup> 参见 [II 期患者风险评估原则 \(COL-D\)](#)。

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

<sup>n</sup> 贝伐单抗，西妥昔单抗，帕尼单抗，及伊立替康除临床试验之外不应该使用在 II 期或者 III 期患者的辅助化疗中。

<sup>o</sup> 见 [辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

<sup>p</sup> T4 穿透至其他固定组织的肿瘤可以考虑使用 RT 治疗。见 [放射治疗的原则 \(COL-F\)](#)。

<sup>q</sup> 尚未证实增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 II 期患者生存获益。Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. J Clin Oncol 2012; published online ahead of print on August 20, 2012.

<sup>r</sup> 尚无证据显示增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 70 岁或以上的患者受益

<sup>s</sup> 在交叉研究的比较中，FLOX 方案 3~4 度腹泻发生率远高于 FOLFOX 方案。

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

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

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

<sup>w</sup> 如果患者适合接受进一步干预。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

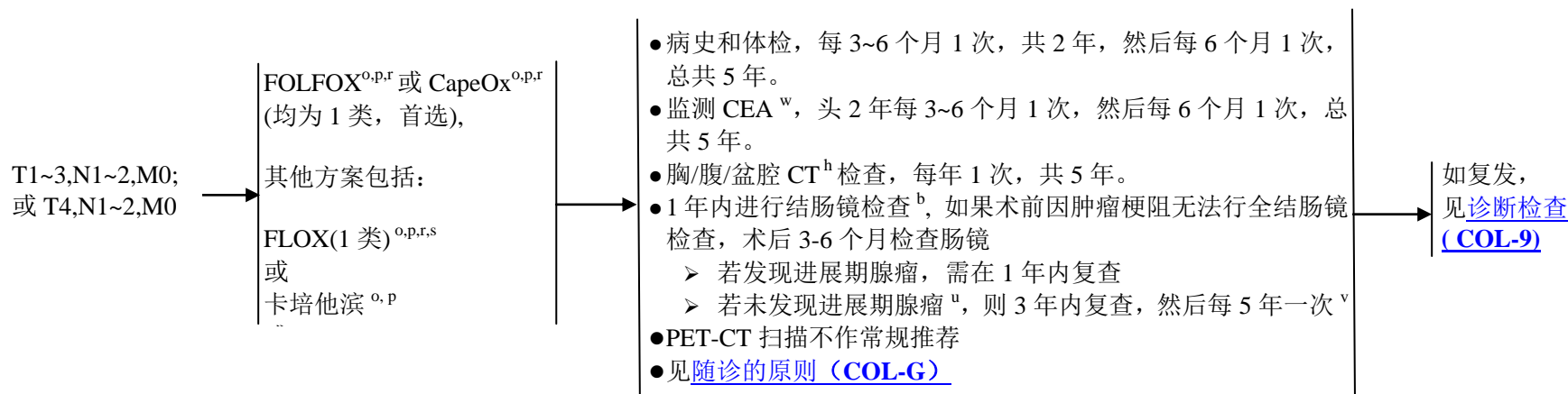
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-3

病理分期<sup>e</sup>

辅助治疗<sup>m,n,y</sup>

监测<sup>t</sup>



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

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

<sup>h</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成, 或患者有 CT 静脉造影的禁忌症, 可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

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

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

<sup>o</sup> 见[辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

<sup>p</sup> T4 穿透至其他固定组织的肿瘤可以考虑使用 RT 治疗。见[放射治疗的原则 \(COL-F\)](#)

<sup>r</sup> 尚无证据显示增加奥沙利铂至 5-FU/leucovorin 可以使 70 岁或以上的患者受益

<sup>s</sup> 在交叉研究的比较中, FLOX 方案 3~4 度腹泻发生率远高于 FOLFOX 方案。

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

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

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

<sup>w</sup> 如果患者适合接受进一步干预。

<sup>y</sup> 所有 <50 岁或者 II 期患者均进行错配修复蛋白 (MMR) 检测。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

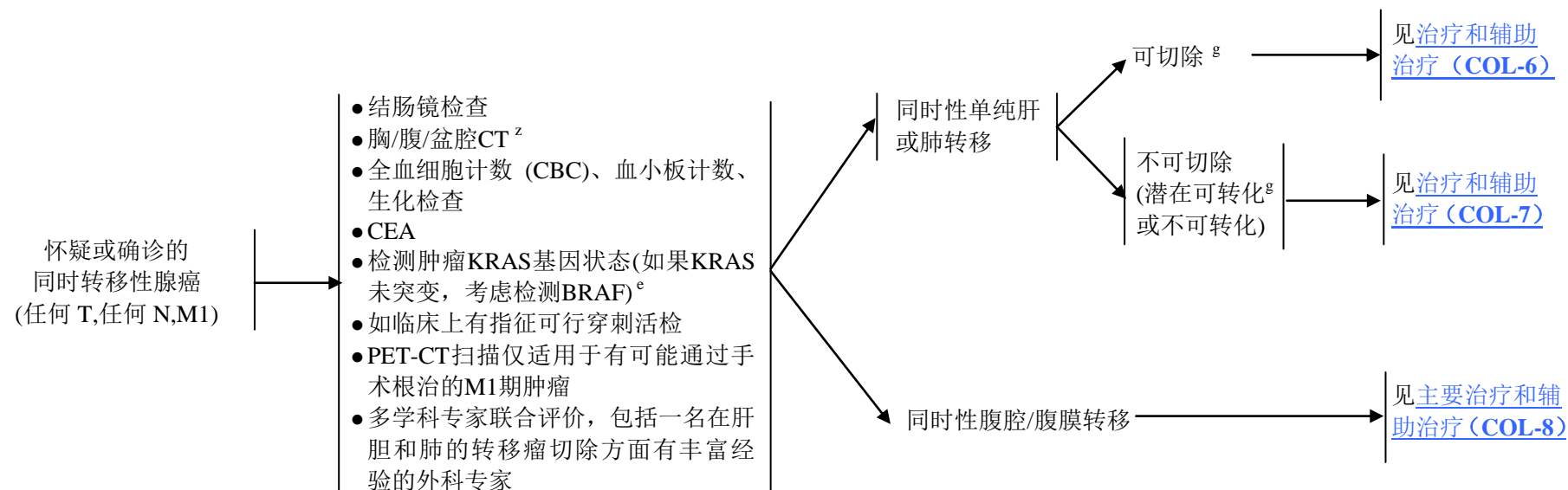
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-4

## 临床表现

## 诊断检查

## 结果



<sup>e</sup> 见[病理评估的原则 \(COL-A 5-4\)](#) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

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

<sup>z</sup> 应为增强 CT 检查, 若 CT 检查不能满足要求, 则考虑增强 MRI 检查。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-5

## 结肠癌

### 治疗

可切除的<sup>g</sup> 同时性  
仅有肝和/或肺转移

### 辅助治疗<sup>y</sup>

(转移灶已切除)  
(推荐6个月的围手术期治疗)

### 监测

结肠切除术,<sup>aa</sup>同期或分期切除肝或肺转移瘤  
或  
新辅助治疗(2-3个月)  
FOLFIRI/FOLFOX/CapeOx<sup>bb</sup>±贝伐单抗<sup>cc</sup>或  
FOLFIRI/FOLFOX±帕尼单抗或FOLFIRI±  
西妥昔单抗[仅KRAS基因野生型]<sup>e,dd</sup>随后同  
期或分期行结肠切除术<sup>aa</sup>及转移瘤切除  
或  
结肠切除术,<sup>aa</sup>随后化疗(2-3个月)  
FOLFIRI/FOLFOX/CapeOx<sup>bb</sup>±贝伐单抗<sup>cc</sup>或  
FOLFIRI/FOLFOX±帕尼单抗或FOLFIRI±  
西妥昔单抗[仅KRAS基因野生型]<sup>e,dd</sup>  
随后转移瘤分期切除

FOLFOX/CapeOX  
首选

考虑观察  
或者短程化疗

考虑观察  
或者短程化疗

如果患者为无肿瘤残存(NED)的IV期:

- 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
- CEA检测, 每3个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 连续3~5年
- 胸/腹/盆腔CT<sup>h</sup>, 投2年每3~6个月1次, 然后每6~12个月1次, 总共5年
- 1年内进行结肠镜检查<sup>b</sup>, 如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后3-6个月检查
  - 若发现进展期腺瘤, 需在1年内复查
  - 若未发现进展期腺瘤<sup>u</sup>, 则3年内复查, 然后每5年一次<sup>v</sup>

如复发,  
(6-700)  
见诊断检查

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

<sup>e</sup> 见 [病理评估的原则 \(COL-A 5-4\)](#) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

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

<sup>h</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成, 或患者有 CT 静脉造影的禁忌症, 可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

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

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

<sup>y</sup> 所有<50岁或者II期患者均应考虑进行错配修复蛋白(MMR)检测。

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

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

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

<sup>dd</sup> 尚缺乏足够的证据, 依据患者的V600E BRAF突变状态来指导抗EGFR单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-6



## 治疗

不可切除的<sup>§</sup> 同时性  
仅有肝和/或肺转移

- 全身治疗  
(FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX<sup>bb</sup>  
± 贝伐单抗<sup>cc</sup>  
或 FOLFIRI/FOLFOX ± 帕尼单抗  
或 FOLFIRI ± 西妥昔单抗[仅  
KRAS 基因野生型]<sup>e,dd</sup>  
或 FOLFOXIRI[2B])
- 只有当存在即将出现梗阻或  
明显出血的危险时, 考虑结肠  
切除<sup>§</sup>。

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

转化为  
可切除

同期或分期  
切除<sup>§</sup> 结肠  
和转移灶

仍为不可切除

## 辅助治疗<sup>y</sup>

(推荐6个月的围手术期治疗)

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

或  
如果已接受新辅助化疗,  
可考虑观察或短程化疗

## 监测

如果患者为无肿瘤残存(NED)的IV期:

- 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
- CEA检测, 头2年每3-6个月1次, 然后每6个月1次, 共3-5年
- 胸/腹/盆腔CT<sup>h</sup>, 每3~6个月1次, 持续2年, 然后每6~12个月1次, 总共5年
- 1年内进行结肠镜检查<sup>b</sup>, 如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后3-6个月检查
  - 若发现进展期腺瘤, 需在1年内复查
  - 若未发现进展期腺瘤<sup>u</sup>, 则3年内复查, 然后每5年一次<sup>v</sup>

见[晚期或转移性结肠癌的化疗 \(COL-C\)](#)

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

<sup>e</sup> 见[病理评估的原则 \(COL-A 5-4\)](#) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

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

<sup>h</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成, 或患者有 CT 静脉造影的禁忌症, 可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

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

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

<sup>y</sup> 所有<50岁或者II期患者均应考虑进行错配修复蛋白(MMR)检测。

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

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

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

<sup>dd</sup> 尚缺乏足够的证据, 依据患者的V600E BRAF突变状态来指导抗EGFR单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

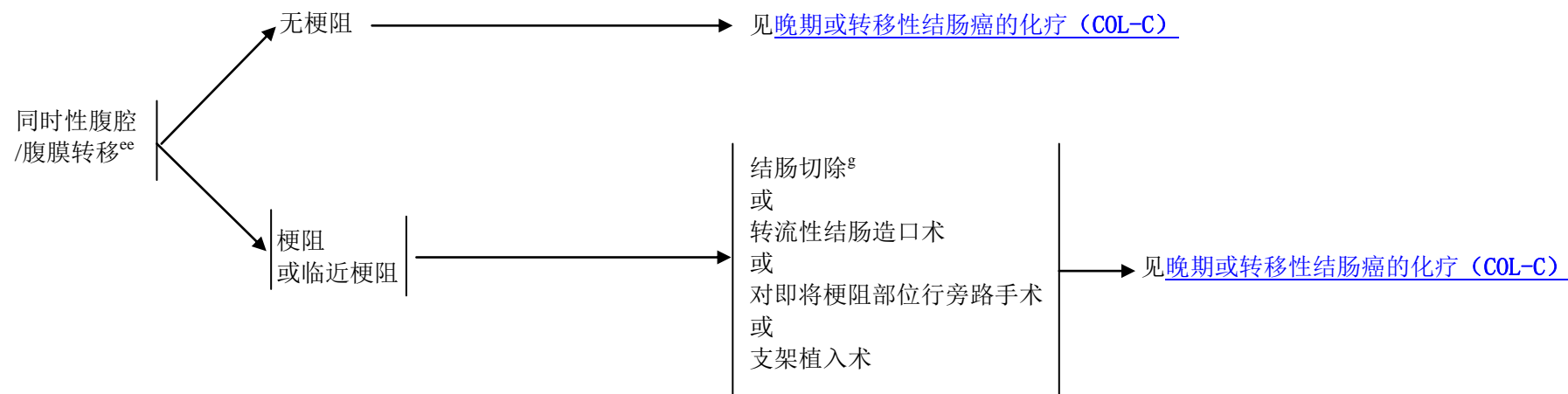
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-7



结果

主要治疗



g 见[外科治疗的原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

ee 除非临床试验，否则不推荐激进的肿瘤细胞减灭术和/或腹腔内化疗。

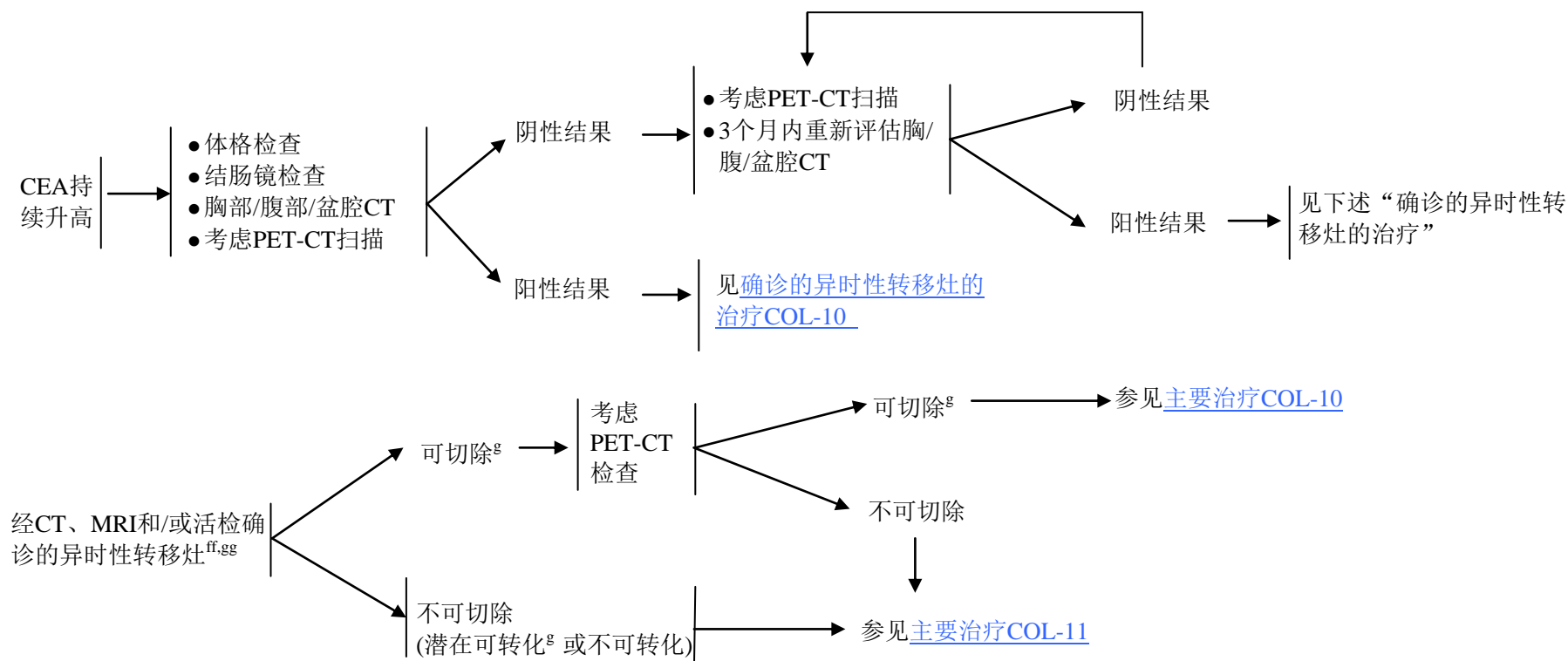
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-8

复发

诊断检查



g 见手术原则 (COL-B 3-2)

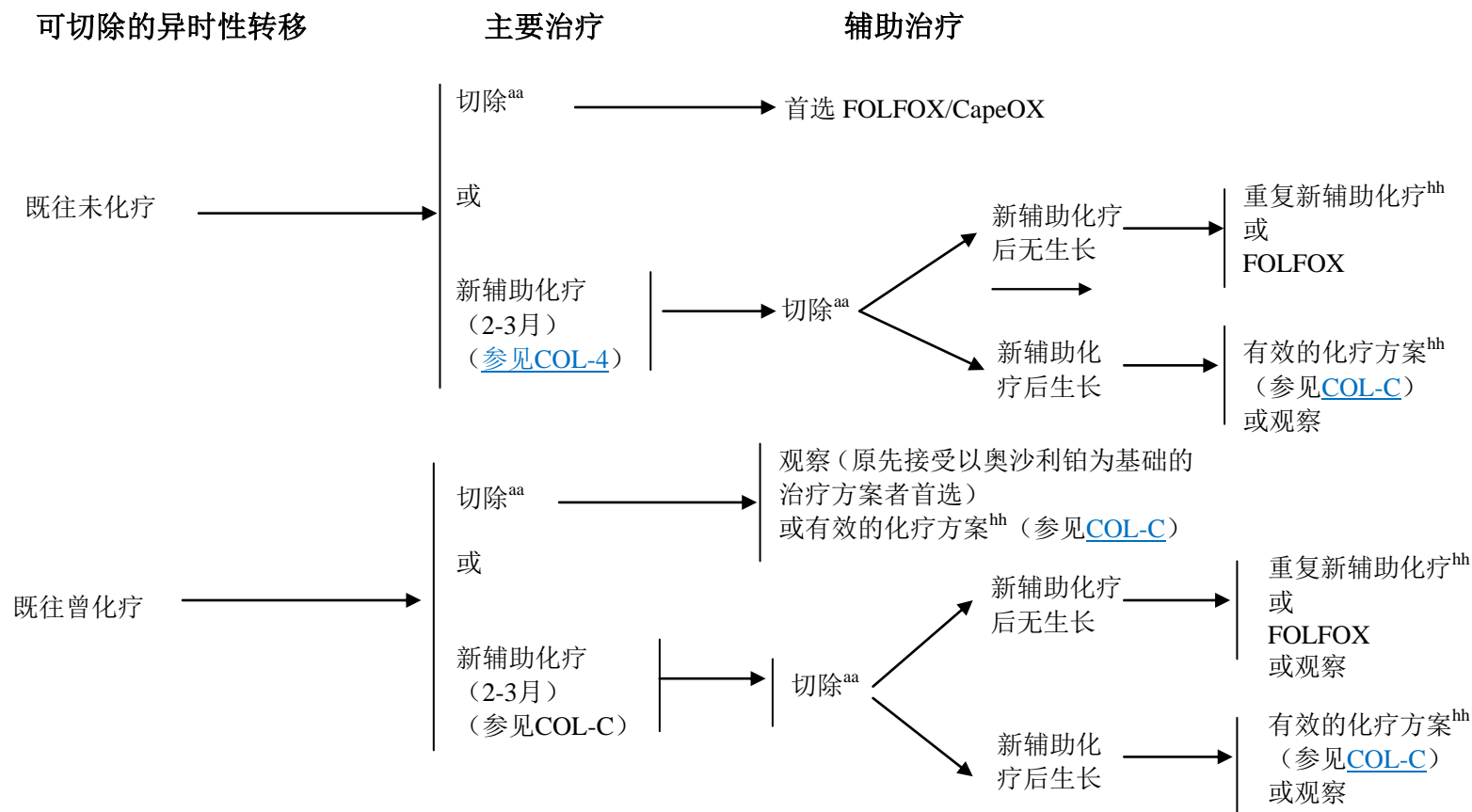
ff 检测肿瘤 KRAS 基因状态(如果 KRAS 未突变, 考虑检测 BRAF 基因状态)。见病理评估的原则 (COL-A 5-4) — KRAS 和 BRAF 突变检测。

gg 对于潜在可切除的患者必须接受包括外科专家在内的多学科会诊评估

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-9



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

hh 围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-10

不可切除的  
异时性转移

- 既往12个月内曾行 FOLFOX辅助化疗

主要治疗

FOLFIRI ± 贝伐单抗  
或  
FOLFIRI ± ziv-aflibercept  
或  
伊立替康 ± 贝伐单抗  
或  
伊立替康 ± ziv-aflibercept,  
或  
FOLFIRI ± 西妥昔单抗或帕  
尼单抗 (仅KRAS野生型)<sup>e,ii</sup>  
或  
西妥昔单抗 或 帕尼单抗  
(仅KRAS野生型)<sup>e,ii</sup> + 伊立  
替康

- 既往FOLFOX辅助化  
疗在12个月之前
- 既往用5-FU/LV或卡  
培他滨治疗
- 既往无化疗

有效的化疗方案  
(见COL-C)

如果病灶有希  
望转化为可切  
除<sup>g</sup>, 则每 2 个  
月重新评价是  
否已达目标

转化为  
可切除

切除<sup>aa</sup>

有效的化疗方案<sup>hh</sup>  
(参见COL-C)  
或  
观察

不可切除

有效的化疗方案  
(见COL-C)

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

g 见外科治疗的原则 (COL-B 3-2)。

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

hh围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

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

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-11

## 病理评估的原则（5-1）

### 内镜下切除的恶性息肉

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

### 适合切除的结肠癌

- 组织学证实的原发于结肠的恶性肿瘤。

### 病理分期

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

[病理分期（续）见 COL-A 5-2](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[KRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A  
5-1

## 病理评估的原则（5-2）

### 病理分期（续）

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

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[KRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

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

COL-A  
5-2



## 病理评估的原则（5-3）

### 淋巴结评估

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

### 前哨淋巴结和由免疫组化（IHC）检出的微转移

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

[恶性息肉、适合切除的结肠癌和病理分期见 COL-A 5-1](#)

[病理分期见 COL-A 5-1](#)

[KRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

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

COL-A  
5-3

## 病理评估的原则（5-4）

### KRAS 突变检测

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

### BRAF 突变检测

- 具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。<sup>46, 47</sup>
- BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。等位基因特异性 PCR 是另外一种可以接受的检测方法。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。

### MSI 检测 - 参见 NCCN 结直肠癌筛查指南

- 专家组建议，所有 <50 岁的结肠癌患者都需要检测 MMR 蛋白，因为这类人群患有 Lynch 综合征的可能性更大。MMR 蛋白检测同样适于所有的 II 期患者，因为 MSI-H 的 II 期患者预后较好，且不能从 5-FU 辅助化疗中受益。<sup>48</sup>

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[病理分期见 COL-A 5-1](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A  
5-4

# 参考文献

- <sup>1</sup> Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- <sup>2</sup> Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- <sup>3</sup> Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- <sup>4</sup> Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- <sup>5</sup> Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology aid prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25:437-444.
- <sup>6</sup> Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328-336.
- <sup>7</sup> Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- <sup>8</sup> Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- <sup>9</sup> Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- <sup>10</sup> Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- <sup>11</sup> Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* 7th Edition. Springer NY, 2010.
- <sup>12</sup> Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- <sup>13</sup> Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- <sup>14</sup> Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- <sup>15</sup> Goldstein NS and Turner JR. Percolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2228-2238.
- <sup>16</sup> Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- <sup>17</sup> Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54.
- <sup>18</sup> Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855.
- <sup>19</sup> Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for pN0. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- <sup>20</sup> Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- <sup>21</sup> Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- <sup>22</sup> Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.
- <sup>23</sup> Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanta MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- <sup>24</sup> Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- <sup>25</sup> Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- <sup>26</sup> Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10: 213-218.
- <sup>27</sup> Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- <sup>28</sup> Scott KWM, and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- <sup>29</sup> Johnson PM, Porter GA, Riccardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3570-3575.
- <sup>30</sup> Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:673-679.
- <sup>31</sup> Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004; 31:374-81.
- <sup>32</sup> Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:322-330.
- <sup>33</sup> Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-1763.
- <sup>34</sup> Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004; 240:624-630.
- <sup>35</sup> *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- <sup>36</sup> Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- <sup>37</sup> Hermanek P, Hüller RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668-2673.
- <sup>38</sup> Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232-4241.
- <sup>39</sup> Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304.
- <sup>40</sup> Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002; 8: 759-767.
- <sup>41</sup> Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-49.
- <sup>42</sup> Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
- <sup>43</sup> Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
- <sup>44</sup> Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 1626-1634.
- <sup>45</sup> Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- <sup>46</sup> Di Nicolantonio F, 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.
- <sup>47</sup> Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl;abstr 3506).
- <sup>48</sup> 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.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A  
5-5

## 外科治疗的原则（3-1）

### 结肠切除术

- 淋巴结清扫术
  - 标示供养血管根部的淋巴结并送病理学检查。
  - 在根治术野外的临床怀疑为阳性的淋巴结，可能的情况下应该行活检术或者切除。
  - 遗留阳性淋巴结视为不完全（R2）切除。
  - 至少应该送检12个淋巴结才能进行准确的N分期<sup>1</sup>。
- 必须满足以下标准才考虑腹腔镜辅助下的结肠切除术<sup>2</sup>：
  - 手术医师对腹腔镜辅助下的结肠切除术有经验<sup>3,4</sup>。
  - 肿瘤不位于直肠，且无严重影响手术的腹腔粘连。
  - 非局部晚期肿瘤。
  - 不适用于肿瘤引起的急性肠梗阻或穿孔。
  - 需要进行全腹部探查<sup>5</sup>。
  - 考虑术前标记小病灶。
- 对确诊或临床怀疑为HNPCC患者的处理：
  - 对于有明显的结肠癌家族史或年轻患者（<50岁）考虑行更广泛的结肠切除术。见[NCCN结直肠癌筛查指南](#)
- 完全切除才可被认为是治愈性的。

[转移瘤可切除和局部治疗的标准见COL-B 3-2](#)

[见COL-B 3-3脚注](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-B  
3-1

## 外科治疗的原则（3-2）

### 转移瘤可切除和手术中局部治疗的标准

#### 肝转移

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

#### 肺转移

- 完整切除必须考虑到肿瘤范围和解剖部位，肺切除后必须能维持足够功能<sup>16-19</sup>。
- 原发灶必须能根治性切除（R0）。
- 有肺外可切除病灶并不妨碍肺转移瘤的切除<sup>20-23</sup>。
- 某些患者可考虑多次切除<sup>24</sup>。
- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分次切除。
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗（3类推荐），而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。

#### 转化为可切除病灶的评估

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

见COL-B 3-3脚注

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-B  
3-2



## 外科治疗的原则 (3-3)

### 参考文献

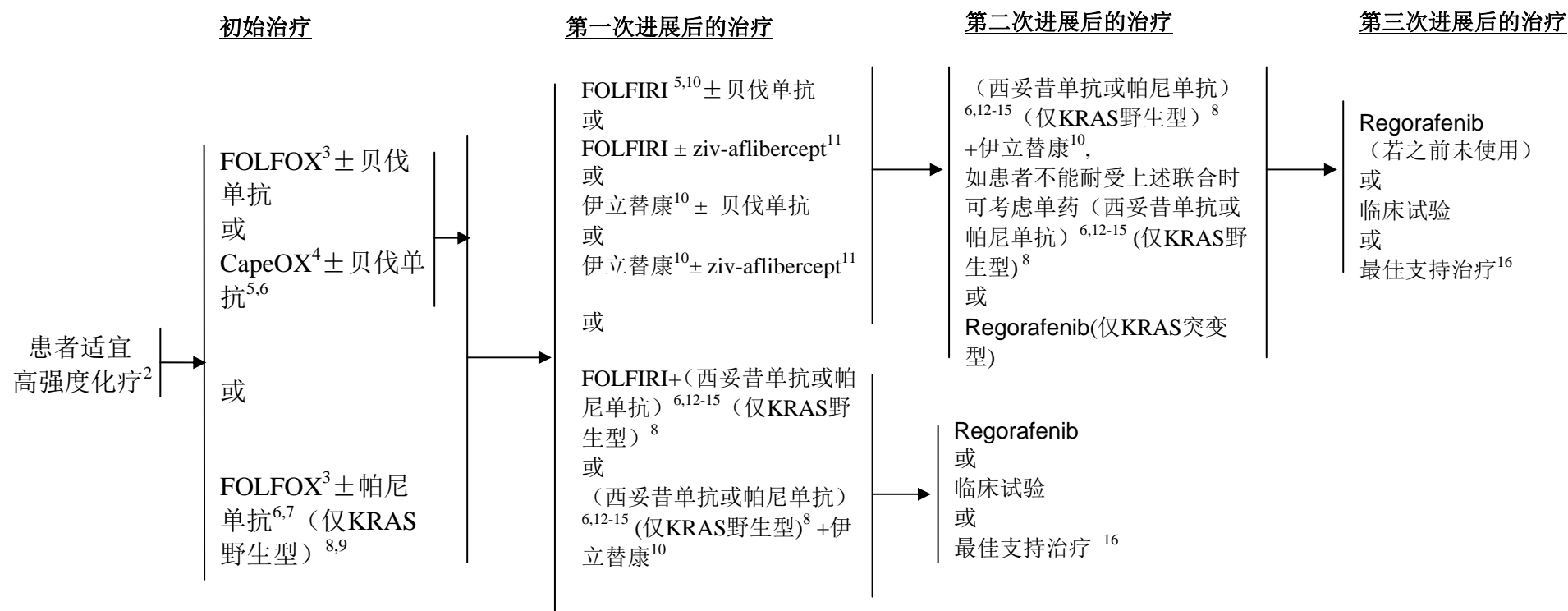
- <sup>1</sup>LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- <sup>2</sup>The Clinical Outcomes of Surgical therapy Study Group. A comparison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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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



## 治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-1)



额外的治疗方法见[COL-C 9-2](#)至[COL-C 9-3](#)

不适宜进行高强度治疗的患者, 参见[COL-C 9-4](#)

译者注:  
ziv-aflibercept 目前国内译为“阿柏西普”  
Regorafenib 目前国内译为“瑞戈菲尼”

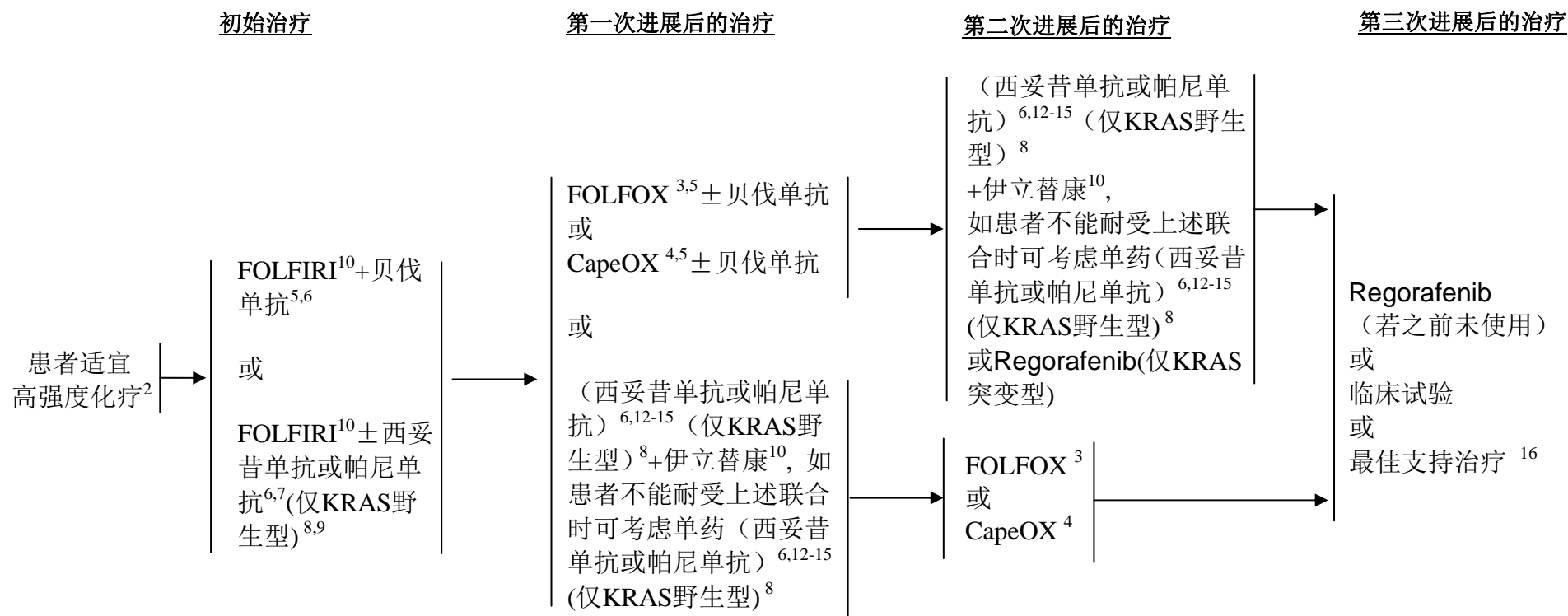
脚注见[COL-C 9-5](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-1

# 治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-2)



额外的治疗方法见  
[COL-C 9-1](#)至[COL-C 9-3](#)

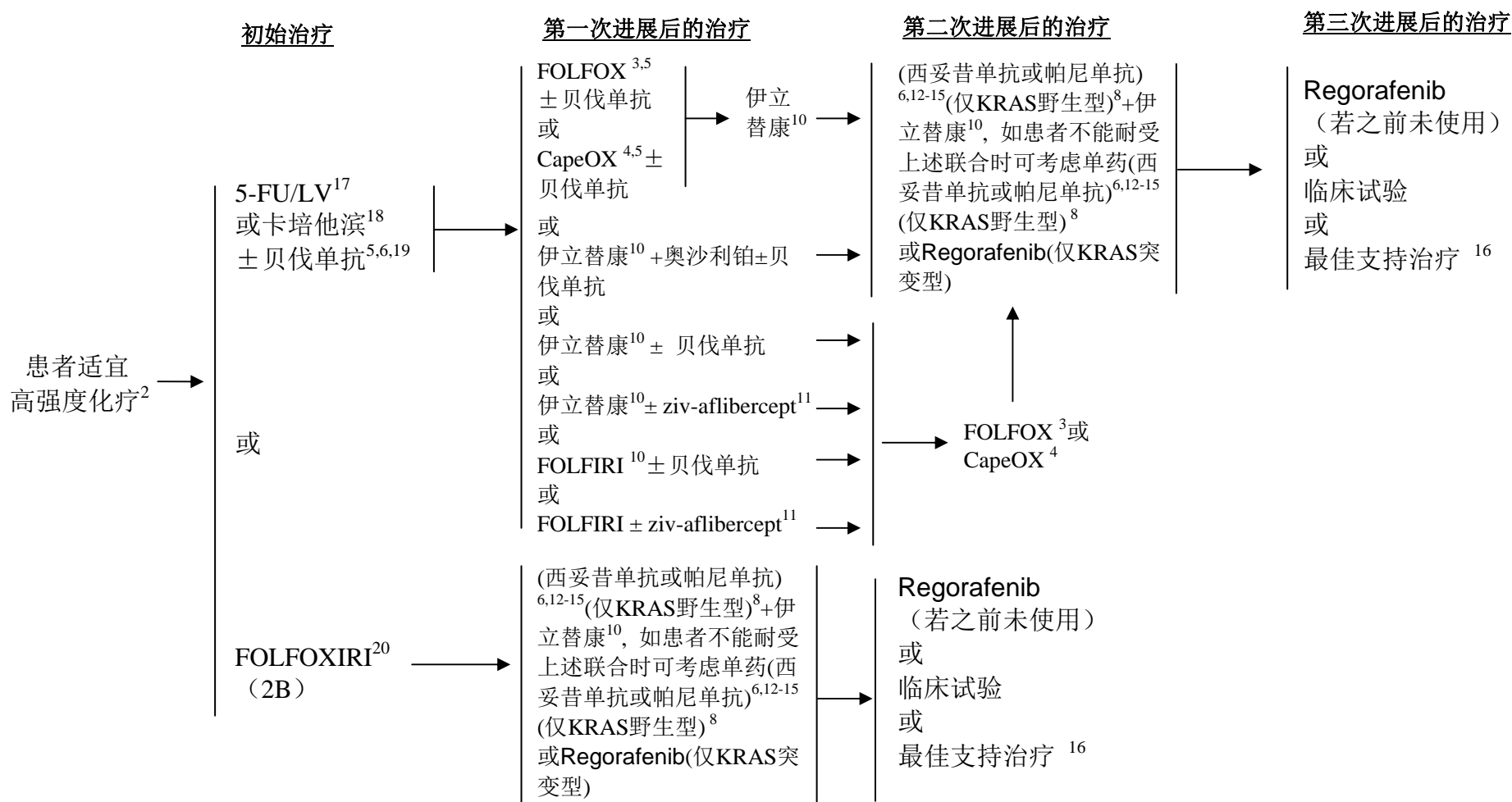
不适宜进行高强度治疗的患者, 参见[COL-C 9-4](#)

[脚注见COL-C 9-5](#)

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

COL-C  
9-2

# 治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-3)



额外的治疗方法见COL-C 9-1至COL-C 9-2

不适宜进行高强度治疗的患者, 参见COL-C 9-4

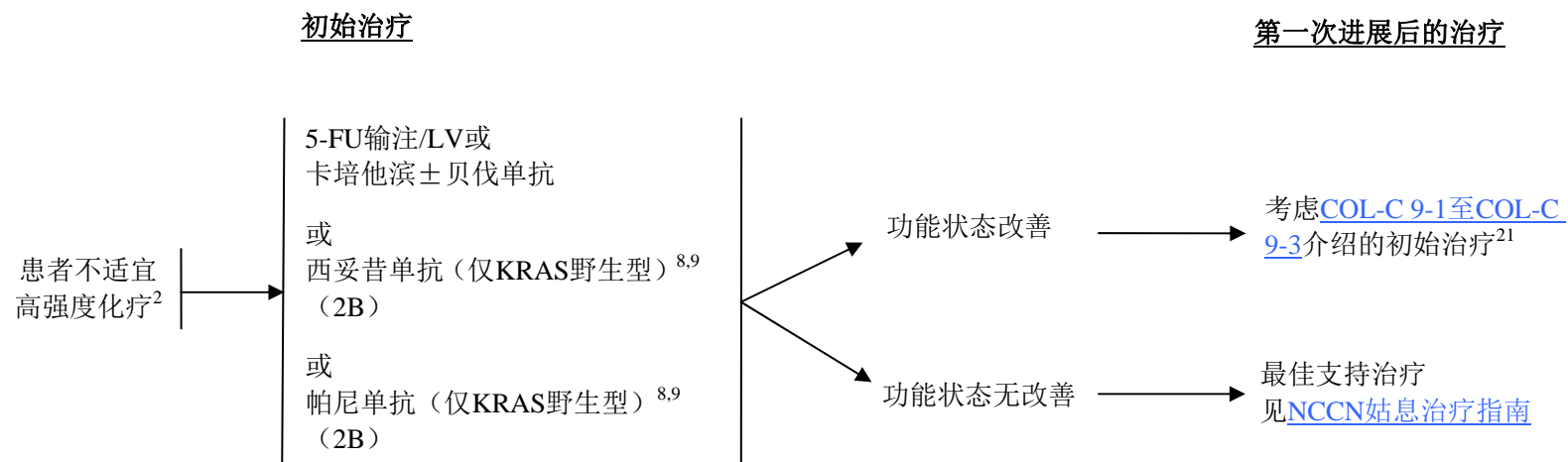
脚注见COL-C 9-5

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-3

## 治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-4)



[脚注见COL-C 9-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-4

## 晚期或转移性结肠癌的化疗（9-5）

- 1 化疗的参考文献见[化疗方案及参考文献（COL-C 9-6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3-4个月后或如果出现严重的神经毒性（ $\geq 2$ 度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400。目前仍没有足够证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。
- 4 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自欧洲，其标准方案为卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连服14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大（其他氟嘧啶类药物亦如此），因而需降低卡培他滨的剂量。降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。对于体力状态评分良好的患者，推荐卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，在第一周期密切监测毒性反应，如有指征可调整剂量。
- 5 65岁及以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。
- 6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (6): 563-572..
- 7 如果初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或者随后的治疗中均不应再使用西妥昔单抗或者帕尼单抗。
- 8 见病理评估的原则 [（COL-A 5-4）](#) — KRAS和BRAF突变检测。
- 9 尚缺乏足够的证据，依据患者的V600E BRAF突变状态来指导抗EGFR单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。
- 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 尚无数据支持在接受FOLFIRI+贝伐单抗治疗进展的患者中使用FOLFIRI+ziv-aflibercept方案会有效，反之亦然。Ziv-aflibercept仅在与FOLFIRI联合时，对未曾用过FOLFIRI的患者有效。
- 12 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。
- 13 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。
- 14 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。
- 15 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在V600E突变时，一线治疗进展后使用抗EGFR单抗治疗是无效的。
- 16 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。
- 17 首选静脉输注5-FU。
- 18 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。
- 19 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。
- 20 尚无成熟的数据支持FOLFOXIRI方案联合生物靶向制剂。
- 21 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-5

## 晚期或转移性结肠癌的化疗-化疗方案（9-6）

### FOLFOX

#### mFOLFOX6

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
每 2 周重复<sup>1,2</sup>

#### mFOLFOX6+贝伐单抗<sup>2,3,¶</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
贝伐单抗 5 mg/kg IV，第一天  
每 2 周重复

#### mFOLFOX6+帕尼单抗<sup>2,4</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
帕尼单抗 6 mg/kg IV 大于 60 分钟，第一天  
每 2 周重复

### CapeOX<sup>1,5</sup>

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> IV 大于 2 小时，第一天  
卡培他滨 850~1000<sup>‡</sup> mg/m<sup>2</sup>，每天两次口服，第 1~14 天，随后休息 7 天  
每 3 周重复

#### CapeOX+贝伐单抗<sup>1,5,6 ¶</sup>

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> IV 大于 2 小时，第一天  
卡培他滨 850~1000 mg/m<sup>2</sup>，每天两次口服，第 1~14 天，随后休息 7 天  
贝伐单抗 7.5 mg/kg IV，第一天  
每 3 周重复

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见 [MS-13](#)

参考文献见 COL-C 9-9

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

<sup>†</sup> NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内（即，采用 1200 mg/m<sup>2</sup>/d 的表述，而不是 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46 小时），以最大程度地减少医疗失误。

<sup>‡</sup> 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量 1000 mg/m<sup>2</sup>，每日 2 次，连续 14 天，每 21 天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的 CapeOX 方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

<sup>¶</sup> 贝伐单抗的给药速度在 0.5 mg/kg/分钟时很安全（5 mg/kg 的剂量输注时间超过 10 分钟，7.5 mg/kg 的剂量输注时间超过 15 分钟）。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-6



## 晚期或转移性结肠癌的化疗-化疗方案（9-7）

### FOLFIRI<sup>7</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
每 2 周重复

### FOLFIRI<sup>7</sup>+贝伐单抗<sup>8,¶</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
贝伐单抗 5mg/kg 静注，第一天  
每 2 周重复

### FOLFIRI<sup>7</sup>+西妥昔单抗

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
每 2 周重复  
西妥昔单抗 400mg/m<sup>2</sup> 第一次静注超过 2 小时，然后 250mg/m<sup>2</sup> 静注超过 60 分钟，每周重复<sup>9</sup>  
或西妥昔单抗 500mg/m<sup>2</sup> 静注超过 2 小时，第一天，每 2 周一次<sup>10</sup>

### FOLFIRI<sup>7</sup>+帕尼单抗<sup>11</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
帕尼单抗 6mg/kg IV 大于 60 分钟，第一天  
每 2 周重复

### FOLFIRI<sup>7</sup>+ziv-aflibercept（阿柏西普）<sup>12</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
Ziv-aflibercept 4mg/kg IV  
每 2 周重复

### 卡培他滨<sup>13</sup>

850~1,250 mg/m<sup>2</sup>，口服，每天 2 次，第 1~14 天；每 3 周重复

### 卡培他滨<sup>13</sup>+ 贝伐单抗<sup>6,¶</sup>

850-1250 mg/m<sup>2</sup> 口服 每日 2 次，1-14 天；每 3 周重复  
贝伐单抗 7.5 mg/kg, IV，第一天，每 3 周重复

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见 [MS-13](#)

参考文献见 [COL-C 9-9](#)

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

<sup>†</sup>NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内（即，采用 1200 mg/m<sup>2</sup>/d 的表述，而不是 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46 小时），以最大程度地减少医疗失误。

<sup>‡</sup>该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量 1000 mg/m<sup>2</sup>，每日 2 次，连续 14 天，每 21 天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的 CapeOX 方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

<sup>¶</sup>贝伐单抗的给药速度在 0.5 mg/kg/分钟时很安全（5 mg/kg 的剂量输注时间超过 10 分钟，7.5 mg/kg 的剂量输注时间超过 15 分钟）。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-7

## 晚期或转移性结肠癌的化疗-化疗方案（9-8）

### 静脉推注或输注5-FU/LV

#### Roswell-Park方案<sup>14</sup>

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

#### 简化的双周5-FU输注/LV方案（sLV5FU2）<sup>7</sup>

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2小时，第1天  
随后5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，然后1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>  
每2周重复

#### 每周方案

LV 20 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注  
每周重复<sup>15</sup>  
LV 500 mg/m<sup>2</sup>，5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>24小时输注  
每周重复<sup>16</sup>

#### IROX<sup>17</sup>

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

#### FOLFOXIRI<sup>18</sup>

伊立替康165 mg/m<sup>2</sup>，奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>，LV 400\*mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，第1天，  
然后5-FU 1600 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量3200 mg/m<sup>2</sup>，输注48小时）<sup>†</sup>，第1天开始  
每2周重复

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

<sup>†</sup>NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

‡贝伐单抗的给药速度在0.5 mg/kg/分钟时很安全（5 mg/kg 的剂量输注时间超过10分钟，7.5 mg/kg 的剂量输注时间超过15分钟）。

### 伊立替康

伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1、8天， 每3周重复<sup>19, 20</sup>  
伊立替康300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1天， 每3周重复

### 西妥昔单抗(仅KRAS野生型) ± 伊立替康<sup>10,21</sup>

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup> 输注，然后每周250 mg/m<sup>2</sup>  
或西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>10</sup>

±

伊立替康 300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每3周重复  
或伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每2周重复  
或伊立替康 125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1、8天，每3周重复

### 西妥昔单抗(仅KRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup> 输注，然后250 mg/m<sup>2</sup>，每周1次<sup>21</sup>  
或西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>10</sup>

### 帕尼单抗(仅KRAS野生型)<sup>22</sup>

帕尼单抗 6mg/kg 静脉输注60分钟，每2周重复

### Regorafenib（瑞戈菲尼）<sup>23</sup>

Regorafenib 160mg， 口服，每日一次，第1-21天，每28天重复

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见[MS-13](#)

文献见 [COL-C 9-9](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-8

## 晚期或转移性结肠癌的化疗-参考文献（9-9）

- 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 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>
- 3 Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 4 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
- 5 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。
- 6 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>
- 7 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
- 8 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>
- 9 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.
- 10 Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- 11 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. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>
- 12 Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl.):3505. Available at: [http://meeting.ascp.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3505](http://meeting.ascp.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3505)
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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;14:2274-2279.
- 16 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;355:1041-47.
- 17 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.
- 18 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..
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237.
- 22 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.
- 23 Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 4):LBA385. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=115&abstractID=87795](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87795)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C  
9-9

## II 期结肠癌的风险评估原则<sup>1, 2, 3</sup>

- 患者/医生讨论治疗的潜在利弊包括预后方面的内容。这包括讨论支持治疗的直接证据、从间接证据推断的临床受益、治疗相关的并发症、高危预后因素和患者意愿。
- 当决定是否进行辅助治疗时，以下因素需考虑在内：
  - 检出的淋巴结数目 (<12)
  - 不良预后因素（如，组织学分化差（除外 MSI-H 样肿瘤），淋巴管/血管侵犯，肠梗阻，神经侵犯，局限肠穿孔，或切缘接近、不确定或阳性）
  - 评估其他伴发病和预期寿命
- 辅助化疗的获益对于改善生存而言不超过5%。
- 专家组建议，所有<50岁的结肠癌患者都需要检测MMR蛋白，因为这类人群患有Lynch综合征的可能性更大。MMR蛋白检测同样适于所有的II期患者，因为MSI-H的II期患者预后较好，且不能从5-FU辅助化疗中受益<sup>4</sup>。

- 1 Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004; 16(22): 3408-3419.
- 2 Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the cancer care ontario program in evidencebased care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004; 16(22): 3395-3407.
- 3 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22(10): 1797-1806.
- 4 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393> 参见NCCN结直肠癌筛查指南

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-D

## 辅助治疗原则（2-1）

- 在Ⅲ期患者中,卡培他滨与5-FU推注/LV的疗效相当<sup>1</sup>。
- 在Ⅲ期患者中FOLFOX疗效优于氟尿嘧啶类单药<sup>2,3</sup>。FOLFOX应用于高危或中危Ⅱ期是合理的,但不适用于预后良好或低危的Ⅱ期患者。FLOX是FOLFOX的一个替代方案<sup>4</sup>。
- 尚无证据显示增加奥沙利铂至5-FU/LV方案中可以使Ⅱ期患者生存获益<sup>5</sup>。
- 尚未证实增加奥沙利铂至5-FU/LV方案中可以使70岁或以上的老年患者受益<sup>5</sup>。
- 5-FU推注/LV/伊立替康不应该用于辅助治疗<sup>6</sup>。尚无证据显示5-FU输注/LV/伊立替康（FOLFIRI）的疗效优于5-FU/LV<sup>7,8</sup>。卡培他滨/奥沙利铂优于推注5FU/LV<sup>9</sup>。
- 贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗或伊立替康不应该用于Ⅱ期或Ⅲ期患者的辅助化疗,除非是临床试验。

### 辅助治疗的原则-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 JR, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204
5. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. J Clin Oncol 2012;published online ahead of print on August 20, 2012.
6. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol 2007;25: 3546-61.
7. 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 2009;27:3117-3125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425>.
8. Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 versus LV5FU2 alone in high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncol 2009; 20: 674-80. Epub 2009 Jan 29
9. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-E  
2-1



## 辅助治疗的原则-化疗方案和参考文献(2-2)

### mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，第1天，然后1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2持续静脉输注  
(总量2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时)<sup>†</sup>  
每2周重复<sup>1</sup>

### FLOX<sup>2</sup>

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

### 卡培他滨<sup>3</sup>

卡培他滨1250 mg/m<sup>2</sup>，每日2次口服，第1~14天  
每3周重复，共24周

### CapeOX<sup>4</sup>

奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注2小时，第1天  
卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，第1-14天  
每3周重复，共24周

### 5-FU/LV

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

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

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2小时，第1天  
随后5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，然后1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
(总量2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时)<sup>†</sup>  
每2周重复

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见 [MS-13](#)

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

<sup>†</sup>NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内(即，采用1200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时)，以最大程度地减少医疗失误。

1. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2006-12
2. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25:2198-2204.
3. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352(26): 2696-2704.
4. Schmoll HJ, Cartwright T, 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 DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.
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.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-E  
2-2



## 放射治疗的原则

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-F

## 随诊的原则

### 结肠癌长期随访保健计划

#### 结肠癌监测：

- 参见 [COL-3](#) 和 [COL-4](#)
- 长期随访应该仔细安排并有较好的药物治疗和监督，包括肿瘤筛查，常规健康检查，预防性保健。
- 常规的 CEA 检测和定期的 CT 扫描对于生存超过 5 年的患者并不常规推荐。

#### 疾病及治疗的远期后遗症处理：<sup>1-5</sup>

- 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。

#### 长期生存患者的建议和转诊至社区医生：<sup>6</sup>

（假定初级保健医生具有癌症随访的义务）

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

#### 癌症筛查建议：

这些推荐仅使用于平均风险的患者。对于高风险的患者的推荐应该针对患者个体来制定。

- 乳腺癌：请参照 [NCCN 乳腺癌筛查指南](#)
- 宫颈癌：请参照 [NCCN 宫颈癌筛查指南](#)
- 前列腺癌：请参照 [NCCN 前列腺癌早期发现指南](#)

#### 生活方式和健康咨询<sup>7</sup>。

- 终身保持健康的体重
- 采取积极锻炼的生活方式（一周中的大多数时间每天均有 30 分钟中等强度的体力活动）。体力活动推荐应该根据治疗后遗症来做相应的调节（如：造口术，神经毒性）。
- 制定合理的饮食计划，强调多吃植物类食物。
- 限制酒精饮料。
- 戒烟应该根据患者的具体情况而定。

其他健康检测和免疫接种应在初级保健医生指导下进行。治疗后的患者应该终身同初级保健医师保持联系。

<sup>1</sup> Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110:2075-82.

<sup>2</sup> Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995; 38:361-9.

<sup>3</sup> Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003;18:987-94.

<sup>4</sup> DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. Eu J Cancer Care 2006;15:244-51.

<sup>5</sup> McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. British Journal of Cancer 2004;90:2278-87.

<sup>6</sup> Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.: The National Academies Press;2006.

<sup>7</sup> Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity CA Cancer J Clin 2006; 56:254-281

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-G

## 分期

表 1. T、N、M 的定义

### 原发肿瘤 (T)

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

### 区域淋巴结 (N)

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

### 远处转移 (M)

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

表 2. 解分期/预后组别

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

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

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

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

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

ST-1

## 讨论

### NCCN 证据和共识的分类：

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

注：如非标明，所有共识级别均为**2A类**。

## 目录

概述 .....	MS-2
风险评估 .....	MS-2
分期 .....	MS-2
病理 .....	MS-3
维生素 D 在结直肠癌中的作用 .....	MS-5
非转移性疾病的临床表现和治疗 .....	MS-5
恶性息肉的诊断检查和处理 .....	MS-5
浸润性无转移结肠癌的诊断检查和处理 .....	MS-5
手术治疗 .....	MS-6
可切除结肠癌的辅助化疗 .....	MS-6
辅助化疗临床试验的研究终点 .....	MS-7
II 期结肠癌的辅助化疗 .....	MS-7
微卫星不稳定性 .....	MS-8
多基因检测 .....	MS-9
老人患者的辅助化疗 .....	MS-9
辅助化疗的时机 .....	MS-10
醛氢叶酸短缺 .....	MS-10
FOLFOX 与输注 5-FU/LV .....	MS-10
FLOX .....	MS-10
卡培他滨与 CapeOX .....	MS-11
不推荐使用的方案 .....	MS-11
辅助放化疗 .....	MS-12

转移性肿瘤的治疗原则 .....	MS-12
肝脏为导向的治疗方式 .....	MS-13
肝动脉灌注 (HAI) .....	MS-13
肝脏为导向的放疗 .....	MS-13
肿瘤消融术 .....	MS-13
肿瘤腹膜播散 .....	MS-14
判定可切除性 .....	MS-14
可切除性的转化 .....	MS-14
可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗 .....	MS-16
晚期或转移性疾病的化疗 .....	MS-16
不推荐的方案 .....	MS-17
醛氢叶酸 (Leucovorin) 短缺 .....	MS-17
FOLFOX .....	MS-17
CapeOx .....	MS-18
FOLFIRI .....	MS-19
输注 5-FU/LV 和卡培他滨 .....	MS-19
FOLFOXIRI .....	MS-19
贝伐单抗 .....	MS-20
西妥昔单抗和帕尼单抗 .....	MS-21
西妥昔单抗联合 FOLFIRI .....	MS-22
帕尼单抗联合 FOLFIRI .....	MS-22
西妥昔单抗联合 FOLFOX .....	MS-22
帕尼单抗联合 FOLFOX .....	MS-23
KRAS 和 BRAF 基因状态的作用 .....	MS-23
进展后的治疗 .....	MS-24
同时性转移性肿瘤的诊断检查和处理 .....	MS-26
同时性可切除的肝或肺转移瘤 .....	MS-27
同时性不可切除的肝或肺转移瘤 .....	MS-27
同时性腹腔/腹膜转移 .....	MS-28
异时性转移性肿瘤的诊断检查与处理 .....	MS-28
晚期结直肠癌临床试验的研究终点 .....	MS-28
治疗后的监测 .....	MS-29
CEA 水平升高的处理 .....	MS-30
生存保健计划 .....	MS-30
小结 .....	MS-30

MS-1

## 概述

在美国，结直肠癌发病率占有所有癌症的第四位，而死亡率为第二位。2012 年估计全美有 103,170 例结肠癌和 40,290 例直肠癌的新发病例，同年估计将有 51,690 例患者死于结肠癌和直肠癌<sup>1</sup>。尽管如此，结直肠癌的发病率还是从 1975 年的 60.5/10 万人群降到 2005 年的 46.4/10 万人群<sup>2</sup>；而且，在 1990 至 2007 年间，结直肠癌的死亡率也降低了大约 35%<sup>3</sup>，原因可能是通过筛查的普及提高了早诊率以及治疗手段的进步。

本文稿总结了 NCCN 临床实践指南中关于结肠癌的处理。本指南以患者到初诊的医师或胃肠病专家处就医时的临床表现开篇，然后依次阐述了诊断、病理分期、外科治疗、辅助治疗、转移复发的处理、治疗后的监测及生存保健。当参考这些指南时，临床医师务必清楚以下几点：首先，这些临床指南的应用离不开 TNM 分期系统（原发肿瘤/淋巴结/远处转移）（见表 1）<sup>4</sup>。其次，除非文中另有说明，指南中所有的推荐均为 2A 类（详见“证据和共识的分类”）。尽管指南是为了提供最好的治疗方法，但是专家组也一致同意应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗。

## 风险评估

在美国，大约 20% 的结肠癌伴有家族聚集性<sup>5,6</sup>，新诊断的腺瘤<sup>7</sup>或者浸润性结直肠癌患者<sup>8</sup>，其一级亲属患结直肠癌的风险增加。结直肠癌的遗传易感性包括一些研究较清楚的遗传性综合征，例如 Lynch 综合征（又称之为遗传性非息肉病性结直肠癌，HNPCC）<sup>9,10</sup> 和家族性息肉病（FAP）<sup>11</sup>。因此，所有结肠癌患者均应根据“NCCN 结直肠癌筛查临床指南”中的规约进行家族史的询问（这些指南的近期更新信息可以访问 NCCN 网站获得 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

Lynch 综合征是遗传决定的结肠癌易感性中最常见的类型，大约占有所有结直肠癌的 2-4%<sup>9,10,12,13</sup>。该遗传性综合征是 DNA 错配修复（MMR）基因（MLH1, MSH2, MSH6, PMS2）发生胚系突变的结果。尽管通过基因测序来确定 MMR 基因发生了胚系突变可以确诊 Lynch 综合征，但患者在进行基因测序前通常会进行 2 轮的筛选：首先基于家族史，其次是对肿瘤组织进行初始检测。为了甄别那些可能属于 Lynch 综合征的结直肠癌个体，可以对结直肠癌标本进行 2 项初始检测：免疫组化检测 MMR 蛋白表达，因为突变而至该蛋白表达缺失；以及分析微卫星不稳定性（MSI），MSI 是 MMR 缺失的结果，由于 DNA 重复单元的插入或缺失而导致的，可通过检测肿瘤组织中短的 DNA 重复序列的数量改变来判定<sup>14</sup>。如免疫组化结果显示 MLH1 基因缺失应检测 *BRAF* 基因。存在 *BRAF* 突变表明 MLH1 表达下降是由体细胞 MLH1 基因启动子区域甲基化引起，而并非是通过胚系突变二来<sup>14</sup>。

专家组推荐，MMR 蛋白检测应强烈建议在所有 50 岁以下的结肠癌患者中开展，原因在于该群体中患 Lynch 综合征的可能性增加<sup>15</sup>。II 期结肠癌患者也应检测 MMR（见微卫星不稳定）。一些中心，现在对所有的结直肠肿瘤组织进行免疫组化检测（有时分析 MSI）以来决定哪些患者需要进行 Lynch 综合征相关的基因检测。这种所谓的“反射性检测”方法的费效比已经在结直肠癌中得到肯定，目前已经被国家疾控中心（CDC）的 EGAPP（预防和实践中基因检测方法的评估）工作组采纳并纳入医保<sup>16</sup>。更多的详尽信息请参看 [NCCN 结直肠癌筛查临床指南](http://www.NCCN.org)（可从网站获得 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

## 分期

美国癌症联合会（AJCC）发布的第七版《AJCC 癌症分期手册》<sup>4,17,18</sup>，对结肠癌的分期作了几点修改。TNM 分期显示结肠癌和直肠癌有相似的生存预后。因此，这两种癌症使用同样的分期系统<sup>19</sup>。

MS-2



在之前的第六版 AJCC 分期系统中，II 期结肠癌定义为：侵犯肠壁全层未伴有淋巴结转移（即 N0 分期）。II 期结肠癌根据肿瘤是 T3 或者 T4 分为细分为 II A（T3 肿瘤）和 II B（T4 肿瘤）。而现在 II 期结肠癌分为 II A（肿瘤穿出外肌层到结直肠周组织），和 II B（T4a 肿瘤直接浸润穿透脏层腹膜）和 II C（T4b 肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官）<sup>4</sup>。这些分期的改变得到了流行病学随访和最终结果数据库(SEER)中 1992-2004 年共 109953 例侵袭性结肠癌患者的数据支持<sup>20</sup>。淋巴结阴性的浸润至脏层腹膜的 T4 患者其 5 年生存率（即按年龄相关伴发病校正后的 5 年生存率）（79.6%）高于侵犯或者粘连至其他器官的 T4 患者（58.4%）<sup>20</sup>。

为了反应转移的区域淋巴结和预后的关系对 N1 和 N2 的定义也做了相应的改动。比如，N1（1-3 个淋巴结转移）被细分为 N1a（1 个淋巴结转移）和 N1b（2-3 个淋巴结转移），同时 N2 肿瘤（4 个或以上的淋巴结阳性）也被分为 N2a（4-6 个淋巴结阳性）和 N2b（6 个以上淋巴结阳性）。此外，浆膜下、系膜、或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组织中肿瘤结节种植而无淋巴结转移的情况（即肿瘤卫星结节）定义为 N1c<sup>4</sup>。关于肿瘤结节的更多讨论详见下面的病理章节。

基于上述章节提到的分析<sup>20</sup>，III 期之前分为 IIIA（T1-2, N1, M0）、IIIB（T3-4, N1, M0）和 IIIC（任何 T, N2, M0），而目前则修改得更加准确的反应了复杂的肿瘤浸润深度和淋巴结转移个数的关系。比如，由于虽然有淋巴结转移但是肿瘤浸润没有超过肌层的患者有相对较好的生存率，T1-2N2 的病变现在分期为 IIIA（T1, N2a）或 IIIB（T2, N2a 或 T1-2, N2b）。此外，因为 T4bN1 的患者和 T3-4N2 的患者的生存率相似，之前被分为 IIIB 期的 T4bN1 的病变现在则被分为 IIIC<sup>20</sup>。

IV 期（M1）患者是存在一处或多处远处转移<sup>17</sup>。取决于转移是否局限于单一器官还是多处，现将 M1 分为 M1a 和 M1b<sup>4</sup>。

## 病理

结直肠癌通常是在手术中探查腹腔和术后对手术标本进行病理检查后方能分期。病理检查报告应包括如下内容：肿瘤细胞分级；浸润深度及对周围结构的侵犯范围（T）；送检淋巴结数目；转移淋巴结数目（N）；评估肿瘤是否转移到其他器官、腹膜或腹腔内结构及非区域淋巴结（M）<sup>17,21</sup>，以及近端切缘、远端切缘和腹膜（环周）切缘的状况<sup>17,22</sup>，淋巴管血管浸润<sup>4,23,24</sup>，神经周围浸润(PNI)<sup>25-27</sup>，以及结外肿瘤结节（TD）<sup>28,29</sup>。在 TNM 分期中，前缀“p”和“yp”分别用于表示“病理分期”和“新辅助治疗和手术后病理分期”<sup>4</sup>。

对结肠癌而言，环周（放射状）切缘（CRM）表示膜外软组织中最靠近肿瘤最深浸润处的地方，该切缘是术者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，相当于无浆膜间皮细胞层覆盖之结肠的任何一部分<sup>24</sup>。此处意味着必须在腹膜后分离以便切除器官（结肠）。浆膜表面（腹膜）并不构成外科切缘。放射状切缘应该在所有无腹膜覆盖的结肠肠段来进行评估。仅仅针对于完全由腹膜覆盖的肠段，例如横结肠，肠系膜切缘才是有意义的环周切缘<sup>24</sup>。在进行病理取材检查时，要想在腹膜覆盖区域与非覆盖区域准确划界是相当困难的，因此，鼓励外科医生在手术标本上通过缝合或者夹子来标记无腹膜覆盖的区域<sup>4</sup>。在一项含 608 例直肠癌的研究中发现 CRM 不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因素<sup>30</sup>，CRM 阳性者局部复发率高达 38.2%，而阴性者仅为 10.0%<sup>30</sup>。第七版 AJCC 分期系统中要求外科医生来为切除的完整性评分：R0，完整切除并且切缘阴性；R1，肿瘤切除不完整并有显微镜下切缘阳性；R2，肉眼可见肿瘤残留的不完整切除<sup>4</sup>。

淋巴结外肿瘤种植（ENTD），又称之为肿瘤周围的种植结节或卫星结节，是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布于肿瘤的淋巴

MS-3



引流途径上。一般认为这是不应计为转移淋巴结转。多数种植结节源于淋巴血管浸润，少数源于神经周围浸润<sup>31,32</sup>。在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目，因为结外肿瘤种植与较差的 DFS 和 OS 相关<sup>28,29,33</sup>。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的 pN0 患者，其 5 年生存率高达 91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的患者仅为 37.0% ( $p<0.0001$ )<sup>29</sup>。

在病理报告上注明送检淋巴结的数目是十分重要的。协作组试验 INT-0089 的次要分析结果表明不论是淋巴结转移阳性还是阴性患者，切除的淋巴结越多，生存率就越高<sup>34</sup>。还有一项基于人群的大样本研究表明送检 12 以上淋巴结者预后较好<sup>35</sup>。此相关性的机制并不明了，一项假设认为送检淋巴结越多，越有利于得出更准确的分期，进而制定更合适的治疗方案，但是近期的研究结果否定了这一假设<sup>36,37</sup>。送检淋巴结较多有利于预后这一现象还有其他的影响因素，比如手术范围与质量影响着送检淋巴结的数目<sup>38</sup>。术后标本获检的淋巴结数目可因患者年龄、性别、肿瘤分级和肿瘤部位的不同而有差异<sup>34,35,39</sup>。另外，抗肿瘤免疫能力较强的患者的淋巴结较易找出，这些患者的预后也较好<sup>40</sup>。另外一种可能就是肿瘤的生物学特性同时影响着淋巴结的数目及患者预后。例如，MSI 患者预后较好，淋巴结获检率也较高<sup>41</sup>。

对于观察到的此种相关性，不管何种机制，专家组推荐至少应该检测 12 枚淋巴结，该推荐得到了之前 CAP（美国病理学家学院）<sup>23</sup> 申明的支持，也与 AJCC 第七版分期手册一致<sup>4</sup>，均特别指出至少应该送检 10-14 枚淋巴结以作病理检查。值得注意的是，越来越多的证据表明，在一些特殊情况下，需要送检更多的淋巴结，尤其是 T4 肿瘤，从而为疾病分期提供更适合的肿瘤评估<sup>24,42</sup>。对 II 期结肠癌（pN0），如果初始检查不能找到 12 枚淋巴结，推荐病理医生应该重新解剖标本，重新送检更多的疑似淋巴结的组织。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。

结肠癌前哨淋巴结评价的潜在好处在于通过检测其中的微转移来对淋巴结状况的病理学评估提供更详尽的资料<sup>43</sup>。已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化（IHC）技术来检测某些特殊的肿瘤抗原<sup>43-49</sup>。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就什么是临床上“真正的”肿瘤转移达成共识。第七版 AJCC 癌症分期手册将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞（ITC）而非真正的转移<sup>4</sup>。然而，一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞应被视为“微小转移”<sup>50</sup>。在 II 期结肠癌（H&E 染色为 N0）中 IHC 阳性细胞的预后价值仍存争议<sup>45,51,52</sup>。目前而言，前哨淋巴结活检以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎。

检测区域淋巴结的孤立肿瘤细胞也有其潜在价值。一项入组了 312 位 pN0 期患者的研究发现细胞角蛋白染色阳性者较易复发<sup>53</sup>。淋巴结阳性患者复发率为 14%，阴性者为 4.7% (HR 3.00;95%CI,1.23-7.32;P = .013)。最近一项荟萃分析也得出类似的结论，结果显示不管是用 IHC 或 RT-PCR 方法检测，pN0 患者区域淋巴结孤立肿瘤细胞阳性者预后较差<sup>54</sup>。对前哨淋巴结肿瘤细胞的分子生物学检测仍处于研究阶段，结果应谨慎用于临床决策。

几项研究表明神经周围浸润（PNI）的存在意味着显著的不良预后<sup>25-27</sup>。例如，一项回顾性研究分析了在单中心接受手术切除的 269 例结肠癌患者，发现无 PNI 阴性者 5 年生存率是 PNI 阳性者的 4 倍<sup>26</sup>。对 II 期肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者 5 年 DFS 明显差于无 PNI 者（分别为 29%对 82%； $p=0.0005$ ）<sup>27</sup>。III 期患者也有类似结果<sup>25</sup>。因此，PNI 被列为影响全身复发的高危因素。

## 维生素 D 在结直肠癌中的作用

已有前瞻性研究表明维生素 C 缺乏可能与结直肠癌的发病有关，而补充维生素 D 则可能降低患结直肠癌的风险<sup>55-58</sup>。而且 3 项前瞻性研究表明，低水平维生素 D 与结直肠癌患者的高死亡率相关，尤其是 III 期和 IV 期患者<sup>59,60</sup>。另外，一项入组了 515 例 IV 期结直肠癌的研究表明，82% 的患者存在维生素 D 不足 (<30ng/ml) 而 50% 的患者则是维生素 D 缺乏 (<20ng/ml)<sup>61</sup>。然而尚未有一项研究证实补充维生素 D 能改善患者预后。医学研究所在最近的一项报告中指出，目前数据所支持的维生素 D 的作用，唯一能证实的就是对骨骼的健康作用，而在癌症和其他疾病均未获证实<sup>62</sup>。鉴于该报告并且缺乏 1 类证据，专家组目前不推荐对结直肠癌患者的维生素 D 缺乏进行常规筛查，也不主张常规进行维生素 D 替代治疗。

## 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

恶性息肉是指息肉的癌细胞浸润黏膜下层 (pT1)。相反，归为原位癌 (pTis) 的息肉没有穿透入黏膜下层，因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能<sup>17</sup>。专家组推荐在结肠镜检查的时候对怀疑恶变的息肉或者行息肉切除后 2 周内对病理未能确诊的息肉进行定位标记。

当决定对内镜下摘除的腺瘤性息肉或绒毛状腺瘤患者行外科手术切除时，临床医师应评估病理资料并和患者共同商讨<sup>63</sup>。如果患者是带蒂和广基腺瘤 (管状、管状绒毛状或绒毛状) 伴癌浸润，内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特征，此时无需再施行手术切除<sup>64</sup>；预后良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性。然而，对于镜下完整切除、具有上述预后良好组织学特征的广基癌性腺瘤患

者，除了可以考虑观察以外，专家组也提出可以考虑施行肠段切除术，因为有文献表明，与有蒂的息肉相比，无蒂癌性息肉发生不良预后事件的比率显著增加，包括疾病复发、死亡率和血源性播散，而这些似乎与内镜下切除后切缘阳性有较大关系<sup>65-67</sup>。

如果带蒂或广基息肉，镜下切除后标本破碎或切缘未能评估或具有预后不良的组织学特征，建议行结肠切除和区域淋巴清扫<sup>63,68,69</sup>。腹腔镜手术也是一种治疗选择<sup>70</sup>。恶性息肉的预后不良组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润或切缘阳性。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。有人把阳性切缘定义为：距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞<sup>63,71-73</sup>。

所有行结肠息肉切除的患者均应接受全结肠镜检查以除外同时伴发的其他息肉，同样这些患者也应该接受定期的结肠镜随访监测<sup>74</sup>。I 期的患者不推荐行术后辅助化疗。

### 浸润性无转移结肠癌的诊断检查和处理

表现为浸润性结肠癌的患者须行一整套完备的分期诊断检查，包括病理组织学检查、全结肠镜检查、全血细胞计数、血生化检查、血 CEA 检测、胸腹盆腔 CT 扫描<sup>75</sup>。CT 检查时应静脉注射和口服造影剂。如无腹盆增强 CT 或有检查禁忌，可考虑腹盆增强 MRI 加 CT 平扫检查。专家组的共识是术前基线检查时不常规推荐 PET-CT 扫描。事实上 PET/CT 检查通常无增强，因此不能替代 CT 增强扫描。当 CT 或 MRI 怀疑但不能确定是否存在转移灶，并且转移与否将影响治疗策略时，则可用 PET/CT 进一步检查。PET/CT 不用于检测 1cm 以下病灶，因为这些病灶并不能被 PET/CT 检测到。

对有明显肠梗阻的可切除结肠癌，建议可行手术切除并改道、支架扩张后行 II 期结肠切除术或改道术后再行 II 期结肠切除术。支架扩张仅是为

避免结肠造口暂用于欲行手术治疗的患者。如果肿瘤为局部不可切除或是患者不能耐受手术，推荐先行化疗，因为化疗可把肿瘤转化为可切除。

### 手术治疗

对可切除的非转移性结肠癌，首选的手术方式是结肠切除加区域淋巴结整块清扫<sup>76,77</sup>。结肠切除术的范围取决于肿瘤部位、拟切除的肠段及其动脉供养范围和淋巴引流范围。其他淋巴结，例如在肿瘤供养血管起始部的淋巴结（即：根部淋巴结），以及清扫范围外的可疑转移淋巴结，也应切除或活检。只有完全切除的手术才能认为是根治性的，如果有阳性淋巴结残留将意味着这是一个不全切除手术（R2）<sup>4,78</sup>。

近期对结肠切除术的质量有颇多关注<sup>79</sup>。一项回顾性研究发现在结肠系膜层面手术比肌层平面手术有较好的 OS<sup>80</sup>。最近一项来自日本和德国的报道显示与日本 D3 高位结扎手术方式相比，全系膜切除加血管根部结扎回有更大的系膜切除及淋巴结清扫范围<sup>81</sup>。本研究还未报道其生存分析结果。

腹腔镜下结肠切除术已经被列为治疗结肠癌的一种手术方式。欧洲的一个小规模随机临床试验（巴塞罗那试验）显示腹腔镜下结肠切除术后的患者稍有生存优势，术后恢复明显加快，住院时间缩短<sup>83</sup>。COLOR 试验纳入了 1248 名结肠癌患者随机接受传统开放手术或腹腔镜手术，最近刚刚发表结果显示开放手术组在 3 年 DFS 有 2.0% 的绝对获益，虽然结果没有显著性差异，但限于试验的局限性，腹腔镜手术的非劣效性不能确立<sup>84</sup>。另一项 CLASICC 试验对比了 794 名结肠癌的腹腔镜切除术和开腹手术，发现 3 年总生存率、DFS 和局部复发率均无显著性差异<sup>85</sup>。

另外一项 872 名患者参与的 COST 研究将患者随机分配进行开放和腹腔镜下结肠癌根治术<sup>86,87</sup>，经过中位 7 年的随访，两组的 5 年生存率和复发率相似。另外最近还有一些荟萃分析也得出两种手术方式有相似的远期疗效（结肠癌患者的局部复发率和生存率）<sup>88-91</sup>。

COLOR 试验的亚组分析表明，在腹腔镜经验丰富的医院内，腹腔镜手术后的短期疗效（中转开腹、淋巴结送检数、并发症等）是较好的<sup>92</sup>。有些文献还报道了一些影响这类临床试验的混杂因素<sup>93,94</sup>。

专家组推荐腹腔镜辅助的结肠切除术仅应由对该技术有丰富经验的外科医生进行；必须能进行全腹腔的探查；目前尚不推荐如下情况进行腹腔镜切除术：中低位直肠癌、肿瘤急性肠梗阻或穿孔、明显的局部周围组织器官浸润（即 T4b）。有严重腹腔粘连风险的患者不应采用腹腔镜手术，如果腹腔镜探查过程中发现严重腹腔粘连，应该中转至开腹手术<sup>70,95,96</sup>。

### 可切除结肠癌的辅助化疗

可切除结肠癌的术后辅助化疗已经引起了极大的关注<sup>97</sup>。非转移性结肠癌患者术后辅助治疗的选择应根据分期而定：

- I 期患者不需要任何辅助治疗
- 低危 II 期患者可参加临床试验、不化疗单纯观察或考虑使用卡培他滨或 5-FU/LV 辅助化疗。根据 MOSAIC 试验<sup>98-101</sup>及使用奥沙利铂后可能的远期后遗症，专家组认为 FOLFOX 方案不适合用于无高危因素的 II 期患者辅助治疗。
- 高危 II 期患者，定义为预后较差者，包括：T4（II B、II C 期）、组织学分化差（3/4 级，不包括 MSI-H 者）、脉管浸润、神经浸润、肠梗阻、肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结不足 12 枚。此类患者可考虑 5-FU/LV、卡培他滨、FOLFOX、卡培他滨/奥沙利铂(CapeOx)或 FLOX 方案化疗<sup>22,102</sup>。不行化疗仅进行观察也是一个选择。II 期肠癌辅助治疗决策的影响因素在下面将更详细地讨论。



- 专家组推荐Ⅲ期患者原发灶切除术后进行 6 个月的辅助化疗<sup>103</sup>。方案可选用：奥沙利铂/5-FU/LV 作为标准治疗（mFOLFOX6, 1 级证据）<sup>98-101,104</sup>；奥沙利铂/5-FU 推注/LV（FLOX, 1 级证据）<sup>107</sup>；卡培他滨/奥沙利铂（CapeOX, 1 级证据）<sup>105,106</sup>。对不能使用奥沙利铂的患者可选单药卡培他滨<sup>108</sup>或 5-FU/LV<sup>109-112</sup>。

专家组不推荐除临床试验外使用贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗和伊立替康辅助治疗非转移性结肠癌。小肠和阑尾腺癌的治疗并无 NCCN 指南可循，全身化疗的选择可参考 NCCN 结肠癌指南。腹膜间皮瘤和其他胸膜腔以外的间皮瘤，可以参照 NCCN 胸膜间皮瘤治疗指南进行全身治疗。

### 辅助化疗临床试验的研究终点

结肠癌辅助化疗研究终点（ACCENT）协作组已经在结肠癌辅助化疗临床试验中评估了各种不同终点的适用性。一项荟萃分析综合了 18 个临床试验共 20898 名患者的资料，结果表明 2 或 3 年 DFS 是结肠癌术后以 5-FU 为基础辅助化疗临床试验合适的研究终点<sup>113,114</sup>。该荟萃分析的近期更新结果显示绝大多数的肿瘤复发发生于手术后的前 2 年内，而术后 5 年和 8 年的复发率仅分别<1.5%/年和<0.5%/年<sup>115</sup>。最新的结果表明，由于复发后生存期的延长，2 年或 3 年的 DFS 和 5 年 OS 之间的相关性已经减弱，要评价辅助治疗对 OS 的影响应随访 5 年以上<sup>116</sup>。而来自 ACCENT 协作组的基于 6 个临床试验共 12676 例接受联合方案辅助化疗的数据更新，进一步证实了这一结果<sup>117</sup>。该研究发现Ⅲ期患者 2-年和 3-年 DFS 与 5-年和 6-年 OS 相关联，但在Ⅱ期患者却不成立。对所有患者来说，DFS 和 OS 的相关性在随访 6 年时是最强的，提示在现代的结肠癌辅助化疗临床试验中，至少需要 6 年的随访时间来对 OS 进行合适的评价<sup>117</sup>。

### Ⅱ期结肠癌的辅助化疗

有关Ⅱ期患者是否需行辅助化疗的临床决策，应该让医生和患者进行个体化讨论，包括对肿瘤特征的详细解释、疗效的相关证据以及治疗可能引起的毒副作用，最终让患者作出选择<sup>87,103</sup>。也可考虑观察或参加临床试验。

目前已有多个临床试验和一些基于临床实践的研究探讨了辅助化疗对Ⅱ期结肠癌的影响。在一项综合了 5 个随机临床试验的荟萃分析中，Ⅱ/Ⅲ期结肠癌患者随机分组接受单纯手术或加术后 5-FU/LV 辅助化疗，结果表明辅助化疗的获益绝大多数发生在Ⅲ期患者身上<sup>109,118</sup>。同样地，一项荟萃分析综合了 7 个随机试验，结果提示Ⅲ期结肠癌手术切除后加以 5-FU 为基础的辅助化疗，辅助化疗后 OS 明显获益，而Ⅱ期患者却没有获益<sup>119</sup>。该结果表明在有淋巴结转移的高危患者中，辅助化疗的临床获益更大<sup>119</sup>。这些临床试验的结果也得到了社区临床实践资料的支持。通过分析 SEER 数据库中Ⅱ期结肠癌治疗结果的资料，按照是否接受辅助化疗分组，结果发现 5 年 OS 两组无显著差异（78%对 75%），生存率的 HR 为 0.91（95% CI, 0.77-1.09）<sup>120</sup>。与大多数试验结果相反，QUASAR 试验表明Ⅱ期患者 5-FU/LV 辅助化疗相比于单纯手术有较小但有意义的生存获益（2 年 HR, 0.71; 95% CI, 0.54 -0.92; P = .01）<sup>121</sup>。

最近一项综合了从 1988 年到 2010 年间的 12 项随机对照试验的荟萃分析显示，Ⅱ期结肠癌患者辅助化疗有生存获益<sup>122</sup>。5 年 OS HR 为 0.81（95% CI, 0.71-0.91），5 年 DFS HR 为 0.86（95% CI, 0.75-0.98）。但是这些试验所用的化疗方案不一，并且当时所用的一些方案现在并不推荐。

值得注意的是，最近一项来源于 SEER 医保数据库中包含>24000 例Ⅱ期结肠癌的分析表明，Ⅱ期患者甚至那些具有 1 个以上不良预后因素的Ⅱ期患者并未从辅助化疗中获益，5 年生存率没有改善（HR, 1.03; 95% CI, 0.94-1.13）<sup>123</sup>。尽管该项研究仅限于年龄>65 岁以上患者，而且，研究

时限跨度包含了奥沙利铂使用前的年份<sup>124</sup>，但该结果在为 II 期结肠癌患者做临床决策时，依然具有重要的参考价值。

目前也对奥沙利铂对 II 期结肠癌的影响进行了探讨。MOSAIC 试验后续的亚组分析结果显示，随访 6 年后 II 期患者仍然没有显示出使用 FOLFOX 的 DFS 优势（HR=0.84, 95%CI 0.62-1.14, P=0.258）<sup>125</sup>。亚组分析也显示相比于 5-FU/LV 方案高危 II 期患者（高危因素包括以下至少一项：T4 肿瘤，肿瘤穿孔，肠梗阻，组织学分化差，静脉浸润以及送检淋巴结小于 10 枚）使用 FOLFOX 仍未有 DFS 获益（HR=0.72, 95%CI 0.50-1.02; P=0.063）。另外，对总体 II 期及高危 II 期患者来说，辅助化疗也无 OS 获益。这也与 C-07 试验结果相似，本试验对比了 FLOX 与 5-FU/LV 在 II/III 期患者中的应用。

为 II 期患者制定辅助化疗临床决策时，应进行个体化的医患沟通，医生应充分向患者解释清楚结肠癌疾病的特异性及预后、化疗的有效性、毒性，最终由患者来决定<sup>102, 127</sup>。也可考虑严密观察或是参加临床试验。低危患者 II 期结肠癌预后很好，所以辅助化疗获益也较小。然而现在对高危 II 期的定义并不恰当，许多高危患者并无复发，而一些低危患者却有复发转移<sup>128</sup>。并且目前也无辅助化疗的预测指标，对高危 II 期也无风险因素与辅助化疗方案选择相关性的有关数据。总体来说，NCCN 专家组同意 2004 ASCO 专家组的建议，III 期患者辅助化疗获益可作为 II 期患者辅助化疗的间接证据，尤其时对那些高危 II 期患者<sup>102</sup>。

其他 II/III 期结肠癌辅助化疗的影响因素（MSI、多项基因表达及患者年龄）会有后续讨论。

## 微卫星不稳定性

对于 II 期结肠癌是否需要辅助化疗，在做临床决策时需要考量的另一个重要信息就是微卫星不稳定性（MSI）。有证据表明 MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 是 II 期结肠癌预后良好的一个标志物，也是患者不能从氟尿嘧啶

单药辅助化疗获益的疗效预测指标（可能还有伤害）<sup>129,130</sup>。DNA 错配修复（MMR）基因（例如 MLH1, MSH2, MSH6）突变或修饰（例如甲基化）会导致 MMR 蛋白缺失和微卫星不稳定性（见上述“风险评估”）<sup>112</sup>。

Lynch 综合征患者常发生 MMR 基因 MLH1, MSH2, MSH6 和/或 PMS2 的胚系突变，大约占有结肠癌患者的 2%-4%<sup>9,10,12,13</sup>。而体细胞 MMR 缺失大约会在 19% 的结直肠癌患者中出现<sup>132</sup>，而另外一些研究报道 MLH1 基因启动子的过甲基化与 MMR 基因失活有关，高达 52% 的结肠肿瘤会出现<sup>133</sup>。根据所检测标志物中不稳定性的程度，可将具有微卫星不稳定的肿瘤分为“高度微卫星”（MSI-H）和“低度微卫星不稳定”（MSI-L），而那些不具备该特征的肿瘤归类为“微卫星稳定”（MSS）<sup>134</sup>。具有 MMR 缺失（dMMR）的患者，生物学上与 MSI-H 属于同一类群体。

PETACC-3 研究表明肿瘤标本中 MSI-H 在 II 期结肠癌中比 III 期更常见（分别是 22% 和 12%，p<0.0001）<sup>135</sup>。在另一项大型研究中，IV 期结肠癌中 MSI-H 的比例仅有 3.5%<sup>136</sup>。这些结果提示 MSI-H（dMMR）的肿瘤发生转移的可能性似乎要低一些。事实上，已经有大量证据表明，II 期结肠癌患者中，MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 是预后良好的标志<sup>129,130,137</sup>。

然而，同样在这些试验中，有些结果也发现 MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 可能是 II 期结肠癌患者接受氟尿嘧啶类单药辅助化疗不良预后（可能会受损）的预测指标<sup>129,130</sup>。一项回顾性研究长期随访了 II/III 期结肠癌患者后发现，MSI-L 或 MSS 者 5-FU 辅助化疗有生存获益；然而，MSI-H 者却不能从术后 5-FU 辅助化疗中获益，与单纯手术相比，5 年生存率反而更低<sup>129</sup>。在 Sargent 等综合了几个临床研究数据的一项回顾性荟萃分析中也发现了相似的结果，5-FU 辅助化疗似乎对 II 期 dMMR 结肠癌带来了生存受损，但在 III 期 dMMR 结肠癌则未见生存受损<sup>130</sup>。

然而，与 Sargent 的研究结果相反，最近 QUASAR 研究（半数患者接受了辅助化疗）入组了 1913 位接受辅助化疗的 II 期结肠癌，数据表明尽管 dMMR 是预后预测指标（dMMR 与 pMMR 相比，复发率分别是 11% 对 26%），但却不能预测对化疗的获益或受损<sup>138</sup>。CALGB 9581 和 89803 研究也得出相似的结果<sup>139</sup>。MMR 是 II 期结肠癌的预后指标，但对辅助化疗（伊立替康+静注 5-FU/LV（IFL 方案））却无预测作用。

专家组推荐，拟行氟尿嘧啶类单药辅助化疗的 II 期结肠癌，应考虑行 MMR 检测。具有 MSI-H 肿瘤的 II 期结肠癌患者，3/4 级分化（低分化）不再认为是高危因素。年龄 <50 岁的患者应常规检测 MMR 以排除 Lych 综合征。

### 多基因检测

为了给 II/III 期结肠癌患者治疗方案的制定提供良好的预后和预测信息，现已对多项基因分析进行了研究<sup>128</sup>。

结肠癌 Oncotype DX 基因检测技术(Genomic Health, Inc.)可量化表达 7 个复发风险基因和 5 参考基因，并以此分低、中、高三级复发可能性<sup>140</sup>。QUASAR<sup>141</sup> 临床研究和 (NSABP)C-07<sup>142</sup> 试验表明,复发风险评分是 II 和 III 结肠癌复发、DFS 和 OS 的预后指标，对化疗是否获益无预测作用。低、中和高复发风险组 3 年复发率分别为 12%、18%和 22%<sup>141</sup>。多元分析表明复发评分也与 II 和 III 期肿瘤的 TNM 分期、MMR 状态、分化级别和送检淋巴结数目相关。

ColoPrint(Agendia)基因检测技术可量化的表达 18 个预后相关基因，并以此分为低和高危复发风险组<sup>143</sup>。通过此方法检测了 206 例 I 期至 III 期结肠癌患者，结果显示低和高危复发风险组 5 年复发率分别是 87.6%(95%可 CI,81.5%到 93.7%)和 67.2%(95%CI,55.4%,79.0%)。特别是 II 期患者，高低危组复发率的 HR 是 3.34(P = .017)<sup>143</sup>。一项入组了 320 例 II 期患者的研究进一步验证了这个结果,其中有 227 位评估作为 T3 / MSS 亚组<sup>144</sup>。T3 / MSS 亚组患者低风险和高风险组的 3 年 PFS 分别是 91%(86%-96%)和 73%(63% -83%)(P = .002)<sup>144</sup>。与 Oncotype DX 肠癌基因检测技术相似,ColoPrint 风险评估方法也是独立于其他风险因素,包括 T 分期,穿孔,送检淋巴结数目和肿瘤细胞分化级别。一项前瞻性临床研究进一步验证了其预测 II 期结肠癌患者 3 年复发率的有效性<sup>145</sup>。

ColDx 是基因芯片技术使用 634 探针来分析 II 期结肠癌患者复发风险<sup>146</sup>。一项入组 144 例样本的分析显示，此方法识别复发率和肿瘤相关死亡的 HR 分别是 2.53(95% CI,1.54 -4.15;P< .001)和 2.21(95% CI,1.22-3.97;P = .0084)。

总体来说，尽管这些检测结果可以进一步补充对复发风险的评估。但是专家组对它们的价值有所质疑。并且也没有证据显示多基因检测方法对化疗是获益有预测价值。专家组认为因证据不足，不能多基因检测结果来指导化疗。

### 老年患者的辅助化疗

随着患者年龄的增长，辅助化疗的应用减少<sup>147</sup>。关于老年患者使用化疗的安全性和有效性的问题，比较难给出答案，因为临床试验中对老年人的研究是不足的。关于这些问题的数据曾经被讨论过<sup>148,149</sup>。

人群研究已经发现辅助化疗在老年患者中是可以获益的。回顾性分析了 SEER-医保数据库中 7263 例患者的资料，发现 5-FU/LV 辅助化疗给 65 岁以上患者带来了生存获益 (HR 0.70, P<0.001)<sup>150</sup>。另外一项分析，综合了 2004-2007 年间来自四个数据库的 5489 例 >75 岁以上 III 期结肠癌患者，包括 SEER-医保数据库和 NCCN 数据库，结果表明辅助化疗给该组患者带来了生存获益 (HR 0.60, 95%CI:0.53-0.68)<sup>147</sup>。该研究还分析了奥沙利铂加入辅助化疗能否给该群老年 III 期患者带来获益，结果发现仅仅有很小的、没有统计学显著差异的生存获益。

其他大型辅助化疗临床试验的亚组分析同样也显示，奥沙利铂加入辅助化疗并未给老年患者带来生存获益。NSABP C-07 试验的亚组分析 (n=396) 显示奥沙利铂加入并未给 ≥70 岁的 II/III 期结肠癌老年患者带来生存获益，相反，还有生存下降的趋势 (HR 1.18, 95%CI:0.86-1.62)<sup>126</sup>。相似的，MOSAIC 试验的亚组分析，315 例 70-75 岁 II/III 期结肠癌老年患者，也为从奥沙利铂的辅助化疗中获益 (OS 的 HR 1.10, 95%CI:0.73-1.65)<sup>125</sup>。



总之，5-FU/LV 的生存获益和安全性，在年轻人和老年人是相似的。然而，专家组提醒，对于≥70 岁的 II/III 期结肠癌老年患者，辅助化疗中加入奥沙利铂的生存获益尚未被证实。

### 辅助化疗的时机

最近的一项系统回顾和 meta 分析，荟萃分析了 10 项研究，纳入病例超过 15000 例，重点关注根治术后辅助化疗的时机对疗效的影响<sup>151</sup>。分析的结果表明辅助化疗每延迟 4 周，总生存就降低 14%，提示一旦患者医学上可行，术后辅助化疗应该尽早开始。这些结果与其他类似的研究相一致。然而一些反对者指出这些分析混杂了一些致偏倚因素，比如伴随疾病，这在延迟化疗的患者中发生比率较高<sup>152</sup>。

### 醛氢叶酸短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗，所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m<sup>2</sup> 的左旋亚叶酸等效于 400mg/m<sup>2</sup> 的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。几项研究表明低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发率没有差别<sup>153</sup>。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 500mg/m<sup>2</sup> 与 20mg/m<sup>2</sup> 反应率和生存率一致<sup>154</sup>。同样，Mayo Clinic 和 NCTTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，尽管两组的 5-FU 剂量不同，但亚叶酸剂量 200mg/m<sup>2</sup> 与 20mg/m<sup>2</sup> 的疗效无差异<sup>155</sup>。最后，如果上述方法均不可行，可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受，而且不引起 2 度以上的毒性，5-FU 的剂量可考虑适当上调（10%以内）。

### FOLFOX 与输注 5-FU/LV

欧洲的 MOSAIC 试验比较了 FOLFOX 方案（5-FU 灌注/LV/奥沙利铂）与 5-FU/LV 方案对结肠癌辅助化疗的疗效，共有 2246 例手术根治的 II 期和 III 期结肠癌参与试验。尽管初始的临床试验是采用 FOLFOX4 作为研究方案，但 mFOLFOX6 已经成为近期及目前 NCI（美国国立癌症研究所）所有辅助化疗临床试验的标准对照方案。专家组认为辅助性和姑息性 FOLFOX 方案的选择应首选 mFOLFOX6。MOSAIC 试验分别报道了 3 年<sup>98</sup>、4 年<sup>99</sup>、6 年<sup>100,101</sup> 随访结果。III 期患者的 5 年无病生存率（DFS），5-FU/LV 组为 58.9%，而 FOLFOX 组为 66.4%（P=0.005）。III 期患者 6 年总生存率，FOLFOX 组明显高于 5-FU/LV 组（72.9%比 68.7%，HR=0.80，95%CI 0.65-0.97，P=0.023）<sup>100</sup>。但接受 FOLFOX 化疗的患者其 3 度外周感觉神经毒性发生率为 12.4%，5-FU/LV 组仅为 0.2%。安全性的长期随访结果显示神经毒性大多数能逐渐缓解。然而 4 年后这些患者中仍有 15.4% 未能完全缓解（多数为 1 度），表明这种由奥沙利铂诱发的神经毒性在部分患者中可能是无法完全逆转的<sup>100</sup>。近期一项包括 SEER 医保数据库和 NCCN 预后数据库等 5 个数据库的分析显示 III 期结直肠癌患者应用 5-FU/LV 加用奥沙利铂有更好的生存获益<sup>156</sup>。另一项数据分析显示 III 期结肠癌患者对奥沙利铂有良好的耐受性，甚至那些年龄>75 岁的老年患者耐受性也较好<sup>157</sup>。

MOSAIC 临床研究显示 FOLFOX 方案有显著的 DFS 和 OS 获益。根据这项结果，FOLFOX 方案（推荐 mFOLFOX6）成为了 III 期结肠癌患者术后的标准治疗（1 级证据）。

### FLOX

一项 III 期随机临床试验（NSABP C-07）对比了 FLOX（5-FU 推注/LV/奥沙利铂）与 FULV（5-FU 推注/LV）在延长结肠癌术后 3 年 DFS 的疗效，共有 2407 例 II 期和 III 期结肠癌患者参与试验<sup>107</sup>。FLOX 组和 FULV 组的 4

年 DFS 分别是 73.2% 和 67.0%，经调整年龄和淋巴结数目后算出  $HR=0.81$  (95%CI 0.69-0.94,  $P=0.005$ )，提示相对风险下降 19%<sup>107</sup>。最近更新的结果显示 FLOX 组 DFS 的优势在 7 年随访时仍然存在 ( $P=0.0017$ )<sup>126</sup>。然而比较 2 组并没有发现 OS ( $HR=0.88$ , 95%CI 0.76-1.03,  $P=0.1173$ ) 和结肠癌特殊相关死亡率 ( $HR=0.88$ , 95%CI 0.74-1.05,  $P=0.1428$ ) 的统计学差异。而且，肿瘤复发后奥沙利铂组的生存期明显较短 ( $HR=1.20$ , 95%CI 1.00-1.43,  $P=0.0497$ )<sup>126</sup>。

FLOX 组的 3 度神经毒性、腹泻和脱水比 FULV 组常见<sup>126</sup>。进行交叉比较研究发现，FLOX 方案中发生的 3-4 度腹泻也较 FOLFOX 方案明显增加。比如，MOSAIC 试验中接受 FOLFOX 和 5-FU 灌注/LV 的患者，3-4 度腹泻的发生率分别是 10.8% 和 6.6% ( $P<0.001$ )<sup>98</sup>，而在 NSABP C-07 试验中接受 FLOX 和 5-FU 推注/LV 的患者，3-4 度腹泻的发生率则分别是 38% 和 32% ( $P=0.003$ )<sup>107</sup>。

## 卡培他滨与 CapeOX

卡培他滨单药口服在 III 期结肠癌辅助化疗中的疗效已证明至少与 5-FU 推注/LV (Mayo 方案) 相当，不论 DFS 还是 OS (总生存率) 均相似，HR 分别是 0.87 (95%CI, 0.75-1.00,  $P<0.001$ ) 和 0.84 (95%CI, 0.69-1.01,  $P=0.07$ )<sup>108</sup>。本研究近期报道了其最终结果<sup>158</sup>。中位随访 6.9 年后，所有亚组患者包括年龄>70 岁的老年患者的 DFS 和 OS 均保持了较好的相似度。

卡培他滨联合奥沙利铂 (CapeOX) 作为 III 期结肠癌的辅助化疗方案也得到了评价，结果表明与 5-FU/LV 相比，改善了 3 年 DFS (70.9% 对 66.5%)<sup>105,106</sup>。在 AVANT 试验里发现 CapeOX 与 FOLFOX 疗效相当，但毒性更大<sup>159</sup>。基于这些新数据，目前指南把 CapeOX 列为 III 期结肠癌辅助化疗的 1 类推荐方案。

## 不推荐使用的方案

针对早期结肠癌辅助化疗的其他方案，已经研究过的还包括以 5-FU 为基础的联合伊立替康。癌症与白血病治疗组 B (CALGB) 试验 89803 比较了伊立替康+5-FU/LV (IFL) 与 5-FU/LV (FL) 辅助治疗 III 期结肠癌的疗效<sup>160</sup>。IFL 无论在总生存 ( $P=0.74$ ) 还是无病生存 ( $P=0.84$ ) 方面均无提高，而且，IFL 还带来了更大的毒性，包括严重中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热，以及死亡<sup>160,161</sup>。最近发表的一项 III 期随机临床试验，对比了 IFL 方案与推注 5-FU/LV 在 III 期结肠癌辅助化疗的疗效，也观察到类似的结果<sup>162</sup>。而且，在辅助化疗化疗方面，并无证据表明 FOLFIRI (5-FU 灌注/LV/伊立替康) 优于 5-FU/LV<sup>163,164</sup>。因此，研究数据并不支持在 II 期或 III 期结肠癌的辅助化疗中使用含有伊立替康的方案。

NSABP C-08 试验比较了 II/III 期患者术后接受 6 个月的 mFOLFOX6 或 6 个月的 mFOLFOX6 加 1 年贝伐单抗的效果，结果显示加用贝伐单抗后 3 年 DFS 并无显著提高 ( $HR=0.89$ , 95%CI 0.76-1.04,  $P=0.15$ )<sup>165</sup>。III 期临床试验 AVANT 研究方案与之相似，也是评价贝伐单抗在辅助治疗中的效果，同样也表明贝伐单抗对 II/III 期结肠癌患者辅助治疗无效，甚至有相反的趋势。目前，尚无证据支持贝伐单抗可用于 II/III 期结直肠癌患者术后辅助治疗<sup>159</sup>。

NCCTG 协作组 III 期试验 N0147 评价了西妥昔单抗联合 FOLFOX 在 III 期结肠癌辅助化疗中的作用。对 KRAS 野生型患者，西妥昔单抗并未带来额外的生存获益，反而增加了 3/4 级的不良反应<sup>165</sup>。而亚组分析则提示，对 KRAS 突变型患者，联合西妥昔单抗治疗者其 DFS 反而较单纯 FOLFOX 治疗者更短而且 3/4 级不良反应增加。因此，在结肠癌辅助化疗中，也不应该使用西妥昔单抗。

## 辅助化疗

如 T4 肿瘤浸润周围固定的结构或者肿瘤复发,对这些高度选择的病人应考虑给予放射治疗同期辅助以 5-FU 为基础的化疗。放射野应包括肿瘤床,可通过术前影像资料和/或术中定位。如果有条件,可以这些病人进行术中照射 (IORT) 以作为推量放疗<sup>167</sup>。如果无术中放疗的条件,术后辅助化疗前可考虑对较小范围的局部增加额外的 10-20Gy 的外照射或近距离放疗。对这些患者也可以考虑术前 5-FU 同期放化疗来提高手术切除率。无转移的 T4 肿瘤应常规采用适型放疗; IMRT (调强放疗), 通过计算机成像将放射剂量集中在肿瘤部位, 潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>168</sup>, 仅限用于特别的临床情况, 包括经治的复发疾病的二次放疗。

## 转移性肿瘤的治疗原则

确诊为结直肠癌的患者大约 50%-60% 发生转移<sup>169-171</sup>, 而且其中的 80%-90% 为不可切除肝转移<sup>170,172-175</sup>。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现, 肝脏为最常转移的器官<sup>176</sup>。然而, 大约 20%~34% 的结直肠癌会出现同时性肝转移<sup>175,177</sup>。有证据表明与异时性肝转移相比, 同时性肝转移常意味着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中, 接受结直肠癌肝转移瘤切除的 155 例患者中, 与异时性肝转移相比, 同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累 ( $P=0.008$ ) 和更多的双肝叶转移 ( $P=0.016$ )<sup>178</sup>。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移, 因此, 对这类患者的大多数而言, 肝转移是主要的致死原因<sup>179</sup>。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一患者中肝脏是唯一的转移部位<sup>174</sup>。而且, 很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗, 5 年生存率相当低<sup>170,180</sup>。某些临床病理因素, 例如肝外转移瘤的存在、转移

瘤数目>3 个、转移前的无瘤生存期<12 个月, 与结直肠癌患者的不良预后相关<sup>177,181-185</sup>。

但是, 研究也表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤, 仍然有获得治愈的可能, 因此, 对大多数结直肠癌肝转移患者而言, 治疗的目标应该是根治<sup>170,186</sup>。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的 5 年无瘤生存率接近 20%<sup>182,185</sup>。因此, 结直肠癌肝转移的处理过程中, 如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要<sup>187</sup>, 将在下面详细阐述 (见判定可切除性)。原发瘤未处理的同时性转移病人, 如果未发生急性梗阻, 姑息性切除的适应证相当少, 全身性化疗是首选的初始治疗模式<sup>188</sup>。

转移性结直肠癌患者, 支持切除肝外转移瘤的证据非常有限。最近的一项回顾性研究分析了同期完全切除肝转移瘤和肝外转移瘤的疗效, 发现 5 年生存率低于无肝外转移者, 而且最终所有伴有肝外转移者均出现了肿瘤复发<sup>189,190</sup>。然而, 最近一项纳入 1629 例结直肠癌肝转移的全球分析提示, 171 例患者 (10.4%) 同时接受了肝外和肝脏转移瘤切除, 其中 16% 的患者在随访 26 个月时仍然时无瘤生存<sup>191</sup>。该结果提示, 对经过良好选择的患者 (即那些总的转移瘤数目更少的患者), 同时切除 (肝外和肝脏转移瘤) 可能会带来显著的生存获益。

近来有资料提示对于肝切除术后仅限于肝脏的复发瘤, 二次手术切除仍然可以安全的实施。但是, 回顾性分析显示, 随后的每次有根治意向的手术, 其 5 年生存率是下降的, 而且, 手术时存在肝外病灶是预后不良的独立预测因素<sup>212</sup>。近期一项回顾性研究入组了 43 例接受反复肝转移瘤切除术的患者, 结果显示 5 年 OS 与 PFS 分别为 73% 与 22%<sup>193</sup>。专家组的共识是肝或肺转移瘤的再次手术切除可以在严格筛选的患者中施行<sup>194</sup>。



## 肝脏为导向的治疗方式

尽管可切除肝转移瘤的标准治疗方案是手术切除，仍需要选择仅有肝脏转移或以肝转移为主的部分患者接受肝脏为导向的治疗方法加以补充甚至是替代<sup>195</sup>。但是非根治性的肝脏为导向的治疗方法在结直肠癌肝脏治疗过程中的应用仍倍受争议。

### 肝动脉灌注 (HAI)

在进行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注 (HAI) 治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南 (2B 类证据)。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用 HAI 灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉 5-FU (±LV) 全身化疗的患者其 2 年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组<sup>174,196</sup>。该研究效力不足于检验长期生存结果，但在随访的后期发现 HAI 组有生存更优的趋势 (无统计学显著差异)<sup>174,197</sup>。一些其他试验也显示 HAI 比全身化疗更能缩小肝转移瘤，延长肝病灶进展时间，但无益于生存期<sup>174</sup>。然而，近期一项随机临床研究应用 HAI 灌注荷载伊立替康的药物释放载体珠 (DEBIRI)，结果显示有 OS 获益 (22 vs 15 个月， $P=0.031$ )<sup>198</sup>。应用 HAI 时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题<sup>186</sup>。HAI 治疗的局限性包括潜在的胆道毒性<sup>174</sup>和需要专业技术人员。专家组的建议是 HAI 应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

### 肝脏为导向的放疗

肝脏为导向的放疗方法包括钇 90 微球体动脉放射栓塞术<sup>199-206</sup>以及适型 (立体) 放疗<sup>207</sup>。

最近的一项前瞻性 III 期随机临床试验发现，44 例仅有肝转移的结直肠癌患者在初始治疗失败后接受全身化疗联合放射栓塞，能延长 PFS (2.1 对

4.5 个月， $p=0.03$ )<sup>208</sup>。而该疗法对主要研究终点肝转移瘤进展时间影响更甚 (2.1 对 5.5 个月， $p=0.003$ )。由于证据有限<sup>209</sup>及不同中心的治疗模式不同，在高选择性患者采用的动脉介入治疗如放射栓塞治疗仍是 3 级推荐。

放疗可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例 (3 类推荐) 或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括 3D 适型放疗、立体定位放疗刀和 IMRT (调强放疗)，后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>168,210-213</sup>。

### 肿瘤消融术

对于转移瘤可切除者，尽管手术切除是局部治疗的标准，然而，有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能，这些情况下可以采用消融治疗<sup>214</sup>。一些回顾性研究比较了射频消融 (RFA) 和肝脏局段切除术治疗肝转移瘤的疗效<sup>215-218</sup>，其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是 5 年生存率方面都优于 RFA<sup>215,219</sup>。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于 RFA 的原因到底是由于患者选择的偏倚还是 RFA 的技术局限，或者是两个因素的共同作用，目前尚不清楚<sup>216</sup>。2010 年 ASCO 的一项临床证据综述表明，在结直肠癌肝转移的治疗领域，有关 RFA 的价值研究还不充分，迄今未有随机对照试验结果报道<sup>220</sup>。ASCO 专家组认为目前该领域亟需进行更多的研究。2012 年 Cochrane 数据库分析显示出相似结果<sup>221</sup>。

近期一项临床研究入组了 119 例患者，随机分为系统化疗组及系统化疗+RFA 组，结果显示 OS 并无差异<sup>222</sup>，但是 3 年 RFA 组 PFS 存在获益 (27.6% vs. 10.6%; HR, 0.63; 95% CI, 0.42-0.95;  $P=.025$ )。

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。

## 肿瘤腹膜播散

大约有 17% 的转移性结直肠癌有腹膜播散，2% 的患者腹膜播散是唯一的转移方式。对大多数腹腔/腹膜播散的患者其治疗目标是姑息性的，比如全身化疗，姑息手术或必要时行支架扩张，而不是治愈。相比于没有腹膜播散的患者，存在腹膜播散者往往预后较差<sup>223</sup>。

如果没有腹腔外转移，外科医生会采用细胞减灭术（即腹膜剥离手术）和腹腔热灌注化疗（HIPEC）来治疗腹膜播散<sup>224-228</sup>。目前仅有一项关于此方法的随机对照研究。Verwaal 等<sup>229</sup>入组了 105 例患者，随机接受标准治疗（5-FU/LV 土姑息手术）或激进的细胞减灭术+HIPEC（丝裂霉素 C）；47 例手术患者有 33 例术后接受 5-FU/LV 化疗。标准治疗组和 HIPEC 组的 OS 分别为 12.6 个月和 22.3 个月（ $P = .032$ ）。然而 HIPEC 组的治疗相关并发症高，死亡率高达 8%，多数是肠破裂导致。并且随访结果显示 HIPEC 组也无长期生存获益<sup>230</sup>。特别指出的是，这些患者也没有用奥沙利铂、伊立替康或是分子靶向药。一些专家指出如果应用这些药物两组的生存差异会更小（对照组会有较好的预后）<sup>231</sup>。

一些报道针对 Verwaal 临床研究的结果进行了批评<sup>231</sup>。其中重要的一点是此研究入组了阑尾源性的腹膜播散癌，而这类患者应用细胞减灭术/HIPEC 会有更好的获益<sup>224,227,232</sup>。一项回顾性多中心队列研究报道结肠来源的腹膜播散癌和阑尾来源的腹膜播散癌的 OS 分别是 30 和 77 个月<sup>227</sup>。而在文章发表时，阑尾黏液腺癌引起的腹膜假性粘液瘤尚未达到中位 OS。近期一项回顾性研究入组了阑尾黏液腺癌引起的假性腹膜播散的患者应用细胞减灭术/HIPEC，结果显示 10 年和 15 年的生存率分别是 63% 和 59%，表明该治疗方法可给这群患者带来生存获益<sup>233</sup>。

现在还没有对这种方法进行独立因素分析。事实上，小鼠试验显示高温可能与治疗无关<sup>234</sup>。一项回顾性研究显示高温也不会影响预后<sup>225</sup>。此外，高温治疗也会显著的增加并发症和病死率。2006 年的一项纳入 2 个临床研究的荟萃分析和 12 个其他研究显示并发症的发生率为 23%—44%，死亡率为 0%—12%<sup>228</sup>。然而这些风险随着时间的推移有所下降（有经验的治疗中心的死亡率为 1%—5%<sup>231</sup>）。因此，目前专家组认为细胞减灭术/HIPEC 尚处于研究阶段，仅限于临床试验应用。同时专家组也意识到应该开展进一步的随机对照临床研究来评估这种方法的利弊。

## 判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（即，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘<sup>235-238</sup>。值得注意的是肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性<sup>239</sup>；只有当手术能完全切除所有已知病灶时才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术对生存没有好处<sup>171,235</sup>。

## 可切除性的转化

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

一些严格挑选的病例，当患者对化疗出现显著疗效反应后转移瘤可以从不可切除转化为可切除<sup>219</sup>。

对晚期转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用来尝试将不可切除的转移瘤转化为可切除，因为此时的治疗目的不是要具体的根除微小转移，而是让现存的可见病灶出现适当的体积退缩。应时时牢记在心的重要一点就是，含伊立替康或奥沙利铂的化疗分别会有导致脂肪性肝炎或肝窦损伤的潜在风险<sup>240-244</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的转化性化疗方案，详见下述。

在 Pozzo 等的研究中发现伊立替康联合 5-FU/LV 的新辅助化疗可以使 32.5% 的不可切除肝转移变为可切除<sup>237</sup>。所有这些患者中位随访 19 个月时仍然存活，中位 TTP（疾病进展时间）为 14.3 个月。NCCTG 的一项 II 期临床试验中<sup>172</sup>，42 例不可切除的肝转移，接受平均 6 个月的 FOLFOX4 化疗后 25 例（60%）出现肿瘤缩小，17 例（40%，有效患者的 68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，335 例（23%）能够行一期肝切除，而初始不可切除的 1104 例患者，经主要含奥沙利铂的新辅助化疗后有 138 例（12.5%）被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除<sup>181</sup>。这 138 例患者的 5 年总生存率为 33%。最近，来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明，795 例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者（3.3%，其中 2 例合并肺转移）能行根治性的肝转移瘤切除术<sup>245</sup>，而中位总生存时间达到 42.4 个月。

此外，有两个随机临床试验在一线治疗中比较了 FOLFOXIRI（输注 5-FU/LV，奥沙利铂，伊立替康）和 FOLFIRI<sup>246,247</sup>。两个试验均显示 FOLFOXIRI 组明显提高了转移瘤的 R0 切除率：在 GONO 试验里为 6% 对 15%， $p=0.033$ <sup>246</sup>；而在 HORG 试验里为 4% 对 10%， $p=0.08$ <sup>247</sup>。在 GONO 实验的随访研究中发现，接受 FOLFOXIRI 化疗组患者的 5 年生存率较高（8% 对 15%），中位生存达 23.4 对 16.7 个月（ $p=0.026$ ）<sup>248</sup>。

近来有些有利的文献报道随机临床试验来评估术前 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合抗-EGFR 抑制剂作为转化化疗的疗效<sup>249,250</sup>。例如，II 期试验 CELIM 将患者随机分组接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或 FOLFIRI<sup>249</sup>。回顾性分析显示，两个治疗组联合分析，西妥昔单抗加入化疗后 KRAS 野生型患者的手术切除率从 32% 增加至 60%（ $p<0.0001$ ）。近期一项包括 4 随机对照试验的荟萃分析得出结论，KRS 基因野生型患者化疗中加入西妥昔单抗或帕尼单抗可大幅增加化疗反应率，R0 切除率（从 11% 提高到 18%；RR 1.59； $P = .04$ ），和 PFS，但无 OS 获益<sup>251</sup>。

对那些转移瘤不可切除但又感觉一旦肿瘤体积缩小即可潜在转化为可切除的患者，已经有研究探索了贝伐单抗在这类患者治疗中的作用。现有的数据似乎表明贝伐单抗可以适当地提高以伊立替康为基础化疗方案的治疗反应率<sup>252,253</sup>，因此，当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将那些不可切除病灶转化为可切除时，联合应用贝伐单抗似乎是个适合的选择。另外一方面，一项纳入了 1400 例患者的随机双盲安慰剂对照的临床试验结果显示，与单纯化疗方案 FOLFOX 或 CapeOx 相比，从治疗反应率或肿瘤退缩来看，加入贝伐单抗根本没有带来额外的获益，不论是研究者自己的评价还是来自独立的影像学评估委员会的评价均如此<sup>254</sup>。因此，在以“转化为可切除”为目标的治疗中，关于奥沙利铂为基础的化疗与贝伐单抗的联合应用，似乎不该再有令人关注的争论了。当然，因为事先并不知道是否真的可以达到可切除，因此这种情况下使用贝伐单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

专家组建议，对于初始不可切除的转移性肿瘤，在术前化疗开始后 2 个月要重新评估可切除性，对于那些继续接受术前化疗的患者，也应该每 2 个月重新评估一次手术的可能性<sup>244,255-257</sup>。报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>240</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。



## 可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗

为了尽量消除微转移灶，专家组建议欲行肝或肺转移瘤切除术的晚期结直肠癌患者应接受为期6个月的围手术期化疗。近期报道了一项纳入3个随机对照临床研究的642例结直肠癌肝转移患者的荟萃分析<sup>258</sup>。结果显示化疗组患者有PFS (HR, 0.75; CI, 0.62-0.91;  $P = .003$ )及DFS (HR, 0.71; CI, 0.58-0.88;  $P = .001$ )获益，但无OS (HR, 0.74; CI, 0.53-1.05;  $P = .088$ )获益。

术前与术后化疗方案的选择取决于以下几方面：患者之前用过的方案、反应率及这些方案的有效性/毒性。推荐术前与术后使用相同的方案。如果在新辅助治疗时肿瘤进展，推荐换用其他有效的方案或者观察。

有关化疗的最佳顺序，目前仍然不清楚。初始可切除的患者也许可以先行肝切除术，然后给予术后辅助化疗；另外一种可替代的治疗模式则是应用围手术期化疗（新辅助化疗+术后化疗）<sup>259</sup>。

与术后化疗相比，术前化疗的潜在优点包括：及早治疗微小转移灶；判断肿瘤对化疗的反应（具有预后价值，有助于制定术后治疗计划）；对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而新辅助治疗潜在的缺点包括：化疗诱导的肝损伤；错过了“手术机会的窗口期”（Window of Opportunity），可能因为肿瘤早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难<sup>174,260,262</sup>。而且，最近发表的一个研究表明，结直肠癌肝转移接受术前新辅助化疗后，尽管 CT 显示获得了完全缓解，但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞<sup>261,262</sup>。因此在新辅助化疗的过程中十分关键的就是进行频繁的肿瘤评估，肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通，以便制定合适的治疗决策，以利寻找最佳的手术干预时机<sup>240</sup>。

报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>240-244</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，新辅助化疗的疗程一般限于 2-3 个月，而且，化疗中患者应该得到 MDT 的详细监测。

## 晚期或转移性疾病的化疗

目前，在弥漫转移性结直肠癌的治疗中使用着多种有效的药物，无论是联合治疗还是单药治疗：5-FU/LV，卡培他滨，伊立替康，奥沙利铂，贝伐单抗，西妥昔单抗和帕尼单抗<sup>110, 154, 246, 247, 263-299</sup>。这些药物公认的作用机制各异，包括干扰 DNA 复制和对 VEGF（血管内皮生长因子）和 EGF（表皮生长因子）受体活性的抑制<sup>300-303</sup>。治疗的选择主要取决于治疗目标、既往治疗的类型和时限以及治疗方案构成中各种药物不同的毒副作用谱。尽管在本指南中各种特定的治疗方案被按照是否适合初次治疗、第一次进展后的治疗或第二次进展后的治疗来进行分类，但重要的是要澄清这些治疗指引代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的<sup>279</sup>。举例来说，在初始治疗中使用的奥沙利铂，因为逐渐加重的神经毒性，在治疗 12 周后或更早时候停用，此时方案中继续使用的其他药物仍应视为初始治疗。

治疗开始时即该考虑的原则包括在患者有效、稳定或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。例如，肿瘤第一次进展后的治疗选择的决策部分取决于患者接受的既往治疗情况（也就是将患者暴露于一定范围的细胞毒药物）。而且，在考虑这些方案对具体患者的疗效和安全性时，不但要考虑药物构成，还要考虑药物的剂量、给药计划和途径，以及外科根治的潜在性和患者的身体状况。

对于适合接受高强度治疗的转移性患者（即，对该方案能够良好耐受并，而获得的高治疗反应性可能具有潜在的临床获益），专家组推荐 5 个

化疗方案作为初始治疗的选择: FOLFOX (即 mFOLFOX6)<sup>287,304</sup>, FOLFIRI<sup>110</sup>, CapeOX<sup>266,305,306</sup>, 输注 5-FU/LV 或卡培他滨<sup>110,154,289,299</sup>, 或 FOLFOXIRI<sup>246,247</sup>。

研究晚期结直肠癌治疗方案顺序的临床研究甚少。在靶向药物用于临床之前, 仅有 3 项关于此方面的研究<sup>307-309</sup>。这些研究的结果显示不管是一线治疗就采用高强度方案还是先用缓和的方案再后续应用高强度方案, 患者有相似的预后。

纳入 9 个研究一线治疗的疗效和风险的临床试验的 6286 名晚期结直肠癌患者的一项荟萃分析表明, 体力状态 (PS) =2 或≤1 者与对照组相比疗效相似, 但是 PS=2 者胃肠道毒性风险明显增高<sup>310</sup>。

初始治疗中除了 FOLFOXIRI 仅是 2B 类推荐外, 专家组对其他几个化疗方案 (即 FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI) 并没认为其中哪一个更好。可用于初始治疗的生物制剂包括贝伐单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗。

## 不推荐的方案

专家的共识是 5-FU 灌注方案的毒性看起来较推注方案轻, 而且, 不论与伊立替康还是奥沙利铂联合应用时, 5-FU 推注均是不适宜的。因此, 专家组不再推荐使用 IFL 方案 (伊立替康, 5-FU 推注/LV), 并将其从临床指南中删除, 因为同 BICC-C 试验<sup>252,311</sup> 中的 FOLFIRI 方案和组间试验<sup>312</sup> 中的 FOLFOX 方案相比, 无论在治疗过程中的任何观察点, IFL 方案均增加了死亡率却降低了有效性。5-FU 与伊立替康或奥沙利铂联合应用, 应该采用双周静脉输注<sup>110</sup>, 或者使用卡培他滨<sup>297</sup>。

荷兰的 CAIRO 试验发现在 mCRC 一线治疗中卡培他滨/伊立替康 (CapeIRI) 具有令人鼓舞的疗效<sup>308</sup>。然而, 在美国的 BICC-C 试验中却发现, 与输注 FU/LV/伊立替康 (FOLFIRI) 相比, CapeIRI 的 PFS 更短 (5.8 对 7.6 个月,  $p=0.015$ ), 并认为 CapeIRI 毒性更大, 严重呕吐、腹泻和脱

水的发生率更高<sup>252</sup>。在该试验中, CapeIRI 治疗组被中途终止。EORTC 试验 40015 也比较了 FOLFIRI 和 CapeIRI, 然而在仅入组了 85 例患者后就因为出现 7 例治疗死亡 (其中 5 例出现在 CapeIRI 组) 而提前终止试验<sup>313</sup>。来自欧洲的几项试验评价了 CapeIRI 联合贝伐单抗一线治疗 mCRC 的有效性和安全性。来自西班牙的一个纳入 46 例患者的小型研究证实 CapeIRI/贝伐单抗具有令人鼓舞的结果, 而且耐受性良好<sup>314</sup>。法国进行的一项随机对照试验在 2009 年报道了初步结果, 显示 CapeIRI/贝伐单抗具有易于管理的毒副反应<sup>315</sup>。最后, 一项随机对照 III 期临床试验 HeCOG 比较了 CapeIRI/贝伐单抗和 FOLFIRI/贝伐单抗在 mCRC 一线治疗中的作用, 发现两个方案在有效性方面没有明显差异<sup>316</sup>。尽管报道的两个方案的毒性谱各有不同, 但两个治疗组出现的毒性反应似乎都是合理的。鉴于对卡培他滨/伊立替康联合方案毒性的担心, 该毒性谱在欧洲和美国患者之间可能有所差异, 目前专家组不推荐将 CapeIRI 或 CapeIRI/贝伐单抗用于 mCRC 的一线治疗。

## 醛氢叶酸 (Leucovorin) 短缺

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

## FOLFOX

最近 EORTC 的一项 III 期临床试验 (EORTC 40983) 表明, 可切除肝转移患者围手术期化疗加手术 (术前术后各 6 周期 FOLFOX4 化疗) 与单纯手术相比, 全组患者 3 年无进展生存率绝对值提高 8.1% ( $P=0.041$ ), 实际能切除的患者提高 9.2% ( $P=0.025$ )<sup>317</sup>。术前 FOLFOX 化疗的部分缓解率 (PR) 为 40%, 两组的手术死亡率均<1%。然而两组患者的 OS 无统计学差异, 可能是因为单纯手术组有 77% 的患者接受了二线治疗, 而化疗组比例仅为 59%<sup>318</sup>。

外周感觉神经病变发生率的增加与奥沙利铂的应用有关<sup>319</sup>。OPTIMOX1 试验结果表明,在接受 FOLFOX 作为一线治疗的转移性结直肠癌患者中采用间歇使用奥沙利铂的“打打停停”(Stop and Go)策略可以减少神经毒性却并不影响总生存<sup>320</sup>。作为限制神经毒性发生的一个方法,专家组推荐对奥沙利铂使用的时间和时机进行调整。为避免出现不可接受的神经毒性(例如 3 度以上),强烈建议在使用 FOLFOX 或 CapeOx 化疗 3 个月或更早些时候停止奥沙利铂,继续维持方案中的其他药物直到肿瘤进展。已经出现神经毒性的患者不应再使用奥沙利铂,直至神经毒性接近消失。但如果为了防止神经毒性而暂停使用奥沙利铂,那么在随后的治疗中可以重新启用奥沙利铂。目前尚未有足够证据来支持常规使用 Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性<sup>321-328</sup>。

在 II 期试验 OPTIMOX2 中,患者随机分为两组,一组接受 FOLFOX 诱导化疗 6 次,然后完全停止化疗直至肿瘤恢复到基线大小时再重新使用 FOLFOX;另外一组采用 OPTIMOX1 方案,(6 次之后停用奥沙利铂而继续使用 5-FU/LV 直至肿瘤进展才重新使用奥沙利铂)<sup>329</sup>。结果显示 OPTIMOX1 治疗方法与早期采用无化疗间歇期(CFI)的策略相比,总生存没有显著差异(中位 OS 23.8 对 19.5 个月,  $P=0.42$ )。然而,研究的主要终点,疾病控制时间(DDC)则达到了统计学显著意义的差异,接受维持治疗组为 13.1 个月,CFI 组则为 9.2 月( $p=0.046$ )<sup>329</sup>。

使用 FOLFOX 作为初始治疗时, KRAS 野生型患者可以加用贝伐单抗<sup>254,330</sup>,也可加用西妥昔单抗或帕尼单抗(详见下述讨论:贝伐单抗,西妥昔单抗和帕尼单抗, KRAS 和 BRAF 状态的作用)<sup>275,331</sup>。当与贝伐单抗联合或仅为不含分子靶向药的单纯化疗时,专家组的共识是 FOLFOX 和 CapeOx 可以替换使用。

### CapeOx

卡培他滨和奥沙利铂的联合方案,称之为 CapeOx 或 XELOX,作为转移性结直肠癌一线治疗的一个有效方案,在许多试验中得到研究<sup>266,305,306,332,333</sup>。一项随机对照临床试验在 2034 例患者中比较了 FOLFOX 和 CapeOx 的疗效,结果发现两个方案的 PFS 很接近,分别为 8.5 和 8.5 个月,因此,认为在 mCRC 的一线治疗中, CapeOx 方案的疗效是不劣于 FOLFOX 方案的<sup>266</sup>。近期一项纳入 7 个临床研究 3603 例患者的荟萃分析显示 CapeOx 与 FOLFOX 方案治疗 mCRC 的疗效相当<sup>334</sup>。

外周感觉神经病变发生率的增加与奥沙利铂的应用有关(见 *FOLFOX*)<sup>335</sup>。强烈建议在使用 FOLFOX 或 CapeOX 化疗 3 个月(OPTIMOX1 方法<sup>320</sup>)或如果出现不可接受神经毒性则应更早些时候停止奥沙利铂,继续维持方案中的其他药物直到肿瘤进展。已经出现神经毒性的患者在后续治疗中不应再使用奥沙利铂,直至神经毒性接近消失。但如果为了防止神经毒性而暂停使用奥沙利铂,那么在随后的治疗中可以重新启用奥沙利铂。目前尚未有足够证据来支持常规使用 Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性<sup>321-326</sup>。

关于卡培他滨的毒副反应,专家组提醒注意如下几点:(1)肌酐清除率下降的患者体内会出现药物浓度的累积<sup>336</sup>;(2)手足综合征的发生率高于其他推注或输注 5-FU /LV 的方案<sup>330,336</sup>;以及(3)对同一剂量级别,北美患者可能会比其他国家的患者出现更多的毒副反应<sup>337</sup>。这样的毒副作用谱可能需要调整卡培他滨的剂量<sup>330,336,338</sup>,应对服用卡培他滨的患者施予严密监测,以便在出现某些毒性反应时及时调整剂量,如手足综合征。

使用 CapeOx 作为初始治疗时,可以加用贝伐单抗<sup>254,330</sup>。当与贝伐单抗联合或仅为不含分子靶向药的单纯化疗时,专家组的共识是 FOLFOX 和 CapeOx 可以替换使用。



## FOLFIRI

支持 FOLFOX 和 FOLFIRI 具有可比性疗效的证据来自于一个交叉对比随机临床试验，研究中患者分别接受 FOLFOX 或 FOLFIRI 作为一线治疗，当出现肿瘤进展时分别交叉到另外一个方案继续治疗<sup>304</sup>。这两个方案作为一线治疗时获得了相似的治疗反应率和 PFS。支持该结论的更多证据来自于另外一个 III 期临床试验，比较 FOLFOX4 和 FOLFIRI 对未经治的转移性结直肠癌的疗效和毒性<sup>268</sup>。无论治疗反应率、PFS，还是 OS（总生存期）均未观察到两组间有差异。

伊立替康相关的毒性反应包括早发性和迟发性腹泻，脱水和严重的中性粒细胞减少<sup>339,340</sup>。伊立替康由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1（UGT1A1）来代谢，通过与特定糖基的结合，该酶还可将一些底物如胆红素转化为更易溶的形式。某种基因多态性可导致 UGT1A1 的缺乏，从而引发因未结合胆红素累积而导致的一些疾病，如 I 型和 II 型 Crigler-Najjar 综合征和 Gilbert 综合征。因此，应谨慎使用伊立替康，Gilbert 病患者或血清胆红素升高的患者应予减量。同样地，编码 UGT1A1 基因出现某种基因多态性，也可出现伊立替康活性代谢产物的葡萄糖醛酸化水平降低，从而导致药物累积<sup>340-342</sup>，当然，并不是具有这种基因多态性的所有患者均出现过伊立替康相关的严重毒副反应<sup>342</sup>。已经有 UGT1A1\*28 等位基因的商业检测，该等位基因与基因表达下调相关，从而降低了 UGT1A1 的表达水平<sup>341,343</sup>，因此，在开普拓（伊立替康的商品名）的说明书上加上了使用警告：已知为 UGT1A1\*28 纯合子的患者，应将药物的初始剂量减少<sup>339</sup>。尽管尚未建立相应的临床指南，但已经有报道在接受伊立替康的患者中开展 UGT1A1\*28 等位基因检测的临床实践<sup>342</sup>。而且，若患者出现伊立替康相关毒性，无论 UGT1A1\*28 等位基因检测结果如何，都需要减量，所以不推荐进行检测。

最近发表的一项 IV 期临床试验，FOLFIRI+贝伐单抗一线治疗 209 例 mCRC 患者，结果发现不论有效性和耐受性均与贝伐单抗联合其他含 5-FU 化疗方案相当<sup>344</sup>。因此，使用 FOLFIRI 作为初始治疗时，可以加用贝伐单抗，也可加用西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限 KRAS 野生型）<sup>275, 286, 288, 295, 345</sup>。

## 输注 5-FU/LV 和卡培他滨

如果患者不能耐受强烈的初始治疗，指南建议可以使用输注 5-FU/LV 或卡培他滨，联合或不联合贝伐单抗<sup>110, 283, 284, 294, 297, 330</sup>。经过上述非强烈治疗后如果患者一般状况没有得到改善，应该给予最佳支持治疗。如果患者状况改善，可以选择晚期结直肠癌有效的一线方案进行治疗。卡培他滨相关的毒性详见上述（见 [CapeOx](#)）。

一项荟萃分析综合了两个随机临床试验，可切除转移瘤患者在接受潜在根治性的转移瘤切除术后，随机分组接受术后 5-FU/LV 辅助化疗或单纯观察，结果表明术后化疗组中位 PFS 27.9 个月，而观察组 18.8 个月（HR=1.32; 95%CI 1.00-1.76; p=0.058），而两组间的 OS 没有显著性差异<sup>346</sup>。

## FOLFOXIRI

在指南中 FOLFOXIRI 也被列为转移瘤不可切除患者初始治疗的一种选择（2B）<sup>246,247</sup>。因为有关安全性及有效性的数据还不成熟，专家组不推荐 FOLFOXIRI 与靶向药物联用。

有 2 个随机 III 期临床试验比较了 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI 作为转移性肿瘤的初始治疗方案<sup>246,247</sup>。GONO 临床研究结果显示 FOLFOXIRI 显著提高了 PFS（9.8 vs 6.9 个月，HR= 0.63, P= 0.006）和中位 OS（22.6 vs 16.7 个月，HR=0.70, P=0.032）<sup>246</sup>，而另一试验则发现 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI 两个治疗组间的 OS 没有差异（分别为 21.5 vs 19.5 个月，P=0.337）<sup>247</sup>。两项研究均显示 FOLFOXIRI 组的化疗毒性增加（如神经毒性、中性粒细胞减少症<sup>246</sup>；腹泻、脱发和神经毒性<sup>247</sup>），但化疗毒性相关死亡率并无差异。

GONO 临床研究近期报道了长达 60.6 个月的中位随机结果，仍有 PFS 和 OS 获益<sup>248</sup>。

### 贝伐单抗

贝伐单抗是人源化的单克隆抗体，可以阻断 VEGF（血管内皮生长因子）的生物活性，后者在肿瘤的血管生成过程中发挥了重要作用。有几项 II 期临床试验的荟萃分析结果显示贝伐单抗联合 5-FU/LV 一线治疗转移性结直肠癌能显著改善总生存<sup>253,348,349</sup>。综合了其中几项试验结果的一个分析表明，含 5-FU/LV 的方案联合贝伐单抗后的中位生存期达 17.9 个月，而 5-FU/LV 或 5-FU/LV/伊立替康，不加贝伐单抗，中位生存期仅有 14.6 个月 ( $p=0.008$ )<sup>284</sup>。另外一项应用贝伐单抗联合伊立替康/5-FU 治疗未经治疗患者的研究也支持应将贝伐单抗纳入初始治疗中<sup>253</sup>。在这个关键的注册临床试验中，联合贝伐单抗后使得生存期显著延长：20.3 个月对 15.6 个月 ( $HR=0.66$ ,  $P<0.001$ )。

最近报道了一项“头对头”随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验 NO16966，对比了 CapeOX（卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>/次，每天 2 次，共 14 天）和 FOLFOX 的作用<sup>254</sup>。这个包含 1400 名患者的大型试验中，含奥沙利铂的方案加入贝伐单抗后无进展生存期适当延长了 1.4 个月 ( $HR=0.83$ , 97.5%CI 0.72-0.95,  $P=0.0023$ )，但总生存时间也仅提高 1.4 个月，并未达到统计学意义 ( $HR=0.89$ , 97.5%CI, 0.76-1.03,  $P=0.077$ )<sup>254</sup>。将 NO16966 与其他试验进行交叉比较后有人认为其结果的差异可能是由于 NO16966 试验中化疗中止率和化疗持续时间不同所导致，当然这只不过是个猜测<sup>292</sup>。而且，在这个含 1400 例患者的研究中，加或不加贝伐单抗并没有带来治疗反应率的任何差别（见下），这个结果不会受到早期退组的影响，因为退组多数在治疗见效之后。当进行亚组分析来评价贝伐单抗分别联合 CapeOX 或 FOLFOX 所带来的生存获益时发现，贝伐单抗增加了 CapeOX 而不是 FOLFOX 的 PFS<sup>254</sup>。随机对照 III 期临床试验 HEPATICA 旨在比较卡培他滨联合或不联合贝伐单抗用于肠癌

肝转移患者术后辅助化疗的疗效，目前正在招募患者（clinicaltrials.gov NCT00394992）<sup>350</sup>。

多项荟萃分析已证实贝伐单抗一线用于 mCRC 有临床获益<sup>351-353</sup>。近期一项纳入 6 个随机对照临床研究（3060 例患者）的荟萃分析显示贝伐单抗一线用于 mCRC 有 PFS ( $HR$ , 0.72; 95% CI, 0.66-0.78;  $P<.00001$ ) 及 OS ( $HR$ , 0.84; 95% CI, 0.77-0.91;  $P<.00001$ ) 获益<sup>354</sup>。然而，亚组分析显示这些获益仅限于与伊立替康连用的患者。近期 SEER 医保数据库分析显示 2002 年至 2007 年间应用贝伐单抗治疗给 IV 期 CRC 患者带来了一定的 OS 获益 ( $HR$ , 0.85; 95% CI, 0.78-0.93)<sup>355</sup>。贝伐单抗与奥沙利铂联用时获益并不明显，然而与伊立替康联用却有明显获益<sup>356</sup>。总体来说，一线治疗中应用贝伐单抗有较好的生存获益。

关于贝伐单抗联合化疗用于可切除转移瘤的围手术期治疗，目前尚无直接研究的数据。鉴于最近发表的贝伐单抗用于 II/III 期结肠癌辅助化疗并未看到疗效的事实<sup>159,165</sup>，让人重新思考贝伐单抗在可切除转移瘤的辅助化疗的价值问题。专家组不推荐 IV 期疾病转移瘤切除术后的辅助化疗中使用贝伐单抗，除非在术前新辅助化疗中已经证实对贝伐单抗有治疗反应。

接受贝伐单抗治疗的年龄 >65 岁的老年患者，中风和其他动脉血管事件的发生率会增加。胃肠穿孔相对罕见，但却是贝伐单抗治疗结直肠癌的严重的毒副反应<sup>330,357</sup>。既往广泛的腹部手术，例如腹膜剥除术，可能诱发患者胃肠道穿孔。一个小型卵巢癌研究的患者使用贝伐单抗后胃肠道穿孔发生率过高<sup>358</sup>；这个表明腹膜细胞减灭术可能是使用贝伐单抗者胃肠道穿孔的危险因素，而未切除的原发肿瘤本身则不会增加穿孔风险。最近发表的一项 meta 分析，综合了多项随机对照试验结果，发现与单纯化疗相比，贝伐单抗的联合应用与更高的治疗相关死亡率有关 ( $RR=1.33$ , 95% CI, 1.02-1.73;  $p=0.04$ )；其中，出血 (23.5%)，中性粒细胞减少 (12.2%) 和

胃肠道穿孔（7.1%）是最常见的致死原因<sup>359</sup>。另一方面，联合贝伐单抗与单纯化疗相比，静脉性血管栓塞的发生率并未见增加<sup>360</sup>。

贝伐单抗的使用也可能会妨碍伤口愈合<sup>330,347,357</sup>。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示，化疗单独或联合贝伐单抗初始治疗转移性结直肠癌，与单独化疗组相比，联合贝伐单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加（13%对 3.4%， $P=0.28$ ）<sup>357</sup>。但是，若化疗联合贝伐单抗或单独化疗是在手术之前进行，使用贝伐单抗与手术间隔 6 周，手术伤口愈合并发症在两组均很低（1.3%对 0.5%， $P=0.63$ ）。相似的结果来自一个单中心非随机的 II 期临床试验<sup>361</sup>，潜在可切除肝转移患者接受贝伐单抗+CapeOX 化疗，在术前 5 周停用贝伐单抗（即第 6 周期的化疗不使用贝伐单抗），并不增加出血和伤口并发症的发生率。另外一项回顾性研究表明结直肠癌肝转移患者术前化疗（含奥沙利铂或伊立替康），于术前 8 周以上或 8 周以下停用贝伐单抗对出血、伤口和肝脏并发症无明显影响<sup>362</sup>。因此，专家组推荐最后一次的贝伐单抗治疗与择期手术的间歇期，至少应在 6 周以上（相当于该药物的 2 个半衰期<sup>347</sup>）。

临床前研究提示抗 VEGF 治疗停止后可能出现复发加速，复发后的肿瘤更加具有侵袭性，从而导致死亡率增加。在最近发表的一线回顾性 meta 分析，综合分析了 5 项安慰剂对照的随机 III 期临床试验，一共有病例 4205 例，涉及转移性结直肠癌、乳腺癌、肾癌和胰腺癌，结果发现停止贝伐单抗治疗后，与停止安慰剂治疗相比，至疾病进展时间（TTP）和死亡率均未发现有差异<sup>363</sup>。尽管该项 meta 分析备受批评<sup>364,365</sup>，但其结果得到了最近发表的 NSABP C-08 研究结果的支持<sup>165</sup>。该研究纳入了 II/III 期结肠癌患者，结果发现无论在复发率、死亡率或复发后 2 年死亡率，接受含贝伐单抗治疗组和对照组均未发现有显著差异。这些结果提示关于贝伐单抗的应用，并不存在“反跳效应”。

2 项随机 III 期临床试验的结果表明一种以上的生物靶向制剂联合应用并没提高疗效，反而增加了治疗毒性<sup>366,367</sup>。PACCE 试验发现在以奥沙利

铂或伊立替康为基础化疗+贝伐单抗的治疗组合中加入帕尼单抗，不论 KRAS 野生型还是突变性，均明显缩短 PFS，显著增加治疗毒性<sup>366</sup>。CAIRO2 试验也得到了类似的结果，该试验是在含有卡培他滨、奥沙利铂和贝伐单抗的治疗组合中加入西妥昔单抗<sup>367</sup>。因此，专家组强烈反对抗 EGFR 和抗 VEGF 生物靶向制剂的联合应用。根据 PACCE 试验和 CAIRO-2 试验的结果，专家组强烈反对同时应用贝伐单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗。

### 西妥昔单抗和帕尼单抗

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体，可以抑制下游的信号通路传导。帕尼单抗是纯人源化的，而西妥昔单抗则是人鼠嵌合抗体<sup>368,369</sup>。最近，有研究将西妥昔单抗和帕尼单抗联合 FOLFIRI<sup>286,295</sup> 和 FOLFOX<sup>275,331</sup> 作为转移性结直肠癌的初始治疗。近期一项纳入 14 个随机对照临床研究的荟萃分析显示 KRAS 基因野生型的转移性结直肠癌患者应用 EGFR 抑制剂有效<sup>370</sup>。

已有大量文献报道肿瘤 KRAS 基因的第 12 号和 13 号密码子突变后对 EGFR 抑制剂（如西妥昔单抗、帕尼单抗）治疗均不敏感<sup>263,295,331,371-376</sup>（更多细节详见下述的 **KRAS 和 BRAF 基因状态的作用**）。因此专家组强烈推荐所有转移性结直肠癌患者（原发灶或转移灶组织均可）均应进行 KRAS 基因型检测。若已知密码子 12 和 13 有突变，则无论单药或联合均不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗，因为不仅无效，还增加副反应，浪费金钱。在整个 NCCN 指南中都强调凡涉及西妥昔单抗或帕尼单抗治疗时均应仅限于 KRAS 基因野生型。对于 KRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 分型，但是这项检测目前属于选做项目，而并非在使用抗 EGFR 靶向药物前的必备参考指标（参见 KRAS 和 BRAF 基因检测）。

不论西妥昔单抗还是帕尼单抗的注射给药过程均有可能发生严重的输液反应，包括过敏反应，发生率分别是 3%和 1%<sup>368,369</sup>。病例报道和小型临床试验显示，使用西妥昔单抗严重过敏的患者使用帕尼单抗似乎更加可



行<sup>377-379</sup>。皮肤毒性是这些药物的常见并发症，而不应将其视为输液反应的一部分。两种药物的皮肤反应及其严重程度十分相似。而且，有资料表明接受这些药物治疗的患者，皮疹的出现及其严重程度预示着更好的化疗反应和生存率<sup>295,375,380-383</sup>。近期 NCCN 特别委员会将着手考虑如何控制抗 EGFR 抑制剂相关的皮肤及其他毒性<sup>384</sup>。静脉血栓也是西妥昔单抗和帕尼单抗的另一种毒副反应<sup>385</sup>。

根据 PACCE 和 CAIRO-2 的结果，专家组强烈反对同时应用贝伐单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗<sup>366,367</sup>。（见上述贝伐单抗相关的讨论）。近期一项荟萃分析对 EGFR 抑制剂与多种化疗方案联合应用进行了评估<sup>386</sup>。由于缺乏头对头比较及两种药与化疗药物可能有不同的交叉反应，因此专家组逐一分析后不建议西妥昔单抗与帕尼单抗交替使用。

### 西妥昔单抗联合 FOLFIRI

CRYSTAL 试验研究了西妥昔单抗作为转移性肿瘤初始治疗的作用，患者随机接受 FOLFIRI±西妥昔单抗<sup>295</sup>。回顾性分析已知 KRAS 基因性质的亚组患者后得出结论为：KRAS 野生型患者在加用西妥昔单抗治疗后 PFS 得到了显著改善（9.9 对 8.7 个月，HR=0.68；95%CI 0.50-0.94；P=0.02）<sup>295</sup>。最近发表的 CRYSTAL 试验最终分析证实了 KRAS 野生型患者使用西妥昔单抗后 PFS 的延长具有显著的统计学差异<sup>387</sup>。这项近期的研究还包括了回顾性分析了 KRAS 野生型患者的总生存（OS），发现西妥昔单抗可以明显延长 OS（23.5 对 20.0 个月，p=0.0093）。

### 帕尼单抗联合 FOLFIRI

基于从二线治疗结果的推测，FOLFIRI 联合帕尼单抗已被列为转移性结直肠癌的一项治疗方案<sup>288,388-390</sup>。

### 西妥昔单抗联合 FOLFOX

目前已有三项临床试验对 FOLFOX 联合西妥昔单抗一线治疗转移性结直肠癌进行了评估。回顾性 II 期 OPUS 临床试验已知 KRAS 状态的亚组患者进行了评估，发现与 FOLFOX 组相比较，FOLFOX+西妥昔单抗组提高了 KRAS 野生型患者的治疗客观反应率（61% 对 37%，OR=2.54；P=0.011），而 PFS 轻度延长了 15 天（7.7 对 7.2 月；HR=0.57；95%CI 0.358-0.907；P=0.0163）<sup>331</sup>。尽管此研究最近更新的数据再一次证实了上述结论，但中位总生存无明显改善（西妥昔单抗组 22.8 个月比单纯化疗组 18.5 个月，HR=0.855，P=0.39）<sup>391</sup>。

此外，最近 MRC 的 COIN 试验也发现，西妥昔单抗联合 FOLFOX 或 CapeOX 一线治疗 KRAS 野生型 mCRC，与单纯化疗相比，联合西妥昔单抗并未带来 OS（17.0 对 17.9 个月，p=0.67）或 PFS（两组均为 8.6 个月，p=0.60）获益<sup>392</sup>。然而对 COIN 试验的结果进一步分析，会发现西妥昔单抗联合 FOLFOX 而不是 CapeOx 方案也许会有生存获益<sup>392</sup>。与之相似，COIN 与 OPUS 研究的荟萃分析显示 KRAS 基因野生型患者西妥昔单抗联合 FOLFOX 方案有反应率和 PFS 获益，但无 OS 获益<sup>393</sup>。

值得注意的是，近期更多的临床试验评价了西妥昔单抗联合含奥沙利铂的化疗一线治疗 KRAS 野生型 mCRC，结果发现并未带来任何的额外获益。在 NORDIC 结直肠癌生物调节协作组申办的随机对照 III 期试验 NORDIC VII 中发现，西妥昔单抗加入 NORDIC FLOX 方案并未带来 PFS 或 OS 的获益<sup>394</sup>。

总体来看，COIN 试验结果阴性，仅在 FOLFOX 亚组发现有微小获益；NORDIC 临床试验结果也是阴性；仅 OPUS 试验的结果是阳性。正是因为该研究中未发现西妥昔单抗带来了生存获益，而且，增加了 3 度的毒性反应，专家组将 FOLFOX+西妥昔单抗的方案从 mCRC 一线治疗的推荐中删除。

## 帕尼单抗联合 FOLFOX

转移性结直肠癌一线使用帕尼单抗联合 FOLFOX<sup>275,395</sup> 或 FOLFIRI<sup>286</sup> 的方案也进行了研究。最近一项大型开放性随机对照 PRIME 研究比较了 FOLFOX 加或不加帕尼单抗治疗晚期 KRAS 野生型结直肠癌的效果。结果显示 PFS 显著延长 (HR=0.80, 95%CI 0.66-0.95, P=0.009), 尽管两组 OS 没有统计学差异<sup>395</sup>。因此, FOLFOX+帕尼单抗仍然是 mCRC 一线治疗的一个治疗选择。值得注意的重要一点是, 在 PRIME 试验中也观察到联合帕尼单抗对 KRAS 突变型患者的 PFS 有损伤的作用<sup>395</sup>。

## KRAS 和 BRAF 基因状态的作用

结直肠癌 EGFR 的表达率高达 19%<sup>396</sup>。结直肠癌肿瘤细胞的 EGFR 检测无论是对西妥昔单抗还是帕尼单抗均无疗效预测价值。来自 BOND 试验的数据表明肿瘤细胞 EGFR 的免疫组化染色强度与对西妥昔单抗的治疗反应率之间并没有相关性<sup>269</sup>。关于帕尼单抗, 情况也相似<sup>397</sup>。因此, 并不推荐常规检测 EGFR, 也不能依据 EGFR 检测结果来推荐或排除西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗。

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体, 可以抑制下游的信号通路传导, 但通过免疫组化测定的 EGFR 状态并不能预测这些单抗的疗效<sup>269,398</sup>。仅约有 10%至 20%的结直肠癌患者应用西妥昔单抗和帕尼单抗有效<sup>269,296,398</sup>。RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 信号传导通路的下游, 该通路上其他成分的突变, 已经成为研究的热点, 以期寻找到上述治疗的疗效预测标志物。

大约 40%的结直肠癌伴有编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变<sup>135,263</sup>。有大量文献表明 KRAS 基因突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效<sup>263,295,331,371-376,399</sup>, 因此 FDA 对西妥昔单抗和帕尼单抗的产品说明书里特别指明, 这类药品不推荐用于 KRA 突变型的结直

肠癌<sup>368,369</sup>。迄今为止, 有关 KRAS 基因的预后预测价值, 研究结果不尽相同, 因此, 推荐 KRAS 检测的理由不是预测预后。

最近 de Roock 研究发现 KRAS 基因 13 密码子 (G13D) 突变也许不能绝对预测对治疗无效<sup>400</sup>。最近的一项回顾性分析也证实了类似的发现<sup>401</sup>。当然, 正如文章中讨论的一样, 这些发现目前还仅仅停留在假说的阶段, 仍然需要前瞻性研究来判断 KRAS 基因 13 密码子突变者是否真的仍然可以从抗 EGFR 治疗中获益。目前, 具有 KRAS 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴, 专家组并不推荐用于常规临床实践。

所以专家组强烈推荐所有在诊断时为 IV 期的转移性患者都应行肿瘤组织的基因测序 (原发肿瘤或转移病灶)。此时推荐检测 KRAS 基因状态并不是要指导一线治疗的方案选择, 而是为后续治疗方案的选择做计划, 所以这项检测并无时间限制, 患者和医生应该讨论 KRAS 基因突变的意义, 如果有突变, 也应该同时提供其他治疗的选择。应该注意的是因为抗 EGFR 治疗在 I / II / III 期结肠癌的治疗中并无作用, 因此不推荐在这些早期患者进行 KRAS 测定。KRAS 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件, 故 KRAS 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性<sup>402-404</sup>。正因如此, KRAS 基因型测序既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下, 不推荐为了单独行 KRAS 基因检测而重取新鲜组织活检。专家推荐 KRAS 基因检测仅限于在经临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证, 有能力进行复杂的临床检验 (分子病理学) 的实验室进行<sup>405</sup>。没有特定的检测方法推荐<sup>406</sup>。

尽管 KRAS 基因某种突变意味着对 EGFR 抑制剂无效, 但很多具有 KRAS 野生型基因状态的患者依然对 EGFR 抑制剂无效。因此, 很多研究探索了位于 KRAS 基因下游的很多因素, 期望能找到更多标志物来预测对西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约 5%-9%的结直肠癌会出现 BRAF 基因的特异性突变 (V600E)<sup>345,407</sup>。实际上, BRAF 突变仅局限于那些不发生 KRAS 基因外显子 2 突变的患者中<sup>392,407</sup>。在 EGFR 信号传导通路上, 尽管未突变的 BRAF 基因其蛋白产物的激活发生在已激活的 KRAS 蛋白的下

游,但相信已突变的 **BRAF** 基因其蛋白产物会持续性活化<sup>408-410</sup>,由此推定,西妥昔单抗或帕尼单抗产生的抑制效应会被绕过。

**BRAF** 基因的预测作用并未明了。来源于非计划亚组分析的有限数据提示 **V600E BRAF** 突变的患者,无论采用何种治疗,预后均很差,但尽管如此,**V600E** 突变者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益<sup>387,411</sup>。另一方面,英国 MRC 的 COIN 试验发现 **BRAF** 基因突变型患者一线治疗时采用 CapeOx/FOLFOX+西妥昔单抗不仅没效甚至有害<sup>392</sup>。总之,专家组认为目前根据 **BRAF V600E** 突变情况来指导抗 **EGFR** 药物在一线治疗的应用证据尚不充分。

有些回顾性的证据表明 **BRAF** 突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗 **EGFR** 治疗耐药的另外一个标志物<sup>412-414</sup>,一项回顾性研究分析了 773 例对化疗耐药的结直肠癌原发肿瘤组织的 **BRAF** 基因状态,发现 **BRAF** 突变者对治疗的客观反应率(2/24,8.3%)显著低于野生型者(124/326;38.0%, $p=0.0012$ )<sup>415</sup>。此外,最近报道的多中心随机对照 PICCOLO 临床试验也得出相似的结果,接受帕尼单抗联合伊立替康作为非一线化疗,**BRAF** 基因突变型存在化疗耐药<sup>389</sup>。

尽管 **BRAF** 基因的预测作用并未知晓,但是其确实是非常有效的预后指标<sup>135,387,392,416-418</sup>。最近公布的一项前瞻性研究,分析了 PETACC-3 试验中入组的 II/III 结肠癌患者的组织标本,发现对那些具有 MSI-L 或 MSS 的患者,**BRAF** 突变是总生存的预后预测因子(HR 2.2;95%CI: 1.4-3.4;  $P=0.0003$ )<sup>135</sup>。而且,CRYSTAL 试验的数据更新分析显示 **BRAF** 突变型 mCRC 预后要比野生型患者更差<sup>387</sup>。另外,AGITG MAX 试验发现 **BRAF** 突变还可以预测 OS,HR 为 0.49 (CI, 0.33-0.73,  $P=0.001$ )<sup>416</sup>。COIN 试验中 **BRAF** 基因突变型患者的 OS 是 8.8 个月,而 **KRAS** 突变型和野生型患者 OS 分别为 14.4 个月和 20.1 个月<sup>392</sup>。

专家组推荐对 **KRAS** 基因野生型的 IV 期患者进行 **BRAF** 基因检测(原发灶转移灶均可<sup>419</sup>)。**BRAF V600E** 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。像 **KRAS** 基因检测一样,**BRAF** 基因检测只应在经过临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证,有能力进行复杂的病理学实验室进行。

## 进展后的治疗

转移性疾病进展后的治疗决策取决于既往的治疗。对曾经使用标准化疗方案后进展的患者,专家组不推荐单药或联合使用卡培他滨、丝裂霉素、 $\alpha$  干扰素、紫杉烷类、氨甲喋呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、埃罗替尼或吉西他滨作为救援治疗。尚无证据表明这些药物对该类患者有效。而且,在一项 II 期临床试验中发现对 5-FU 耐药的患者使用卡培他滨治疗无效<sup>420</sup>。

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

- 初始治疗以 FOLFOX 或 CapeOX 为基础的,使用 FOLFIRI/伊立替康 ± 西妥昔单抗/帕尼单抗(仅限于 **KRAS** 野生型)/贝伐单抗/阿柏西普 初始治疗是以 FOLFIRI 为基础的,推荐方案如下: FOLFOX 或 CapeOX<sup>339</sup> ± 贝伐单抗,西妥昔单抗/帕尼单抗 + 伊立替康,西妥昔单抗或帕尼单抗单药(不适宜与伊立替康联合者)。
- 初始治疗采用 5-FU/LV 或希罗达不加奥沙利铂、伊立替康者,进展后使用 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、伊立替康单药、或伊立替康 + 奥沙利铂(IROX)。这些方案也可以在联合贝伐单抗或阿柏西普。
- 初始治疗为 FOLFOXIRI 者,推荐使用伊立替康 + 西妥昔单抗/帕尼单抗、或西妥昔单抗或帕尼替尼单药(仅 **KRAS** 基因野生型)。

一项随机临床试验比较了 FOLFIRI 和 FOLFOX6 作为一线治疗的疗效,并评价在第一次进展后交叉到其中另外一个治疗方案的序贯治疗的效果,结果表明无论从 PFS 还是 OS 来看,并没有一种治疗顺序具有显著的优越性<sup>304</sup>。综合了最近 7 项有关晚期结直肠癌的 III 期临床试验结果的一个联合分析表明,使用过所有三个细胞毒药(即 5-FU/LV、奥沙利铂和伊立替康)比率的增加与中位生存期的增加存在相关性<sup>422</sup>。而且,发现使用这三个药



的顺序与总生存期并没有关联。肿瘤第一次进展后，与最佳支持治疗<sup>270</sup>或 5-FU 灌注/LV<sup>423</sup>相比，伊立替康单药治疗可以显著提高总生存期。在 Rougier 等的研究中<sup>423</sup>，使用伊立替康的中位总生存是 4.2 个月，而使用 5-FU 的是 2.9 个月（ $P=0.030$ ），而 Cunningham 等<sup>270</sup>报道使用伊立替康的 1 年生存率为 36.2%，支持治疗的 1 年生存率则为 13.8%（ $P=0.001$ ）。而且，在组间试验 N9841 中应用 FOLFOX 或伊立替康单药治疗第一次进展后的转移性结直肠癌，并未观察到总生存有显著的差异<sup>424</sup>。

### 贝伐单抗在非一线治疗中的作用

TML 临床试验入组的晚期结直肠癌患者在一线含贝伐单抗方案治疗进展后二线换用其他方案±贝伐单抗<sup>425</sup>。结果显示贝伐单抗跨线治疗有 OS 获益（11.2 months vs. 9.8 months; HR, 0.81; 95% CI, 0.69–0.94;  $P=.0062$ ）。

美国癌症电子医疗病例系统收录了 573 例应用贝伐单抗跨线治疗的患者<sup>426</sup>。结果显示应用贝伐单抗进展后再继续应用有总体 OS (HR, 0.76; 95% CI, 0.61–0.95) 和进展后 OSHR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.93) 获益。

总体来说，目前数据（包括 VELOUR 临床研究，下面会有讨论）显示抗 VEGF 靶向治疗药继续应用于二线治疗可带来微小但有统计学意义的 OS 获益。因此专家组把贝伐单抗继续用于二线治疗写入了 2013 版结直肠癌 NCCN 指南。贝伐单抗可与除 EGFR 抑制剂及阿柏西普以外的任何方案联合。尽管有关贝伐单抗与单药伊立替康联合的数据不足，专家组认为这也是一个可行的方案，尤其是 5-FU 或希罗达治疗失败的患者。

如果之前的治疗没有使用贝伐单抗，疾病进展后可以考虑在后续的治疗中使用贝伐单抗<sup>277</sup>。由 ECOG（东部肿瘤协作组）完成的 E3200 试验结果表明贝伐单抗加入二线 FOLFOX4 后能使曾经一线治疗进展但未用过贝伐单抗的晚期结直肠癌患者生存情况得到改善<sup>277</sup>。接受 FOLFOX+贝伐单抗治疗的中位生存期达到 12.9 个月，而单用 FOLFOX 治疗则为 10.8 个月

（ $P=0.0011$ ）<sup>277</sup>。因为疗效劣于 FOLFOX 或 FOLFOX 加贝伐单抗，不推荐单药使用贝伐单抗<sup>277</sup>。

### 西妥昔单抗和帕尼单抗在非一线治疗中的作用

KRAS 基因野生型患者如果进展前的治疗中不含 EGFR 抑制剂，那么推荐进展后的治疗包括：西妥昔单抗+伊立替康（2B），西妥昔单抗或帕尼单抗+FOLFIRI，或西妥昔单抗或帕尼单抗单药<sup>373</sup>。如果进展前的方案含有 EGFR 抑制剂，那么后续的治疗就不建议继续应用 EGFR 抑制剂。尽管尚未有西妥昔单抗和帕尼单抗疗效的“头对头”比较的资料，但当这两个药物作为单药治疗时，观察到的治疗反应率很相似。没有证据支持在西妥昔单抗或帕尼单抗其中一个治疗失败后再使用另外一个治疗，因此专家组也反对这种用法。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。

帕尼单抗在转移性结直肠癌治疗中的应用研究则一直是作为单药使用，用于奥沙利铂和伊立替康经治后进展的患者<sup>296</sup>。一项回顾性分析发现 KRAS 基因野生型的患者从西妥昔单抗治疗的获益较最佳支持治疗显著增加<sup>263</sup>。PFS 为 12.3 周 vs 7.3 周，帕尼单抗占优。帕尼单抗对 KRAS 基因野生型和突变型的化疗反应率分别为 17% 和 0%<sup>263</sup>。

对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进行研究。一项大型研究入组了 KRAS 野生型的转移性结直肠癌患者，比较二线单用 FOLFIRI 和加用帕尼单抗的区别。结果显示加用了帕尼单抗后中位 PFS 有所延长（5.9 对 2.9 个月，HR=0.73，95%CI 0.59-0.90， $P=0.004$ ），但 2 组 OS 未达统计学差异<sup>288</sup>。181 临床研究的最终结果也证实了此结论<sup>390</sup>。STEPP 临床研究的次要分析显示二线治疗中帕尼单抗联合伊立替康方案的毒性反应可耐受<sup>388</sup>。PICCOLO 临床研究对帕尼单抗/伊立替康方案的安全性和有效性进行了评估，在 KRAS 基因野生型患者并未发现 OS 获益<sup>389</sup>。

西妥昔单抗单药<sup>269,373,381,398</sup>或与伊立替康联合<sup>269,427</sup>用于转移性结直肠癌在不含西妥昔单抗或帕尼单抗的初始治疗进展之后的治疗。一项大型 III

期临床试验比较了西妥昔单抗单药或与伊立替康联合二线治疗经含伊立替康方案初治后进展的结直肠癌的疗效，尽管总生存没有改善，但与伊立替康单药相比，西妥昔单抗+伊立替康具有更高的反应率和更好的中位 PFS<sup>428</sup>。值得注意的是，该试验中并没有检测 KRAS 基因状态，而且治疗毒性在含西妥昔单抗组更高（皮疹、腹泻、电解质紊乱）<sup>428</sup>。

在一项回顾性分析中患者接受西妥昔单抗单药的二线治疗<sup>381</sup>，亚组分析显示 KRAS 基因野生型亚组患者从西妥昔单抗的获益较最佳支持治疗显著增加<sup>373</sup>，中位 PFS 为 3.7 对 1.9 个月（HR=0.40; 95%CI, 0.30-0.54; P<0.001），中位 OS 为 9.5 对 4.8 个月（HR=0.55; 95%CI, 0.41-0.74; P<0.001）<sup>373</sup>。

#### 阿柏西普(Ziv-Aflibercept)

阿柏西普是一个有人 VEGF 受体 1、2 及人 IgG1de Fc 位点的重组蛋白<sup>429</sup>。作用机制是作为一种 VEGF 的捕捉剂，来阻止 VEGF 受体激活继而抑制血管生成。VELOUR 临床试验对阿柏西普二线用于奥沙利铂治疗失败的转移性结直肠癌进行了研究。结果显示阿柏西普组有较小的 OS 获益(13.5 个月和 12.1 个月 FOLFIRI/阿柏西普组, 13.5 个月 VS FOLFIRI/安慰剂组, 12.1 个月; HR,0.82; 95%CI,0.71- 0.94;P =0.003)<sup>298</sup>。

阿柏西普仅在联合 FOLFIRI 方案治疗之前未用过 FOLFIRI 方案的患者才有效。目前无数据显示 FOLFIRI/贝伐单抗治疗进展后应用 FOLFIRI/阿柏西普治疗有效，反之亦然。也无数据显示阿柏西普单药有效。因此专家组建议阿柏西普仅在联合 FOLFIRI 或伊立替康仅用于二线治疗之前未用过伊立替康的进展性结直肠癌。

VELOUR 临床试验中阿柏西普与安慰剂组的停药率分别为 26.6%比 12.1%。最常见的导致停药的毒性反应有体乏/无力、感染、腹泻、高血压及静脉血栓。

#### 瑞格非尼(Regorafenib)

瑞格非尼是一个多途径影响肿瘤生长和血管生成的多靶点（包括 VEGF 受体、FGF 受体、PDGF 受体、BRAF、KIT 和 RET）小分子抑制剂

<sup>430</sup>。CORRECTIII 期临床研究入组了 760 例标准治疗后进展的患者随机接受瑞格非尼或安慰剂<sup>281,431</sup>。结果显示瑞格非尼组有 OS（6.4vs5.0 个月;HR, 0.77;95%CI,0.64 -0.94;P = 0.005）及 PFS(1.9vs1.7 个月;HR,0.49;95%CI,0.42 -0.58;P < .000001)获益。

瑞格非尼仅对标准治疗后进展的患者有效。因此专家组建议转移性结直肠癌化疗耐药时可使用瑞格非尼。瑞格非尼可用于 KRAS 基因突变型患者的三线治疗；对 KRAS 基因野生型患者，瑞格非尼可用于三线或四线治疗。

CORRECT 临床试验中瑞格非尼最常见的 3 级或以上的毒性反应有手足综合征（17%）、体乏无力（10%）、高血压（7%）、腹泻（7%）和红斑/脱皮（6%）<sup>281,431</sup>。所用临床试验中用过瑞格非尼的 1100 位患者有 0.3% 出现严重的肝脏毒性<sup>430</sup>。

#### 同时性转移性肿瘤的诊断检查和处理

当怀疑患者为源于大肠的同时性转移性腺癌时（例如结直肠癌肝转移），应行的诊断检查包括全结肠镜检查、全血细胞计数、血生化检查、癌胚抗原（CEA）测定、胸/腹/盆腔 CT 扫描<sup>75</sup>。如果患者不适宜接受 CT 检查，那应该考虑静脉增强的 MRI 检查。专家组还建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行肿瘤 KRAS 基因检测，若为野生型则可考虑加做 BRAF 基因分型（参见上述 KRAS 和 BRAF 基因状态的作用）。

专家组强烈反对常规使用 PET/CT 扫描作为分期、基线影像检查或常规随访检查，仅推荐对于术前影像学发现潜在可根治性切除的 M1 转移灶时，考虑使用 PET/CT 基线扫描，该 PET/CT 检查的目的是确定是否存在未发现的病灶，以避免不必要的手术治疗。明显不能手术切除的转移性患者不推荐行基线 PET/CT 检查。专家组也强调也不能应采用 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（例如存在坏死病灶）<sup>432</sup>。术后或感染形成的炎症组织中也可导致 PET/CT 假阳性结果<sup>432</sup>。对潜在可切除性肝转移瘤，静脉增强 MRI 可以考虑作为术前评估的一种手



段。例如，当 PET/CT 在判定肝脏肿瘤范围出现不一致的结果时，增强 MRI 可能有帮助。

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

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

### 同时性可切除的肝或肺转移瘤

结直肠癌伴同时性肝转移，原发病灶和肝转移病灶的切除可以采用同期或分期手术切除<sup>433-435</sup>。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的那部分肝脏体积不足，为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞<sup>436</sup>。结直肠癌可发生肺转移<sup>169</sup>。在结直肠癌肝转移章节讨论的大部分治疗推荐均适用于结直肠癌肺转移的治疗<sup>437</sup>。对部分严格挑选的病例，可以施行肝、肺转移瘤的联合切除术<sup>191,438,439</sup>。

如果一个患者适于手术治疗，而且觉得肝或肺转移瘤可以切除，那么专家组推荐如下处理方法：(1)结肠切除，同期或分期肝（肺）切除<sup>176,184</sup>；然后进行辅助化疗（参照 III 期疾病的辅助化疗；首选 FOLFOX 或 CapeOx<sup>106,317</sup>）(2)先行 2-3 个月的新辅助化疗（即：FOLFIRI 或 FOLFOX<sup>175</sup>，或 CapeOX±贝伐单抗，或 FOLFIRI 或 FOLFOX+帕尼单抗；或 FOLFIRI+西妥昔单抗或 [仅用于 KRAS 野生型]），然后同期或分期切除结肠及肝/肺转移瘤；或(3)先行结肠切除，然后新辅助化疗（同上），随后分期切除转移瘤。总体来说，新辅助和辅助化疗的总疗程不超过 6 个月。

当仅有肝转移时，如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验，HAI 加或不加 5-FU/LV 全身化疗（2B）仍不失为一种治疗选择。

### 同时性不可切除的肝或肺转移瘤

如果患者肝/肺转移瘤属于潜在可转化为可切除（见上述可切除性的转化）<sup>264</sup>，应该考虑使用高反应率的化疗方案，而且化疗后 2 个月重新评估可切除性，如果继续化疗则每 2 个月应该再次评估。如果转化性化疗中使用了贝伐单抗，那么最后一次化疗结束和手术的间隔应该最少 6 周，术后 6-8 周后方可考虑再次使用贝伐单抗。转移瘤变为可切除的患者应行同期或分期结肠切除加转移瘤切除，然后辅助化疗，推荐的术前加术后化疗总疗程为 6 个月。推荐的辅助治疗方法包括针对晚期或转移性肿瘤的有效的化疗方案（2B）。已经完成新辅助化疗的患者可以考虑观察或给予缩短疗程的辅助化疗。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验，采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗（2B）仍不失为一个治疗选择。

潜在可转化的患者化疗如果无效，应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性肿瘤适用的化疗方案。无根治意向的减瘤手术或消融均不推荐。

不可切除的仅有肝或肺转移者（见上述判定可切除性），专家组推荐根据转移性疾病有效的初始治疗来进行化疗（如：FOLFIRI、FOLFOX 或 CapeOX±贝伐单抗，或 FOLFIRI 或 FOLFOX+帕尼单抗；或 FOLFIRI+西妥昔单抗 [仅限 KRAS 野生型]），或 FOLFOXIRI（2B））。

近期一些研究表明，对不可切除的转移性结直肠癌切除原发灶可能会有 OS 及 DFS 获益<sup>440</sup>。其他回顾性分析也显示有潜在获益<sup>441,442</sup>。然而，前瞻性多中心 II 期临床研究 NSABP C-10 试验表明，无症状不可切除转移性结肠癌患者接受贝伐单抗+mFOLFOX6 但不行原发灶切除仍有较好的生存获益<sup>339</sup>。中位总生存期 19.9 个月。值得注意的是，在一线全身化疗开始后的 1 至 2 周就会有症状改善。此外，原发病灶引起的并发症较少见<sup>188</sup>，并且切除原发灶也会延迟化疗。近期一项研究得出结论，事实上切除原发灶不

会减少并发症也不会提高 OS<sup>444</sup>。总体而言,专家组认为切除原发灶弊大于利,因此原发灶姑息切除仅推荐于肠梗阻或急性大出血的情况。

消化道原发肿瘤不是贝伐单抗的使用禁忌。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险,因为总体来说大肠穿孔,尤其是大肠癌原发病灶的穿孔本身是很罕见的。

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

## 同时性腹腔/腹膜转移

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

非梗阻性疾病的主要治疗是全身化疗。专家组目前认为对弥漫性转移的患者行肿瘤细胞减灭术(腹膜剥除术)和围手术期腹腔热灌注化疗(HIPEC)<sup>225,226,445</sup>尚属于研究性质,不推荐用于临床试验以外的患者。当然,专家组充分认识到需要有临床试验来评价这些措施的利弊。

## 异时性转移性肿瘤的诊断检查与处理

基于增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料,如果转移瘤可切除或者可能变为可切除,此时应考虑行 PET/CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET 可以发现可能存在的肝外转移灶,从而避免了手术治疗<sup>446,447</sup>。特别是在 Joyce 等的报道中发现术前 PET 检查为 25% 的患者改变或避免了原有根治意向的肝切除术<sup>446</sup>。

初诊 IV 期的患者,应对原发或转移肿瘤组织进行 KRAS 基因分型,以评价抗 EGFR 的靶向药物是否适合使用。对于 KRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 分型,但是这项检测目前属于选做项目,而并非在使用抗 EGFR 靶向药物前的必备参考指标(参见 KRAS 和 BRAF 基因检测)。

专家推荐多学科专家间密切的会诊,包括一旦确诊,即应由具有肝及肺转移瘤切除丰富经验的外科医生实施预先评估。还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移:对患者既往化疗情况的评估;无需行结肠切除术。

可切除患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、过去曾经化疗 2 种情况。对可切除的转移瘤,主要的治疗方法包括初始手术切除联合 6 个月的围手术期化疗(术前化疗、术后化疗或两者联合)。有些异时性转移瘤患者并不推荐新辅助化疗。特别是那些之前做过手术切除和化疗者。如果之前应用的是含奥沙利铂的方案,这时建议进行观察。此外,新辅助化疗时进展的患者也适合观察。如果之前未用过任何化疗,手术结束后可采用 FOLFOX 或 CapeOx 方案。

通过交叉断层性影像学检查确定为转移瘤不可切除的患者(包括那些潜在可转化的患者),应根据既往化疗的情况选用有效的化疗,详见上述进展后的治疗。当仅有肝转移时,如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验,采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗(2B)仍不失为一个治疗选择。接受姑息化疗的患者应该每 2~3 个月接受 CT 或 MRI 的监测。

## 晚期结直肠癌临床试验的研究终点

在过去几年里有很多关于晚期结直肠癌临床试验研究终点的讨论<sup>448</sup>。生活质量毋庸置疑是一项有意义的临床指标,但在临床试验中却很少进行测量<sup>449</sup>。而 OS 尽管也是一项很重要的临床预后指标,由于所需病例样本数较大并且需要长期随访,所以也较少应用<sup>449</sup>。通常会用 PFS 来替代 OS,

但是它与 OS 的相关性不是最一致的，尤其是对那些采用后续治疗的患者<sup>449,450</sup>。GEMCAD（西班牙消化道肿瘤多学科协作组）近期针对那些把 PFS 作为最终研究终点的临床试验设计提出了一些特别的观点<sup>451</sup>。

近期一项纳入了 3 项随机对照试验的荟萃分析对研究终点进行了探讨：疾病控制时间，也就是每种有效治疗的 PFS 时间总和；至治疗失败时间，包括各种治疗手段的间隔时间，到所计划的治疗结束时为止（死亡所致、疾病进展或是应用新药）<sup>450</sup>。作者发现这些研究终点与 OS 的相关性要比 PFS 与 OS 之间的相关性要好。仍需要对这些指标及其他的替代指标进行评估。

## 治疗后的监测

根治性手术和辅助化疗之后，应对结直肠癌患者进行监测，以评价治疗相关的并发症、发现可根治性切除的复发转移病灶和发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项前瞻性研究<sup>452-454</sup>和最近的三个荟萃分析<sup>455-458</sup>中得到了展示，后者的随机对照试验比较了低强度和高强度的术后随访监测计划。最近的另外一些影响了结直肠癌术后监测随访计划的研究还包括，一项纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的荟萃分析，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内<sup>115</sup>。

密切的术后随访也被证实能让 I 期和 II A 期的患者获益<sup>459</sup>。还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发或远处转移的手术切除率和生存率均在上升，因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测<sup>460</sup>。尽管如此，对结直肠癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存有争议<sup>461,462</sup>。

专家组建议 I 期患者的术后监测可不必如此密切，因为此期患者复发风险较低，并且随访检查也有伤害。这些伤害包括重复 CT 扫描时的辐射暴露，随访带来的心理压力，还有假阳性结果导致的压力及风险。因此专家

组建议对 I 期患者术后 1 年行结肠镜检查。第 3 年时再次行肠镜检查，接下来每 5 年检查一次。如果发现有进展的腺瘤（绒毛状息肉、息肉 > 1cm 或是高级别不典型增生），应每年复查一次肠镜<sup>463</sup>。

专家组推荐对于 II 至 III 期患者接受成功的治疗后（即无肿瘤残存）的监测包括：每 3-6 月一次病史询问和体格检查并持续 2 年，然后每 6 月一次直至满 5 年；如果临床医生认为（一旦复发）患者适合接受积极的根治性手术且肿瘤为 T2 或以上，应行基线检测 CEA，然后每 3-6 个月一次，持续 2 年<sup>464</sup>，随后 5 年内每半年一次<sup>455,464</sup>。结肠镜检查推荐在手术切除后 1 年左右进行（如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概 3-6 个月时进行）。推荐 3 年后重复肠镜检查，然后每 5 年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤（绒毛状息肉，息肉 > 1cm 或高级别上皮内瘤变），则应 1 年内重复肠镜检查<sup>463</sup>。如果患者发病年龄小于 50 岁则应该行更频繁的肠镜检查。高危 II 期及 III 期患者推荐最初的 3 至 5 年每年行胸/腹/盆腔 CT 检查<sup>455,462</sup>。5 年以后不再推荐常规进行 CEA 监测和 CT 扫描<sup>462</sup>。不推荐也不应该将 PET-CT 作为常规术前检查或随访监测。

结肠镜随访的目的是发现和切除异时性息肉<sup>463</sup>，因为数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加，尤其是在术后头 2 年内<sup>463,465</sup>。但是，治疗后的结肠镜随访并没有通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期<sup>463</sup>。Lynch 患者治疗后监测过程中推荐的结肠镜随访频率应该更高（即：每年一次）<sup>463</sup>。CT 扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺）<sup>455</sup>。因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的无症状患者，不常规推荐 CT 扫描<sup>455,462</sup>。

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



接下来的3-5年内每6个月复查一次CEA。也不推荐PET-CT作为随访监测的常规检查。

## CEA 水平升高的处理

术后血CEA水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆CT扫描，可以考虑PET-CT检查。如果影像学检查正常而CEA仍在升高，应考虑PET-CT检查并每3个月重复一次CT扫描直到发现肿瘤或CEA稳定或下降。当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET/CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET/CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET/CT能发现并适合手术的可能性很小）。此种情况下指南同意行PET/CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查<sup>466</sup>，专家组也不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。

## 生存保健计划

治疗后监测还包括生存保健计划，具体涉及疾病预防措施，例如定期进行预防流感及肺炎的免疫接种，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检和筛查。额外的健康监测和免疫接种应该根据需要在家庭保健医生的指引下实施。鼓励所有癌症治疗后的生存者在整个人生中与他们的家庭保健医生保持一种治疗关系。

其他的建议包括监测结肠癌及其治疗带来的远期后遗症，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）<sup>467-471</sup>。针对这些或其他并发症的特殊处理在最近的一篇综述中有详细描述<sup>472</sup>。一项针对结直肠癌患者的生存保健计划最近已经出版<sup>473</sup>。

有证据表明结肠癌治疗后某些生活习惯，比如戒烟，保持体重指数（BMI），经常锻炼身体，或者保持某种饮食习惯能改善结肠癌治疗后的

预后。比如，NSABP试验回顾性分析了1989年到1994年入组的II期和III期结肠癌患者，研究结果显示BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ 的患者肿瘤复发率及死亡率升高<sup>474</sup>。CALGB 89803辅助化疗研究入组了III期结肠癌患者，发现DFS和运动量直接相关<sup>475</sup>。此外，多食用水果，蔬菜，禽类和鱼类，少食用红肉，以及多食用谷物而少食用精制粮食和高糖会改善肿瘤的复发率及死亡率<sup>476</sup>。最近一项大宗队列研究表明，I-III期男性结直肠癌患者体力活动的增加与肠癌相关死亡率、总死亡率降低有关<sup>477</sup>。积极宣传可能降低结直肠癌复发率的生活方式，比如美国癌症协会所推荐的那些<sup>478</sup>，同时也能为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。

如果假定家庭保健医生具有癌症随访的义务，那么专家组建议在将癌症生存者的随访转至社区医生时应该书写一份保健处方<sup>479</sup>。该处方应该包括所接受治疗的一个总结，例如手术、放疗、化疗。还应详细记录患者可能出现的临床情况，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症。还应包括随诊方案的建议，以及记录需要转诊的适当时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

## 小结

NCCN结肠/直肠/肛管癌临床指南专家组相信治疗结直肠癌必须使用综合治疗的方法。专家组一致认可将患者纳入的临床试验比按照标准治疗或公认治疗更有好处。

对可切除结肠癌，推荐的外科手术方式是整块切除和足够的淋巴清扫。对所切除淋巴结进行适当的病理学评估很重要，要尽可能检测至少12枚淋巴结。专家组推荐的III期结肠癌的辅助化疗方案有FOLFOX(1类，首选)、FLOX(1类)、CapeOx(1类)、5-FU/LV(2A)或卡培他滨(2A)；辅助化疗也是高危II期患者的一种治疗方法，专家组推荐5-FU/LV±奥沙利铂(FOLFOX或FLOX)，或卡培他滨±奥沙利铂（所有方案的共识级别均为2A）。伴有肝或肺转移的患者，如果适合手术且能达到R0（完全）切除

或完全消融，就应该考虑手术切除。术前化疗可以作为同时性或异时性可切除转移瘤的初始治疗，或者经过化疗可以将不可切除转移瘤转化为可切除时，初始治疗也应该考虑术前化疗（即转化性化疗）。肝/肺转移瘤切除术后应给予辅助化疗。

结肠癌患者治疗后的监测随访包括定期检测血CEA，以及定期胸腹盆CT扫描和结肠镜检查，同时也推荐进行生存保健计划来处理治疗的远期并发症、帮助疾病预防和养成健康的生活方式。

弥漫转移性结肠癌的治疗推荐，代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的。治疗开始时应对治疗过程进行

预先规划，包括在患者无进展或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。专家组推荐的晚期或转移性肿瘤的初始化疗方案取决于患者是否适合高强度治疗。高强度的化疗方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX，和FOLFOXIRI(2B类)；基于目前研究数据，生物制剂（如，贝伐单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗）与上述药物的联合应用部分已获治疗推荐，部分被列为一种治疗选择。肿瘤进展患者的化疗方案的选择取决于初始治疗。



## 参考文献:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
4. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. , ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
5. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
6. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
7. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
8. Bonelli L, Martinez H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
9. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
10. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
11. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
12. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
13. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
14. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
15. Wright DM, Arnold JL, Parry B, et al. Immunohistochemistry to detect hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young patients: the 7-year Auckland experience. *Dis Colon Rectum* 2011;54:552-558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471755>.
16. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.
17. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.
18. Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1513-1517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445673>.
19. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
20. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014>.
21. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888778>.
22. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.

REF-1

23. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
24. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.
25. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.
26. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.
27. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.
28. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.
29. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.
30. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923599>.
31. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free classification. *Cancer* 2000;88:2228-2238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820343>.
32. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
33. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.
34. 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;21:2912-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885809>.
35. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172729>.
36. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011;306:1089-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917579>.
37. Storli K, Sondenaa K, Furnes B, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. *World J Surg* 2011;35:2796-2803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879420>.
38. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.
39. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
40. Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA* 2011;306:1139-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917585>.
41. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1222-1230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989661>.
42. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6166-6171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901106>.
43. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006;24:878-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418493>.
44. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383790>.
45. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
46. Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190495>.

47. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
48. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11100053>.
49. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
50. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270246>.
51. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377967>.
52. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
53. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.
54. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.
55. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.
56. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296473>.
57. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>.
58. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.
59. Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.
60. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-2991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>.
61. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 2011;29:1599-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422438>.
62. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>.
63. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
64. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-9112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074488>.
65. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983;7:613-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6638257>.
66. Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977505>.
67. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937622>.
68. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3721127>.

69. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4007423>.
70. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971>.
71. 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;47:1789-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
72. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
73. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.
74. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024315>.
75. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257314>.
76. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713712>.
77. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013>.
78. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630>.
79. Madoff RD. Defining quality in colon cancer surgery. *J Clin Oncol* 2012;30:1738-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473171>.
80. West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9:857-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667357>.
81. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473170>.
82. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
83. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103285>.
84. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071061>.
85. 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;25:3061-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
86. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059. *Cancer Treat Rev* 2004;30:707-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541580>.
87. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893502>.
88. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372057>.
89. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204:439-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324779>.
90. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468803>.
91. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012;3:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315650>.



92. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798899>.
93. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8 Suppl 3:33-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813591>.
94. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.
95. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;51-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577206>.
96. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553229>.
97. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:819-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883956>.
98. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
99. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):3501. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/3501](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/3501).
100. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.
101. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4007. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4007](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4007).
102. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199089>.
103. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091614>.
104. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07 [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):LBA3500. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/LBA3500](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA3500).
105. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.
106. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
107. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>.
108. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
109. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715291>.
110. 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. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35:1343-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658525>.
111. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314627>.
112. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550154>.



113. Sargent DJ, for the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Group. Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: Lessons from the 20,800-patient (pt) ACCENT dataset [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 suppl):4008. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4008](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4008).
114. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.
115. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2009;27:872-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.
116. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. J Clin Oncol 2010;28:460-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008641>.
117. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. Eur J Cancer 2011;47:990-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257306>.
118. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol 1999;17:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334519>.
119. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22:1797-1806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067028>.
120. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002;20:3999-4005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351597>.
121. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. Lancet 2007;370:2020-2029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404>.
122. Wu X, Zhang J, He X, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. J Gastrointest Surg 2012;16:646-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194062>.
123. O'Connor ES, Greenblatt DY, Loconte NK, et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer With Poor Prognostic Features. J Clin Oncol 2011;29:3381-3388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788561>.
124. Meropol NJ. Ongoing Challenge of Stage II Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:3346-3348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788557>.
125. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant Therapy With Fluorouracil and Oxaliplatin in Stage II and Elderly Patients (between ages 70 and 75 years) With Colon Cancer: Subgroup Analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial. J Clin Oncol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915656>.
126. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29:3768-3774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859995>.
127. Love N, Bylund C, Meropol NJ, et al. How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 suppl):4020. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4020](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4020).
128. Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. J Clin Oncol 2011;29:4599-4601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067398>.
129. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867608>.
130. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.
131. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:2449-2460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018966>.
132. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. Am J Clin Pathol 2008;129:238-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208804>.
133. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res 1998;58:3455-3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699680>.
134. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National

Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228023>.

135. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.

136. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.

137. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (May 20 suppl):4001. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4001>.

138. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383284>.

139. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol* 2011;29:3153-3162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747089>.

140. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679606>.

141. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4611-4619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067390>.

142. O'Connell M, Lee M, Lopatin M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in NSABP C07 as a predictor of recurrence in stage II and III colon cancer patients treated with 5FU/LV (FU) and 5FU/LV+oxaliplatin (FU+Ox) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3512. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3512](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3512).

143. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098318>.

144. Salazar R, Tabernero J, Moreno V, et al. Validation of a genomic classifier (ColoPrint) for predicting outcome in the T3-MSS subgroup of stage II colon cancer patients [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3510. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3510](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3510).

145. Salazar R, de Waard JW, Glimelius B, et al. The PARSC trial, a prospective study for the assessment of recurrence risk in stage II colon cancer (CC) patients using ColoPrint [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:678. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4\\_suppl/678](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/678).

146. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011;29:4620-4626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067406>.

147. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients With Stage III Colon Cancer Diagnosed After Age 75 Years. *J Clin Oncol* 2012;30:2624-2634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665536>.

148. Dotan E, Browner I, Hurria A, Denlinger C. Challenges in the management of older patients with colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:213-224; quiz 225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308516>.

149. Muss HB, Bynum DL. Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An Underused Lifesaving Treatment. *J Clin Oncol* 2012;30:2576-2578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665545>.

150. Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. *Colorectal Dis* 2012;14:48-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689262>.

151. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642686>.

152. Sargent D, Grothey A, Gray R. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. *JAMA* 2011;306:1199; author reply 1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934049>.

153. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

154. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
155. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.
156. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:211-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266473>.
157. Sanoff HK, Carpenter WR, Freburger J, et al. Comparison of adverse events during 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil/oxaliplatin adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: A population-based analysis. *Cancer* 2012;118:4309-4320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294436>.
158. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.
159. de Gramont A, Cutsem EV, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4):362. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=103&abstractID=71344](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=103&abstractID=71344).
160. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-3461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687149>.
161. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19:3801-3807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559717>.
162. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med* 2011;9:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281463>.
163. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425>.
164. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179549>.
165. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940184>.
166. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1383-1393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474202>.
167. Cantero-Munoz P, Urien MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Lett* 2011;306:121-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414718>.
168. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.
169. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
170. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
171. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
172. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
173. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2947-2959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773153>.

174. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* (Williston Park) 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.
175. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
176. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.
177. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.
178. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
179. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
180. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
181. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657; discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
182. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
183. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.
184. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
185. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
186. Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.
187. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
188. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
189. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
190. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
191. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180>.
192. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
193. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
194. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
195. Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.
196. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.



197. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
198. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.
199. Benson A, Mulcahy MF, Siskin G, et al. Safety, response and survival outcomes of Y90 radioembolization for liver metastases: Results from a 151 patient investigational device exemption multiinstitutional study [abstract]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2011;22 (suppl):S3. Available at: [http://www.jvir.org/article/S1051-0443\(11\)00003-0/fulltext](http://www.jvir.org/article/S1051-0443(11)00003-0/fulltext).
200. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.
201. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIRspheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.
202. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.
203. Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.
204. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.
205. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-Pair Comparison of Radioembolization Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Chemotherapy Refractory Liver-Dominant Colorectal Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.
206. van Hazel GA, Pavlakakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.
207. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.
208. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-3694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.
209. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
210. ACR-ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2011. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>. Accessed November 2, 2012.
211. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.
212. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensitymodulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
213. Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support Oncol* 2008;6:9-13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.
214. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961>.
215. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.
216. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.

217. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.
218. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.
219. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.
220. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.
221. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.
222. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.
223. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.
224. Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2765-2770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.
225. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.
226. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.
227. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.
228. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-4019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.
229. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.
230. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.
231. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:e362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.
232. El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:110-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.
233. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-2456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.
234. Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011;254:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.
235. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.
236. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.

237. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
238. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.
239. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
240. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
241. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.
242. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.
243. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.
244. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.
245. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
246. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.
247. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.
248. Masi G, Vasile E, Loupakakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.
249. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.
250. Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2009*:497. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=63&abstractID=10593](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10593).
251. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.
252. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in firstline treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
253. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175435>.
254. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
255. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.
256. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
257. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from

colorectal carcinoma. Cancer 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.

258. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Rep 2012;27:1849-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.

259. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. J Clin Oncol 2008;26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.

260. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.

261. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? J Gastrointest Surg 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.

262. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.

263. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.

264. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.

265. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1994;12:14-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677801>.

266. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053>.

267. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.

268. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo

Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23:4866-4875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>.

269. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.

270. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1413-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807987>.

271. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053508>.

272. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-2947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944126>.

273. Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. Cancer 2004;101:2170-2176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470715>.

274. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;355:1041-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>.

275. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010;28:4697-4705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921465>.

276. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.

277. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-1544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.



278. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:981-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030638>.
279. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007;12:38-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227899>.
280. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665611>.
281. Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 4):LBA385. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=115&abstractID=87795](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87795).
282. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824706>.
283. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908660>.
284. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867200>.
285. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23:4553-4560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002847>.
286. Kohne C, Mineur L, Greil R, et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;414. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=72&abstractID=1456](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1456).
287. Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35:1338-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658524>.
288. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.
289. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443619>.
290. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):LBA4011. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/LBA4011](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/LBA4011).
291. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602073>.
292. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4028. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4028](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4028).
293. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030643>.
294. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026800>.
295. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.
296. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.

297. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689577>.
298. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
299. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410113>.
300. Lentz F, Tran A, Rey E, et al. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:21-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727486>.
301. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:992-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030640>.
302. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609103>.
303. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:632-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606256>.
304. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.
305. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169795>.
306. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548840>.
307. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903473>.
308. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.
309. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037>.
310. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255311>.
311. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235136>.
312. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3347-3353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748>.
313. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008;19:920-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065406>.
314. Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, et al. Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1524-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978503>.
315. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (15s; suppl.):4086. Available at:

[http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=65&bstrctID=33403](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&bstrctID=33403).

316. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras K, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012;12:271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748098>.

317. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.

318. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3508. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3508](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3508).

319. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. *Cancer* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569841>.

320. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>.

321. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217938>.

322. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188-1189; author reply 1189-1190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309961>.

323. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011;29:421-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189381>.

324. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007;25:4028-4029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664456>.

325. 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;47:369-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067912>.

326. Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:289-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394142>.

327. Wen F, Zhou Y, Wang W, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898039>.

328. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:1791-1798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542974>.

329. Chibaudel B, Maindault-Goebl F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786657>.

330. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933>.

331. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.

332. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673685>.

333. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;128:682-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473862>.

334. Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 2012;3:831-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741002>.

335. Product Insert. ELOXATIN (oxaliplatin). Bridgewater, NJ: sanofiaventis U.S. LLC; 2011. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf).
336. Package Insert. XELODA® (capecitabine). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals; 2011. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020896s026lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020896s026lbl.pdf).
337. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. J Clin Oncol 2008;26:2118-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445840>.
338. Schmoll H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. Oncologist 2006;11:1003-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030642>.
339. Package Insert. Camptosar® (irinotecan hydrochloride injection). New York, NY: Pfizer, Inc.; 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020571s031s032s033s036s037lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020571s031s032s033s036s037lbl.pdf).
340. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004;22:1382-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007088>.
341. UGT1A1 for Irinotecan Toxicity: Managing medication dosing and predicting response to treatment of cancer with irinotecan (Camptosar®, CPT-11). LabCorp Laboratory Corporation of America; 2010. Available at: [https://www.labcorp.com/wps/portal/!ut/p/c0/04\\_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os\\_hQV5NgQ09LYwMDS38nAyMv8zAjC6cgI\\_cAA\\_2CbEdFABiUI5s!/?WCM\\_PORTLET=PC\\_7\\_UE4S1I9300F7202JNDVEFE2007\\_WCM&WCM\\_GLOBAL\\_CONTEXT=/wps/wcm/connect/labcorp+content/LabCorp/Provider/Resources/Services/Pharmacogenetics](https://www.labcorp.com/wps/portal/!ut/p/c0/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os_hQV5NgQ09LYwMDS38nAyMv8zAjC6cgI_cAA_2CbEdFABiUI5s!/?WCM_PORTLET=PC_7_UE4S1I9300F7202JNDVEFE2007_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/labcorp+content/LabCorp/Provider/Resources/Services/Pharmacogenetics).
342. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. J Clin Oncol 2006;24:4534-4538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008691>.
343. The Invader® UGT1A1 Molecular Assay HOLOGICTM; 2010. Available at: [http://www.invaderchemistry.com/invader\\_applications/invaderugt1a1.html](http://www.invaderchemistry.com/invader_applications/invaderugt1a1.html). Accessed September 13, 2012.
344. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. Oncology 2009;77:113-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628950>.
345. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. J Clin Oncol 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at: [http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/3570](http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570).
346. 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;26:4906-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541>.
347. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, C: Genentech, Inc.; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125085s0238lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125085s0238lbl.pdf).
348. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506171>.
349. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-3705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738537>.
350. Snoeren N, Voest EE, Bergman AM, et al. A randomized two arm phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment. BMC Cancer 2010;10:545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937118>.
351. Cao Y, Tan A, Gao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009;24:677-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184059>.
352. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504361>.
353. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010;21:1152-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942597>.
354. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. BMC Cancer 2012;12:89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414244>.



355. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, et al. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:608-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253466>.
356. Hurwitz HI, Lyman GH. Registries and randomized trials in assessing the effects of bevacizumab in colorectal cancer: is there a common theme? *J Clin Oncol* 2012;30:580-581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253468>.
357. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.
358. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024865>.
359. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285426>.
360. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous Thromboembolic Events With Chemotherapy Plus Bevacizumab: A Pooled Analysis of Patients in Randomized Phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-1764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422411>.
361. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.
362. 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;206:96-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
363. Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 2011;29:83-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098326>.
364. Miles DW. Reply to P. Potemski. *J Clin Oncol* 2011;29:e386. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e386.full>.
365. Potemski P. Is the Postprogression Survival Time Really Not Shortened in the Bevacizumab-Containing Arms of Phase III Clinical Trials? *J Clin Oncol* 2011;29:e384-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422432>.
366. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>.
367. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196673>.
368. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125084s2251bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125084s2251bl.pdf).
369. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125147s01481bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125147s01481bl.pdf). Accessed August 31, 2012.
370. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38:618-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118887>.
371. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
372. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
373. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.
374. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.
375. Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.
376. 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. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/4001](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001).

377. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol* 2007;18:963-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488734>.
378. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553202>.
379. Resch G, Schaberl-Moser R, Kier P, et al. Infusion reactions to the chimeric EGFR inhibitor cetuximab--change to the fully human anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab is safe. *Ann Oncol* 2011;22:486-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239398>.
380. Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4134. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/4134](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4134).
381. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
382. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: Results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644776>.
383. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
384. Burtneß B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:5-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470276>.
385. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241897>.
386. Grothey A, Lenz HJ. Explaining the unexplainable: EGFR antibodies in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1735-1737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473160>.
387. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.
388. Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000810>.
389. Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2011;29:3523. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/3523](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523).
390. Sobrero AF, Peeters M, Price TJ, et al. Final results from study 181: Randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (pmab) for the treatment of second-line metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:387. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4\\_suppl/387](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/387).
391. 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2010:428. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=72&abstractID=1910](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1910).
392. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.
393. Taieb J, Maughan T, Bokemeyer C, et al. Cetuximab combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of COIN and OPUS study data [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3574. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3574](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3574).
394. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>.
395. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer

(mCRC) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (suppl):3510<sup>^</sup>. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=102&abstractID=84543](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=84543).

396. Ooi A, Takehana T, Li X, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. Mod Pathol 2004;17:895-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143334>.

397. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.

398. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.

399. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med 2011;154:37-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200037>.

400. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. JAMA 2010;304:1812-1820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.

401. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D Tumor Mutations With Outcome in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Chemotherapy With or Without Cetuximab. J Clin Oncol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.

402. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:4217-4219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.

403. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. Clin Cancer Res 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.

404. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer 2011;104:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364579>.

405. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. Adv Anat Pathol 2010;17:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.

406. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.

407. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:98-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.

408. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.

409. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. Cancer Res 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.

410. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.

411. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.

412. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.

413. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.

414. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.

415. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.

416. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675-2682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.
417. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-6069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.
418. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-1768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.
419. Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.
420. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2078-2083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169794>.
421. 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) [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;270. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=45&abstractID=10588](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10588).
422. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
423. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-1412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807986>.
424. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol* 2009;27:2848-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380443>.
425. Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:CRA3503. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/18\\_suppl/CRA3503](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/18_suppl/CRA3503).
426. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival Outcomes of Bevacizumab Beyond Progression in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated in US Community Oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658457>.
427. 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) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:7. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=10&abstractID=7](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=7).
428. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.
429. Package Insert. ZALTRAP® (ziv-aflibercept). Bridgewater, NJ: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125418s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125418s0001bl.pdf). Accessed August 3, 2012.
430. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, oral. Wayne, N.J.: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/2030851bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2030851bl.pdf).
431. Van Cutsem E, Sobrero AF, Siena S, et al. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl.):3502. Available at: [http://abstract.asco.org/AbstView\\_114\\_94460.html](http://abstract.asco.org/AbstView_114_94460.html).
432. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202102>.
433. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.
434. Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.
435. 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;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
436. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.



437. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.
438. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.
439. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
440. Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3507. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3507](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3507).
441. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.
442. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.
443. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.
444. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.
445. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-6242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917862>.
446. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
447. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
448. Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.
449. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.
450. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.
451. Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). *Rev Recent Clin Trials* 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.
452. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.
453. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.
454. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of riskadapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
455. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.
456. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529575>.
457. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.

458. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
459. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3671-3676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564531>.
460. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.
461. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006;15:1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891116>.
462. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.
463. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.
464. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.
465. Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
466. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.
467. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.
468. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.
469. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
470. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer : patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.
471. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.
472. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893; quiz 894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
473. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.
474. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.
475. 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;24:3535-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.
476. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.
477. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
478. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281; quiz 313-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
479. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468.html>.

## NCCN 结肠癌专家组成员

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

**Tanios Bekaii-Saab, MD †**  
The Ohio State University Comprehensive Cancer  
Center- James Cancer Hospital and Solove Research  
Institute

**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

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

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

**Marwan G. Fakih, MD †**  
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

**Moon J. Fenton, MD, PhD †**  
St. Jude Children's Research Hospital/  
University of Tennessee Cancer Institute

**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

**Steven Hunt, MD ¶**  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

**Ahmed Kamel, MD**  
University of Alabama at Birmingham  
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

**Kilian Salerno May, MD §**  
Roswell Park Cancer Institute

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

**Kate Murphy, BA ≠**  
Fight Colorectal Cancer

**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 † ‡ ρ**  
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

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

**Christopher Willett, MD §**  
Duke Cancer Institute

### NCCN

**Deborah Freedman-Cass, PhD**  
**Lauren Gallagher, PharmD**  
**Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN**

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

## 目录

[NCCN结肠癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

**临床表现和主要治疗：**

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

[病理分期、辅助治疗及监测（COL-3）](#)

[复发和检查（COL-9）](#)

[病理评估的原则（COL-A）](#)

[手术治疗的原则（COL-B）](#)

[晚期或转移性结肠癌的化疗（COL-C）](#)

[II期结肠癌危险性评估的原则（COL-D）](#)

[辅助治疗的原则（COL-E）](#)

[放射治疗的原则（COL-F）](#)

[随诊的原则（COL-G）](#)

[分期\(ST-1\)](#)

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

NCCN成员机构的临床试验可查询

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

NCCN对共识的分类：

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对共识的分类](#)

这些指南是作者根据最新一致公认的治疗方法做出的共识的陈述。任何临床医师欲参考或应用该指南应该按照个人所在的临床环境做出独立的医疗判断，以决定患者需要的护理和治疗。NCCN对该指南内容的使用或应用不发表任何陈述或保证，并且不承担使用或应用后的一切责任。该指南版权为NCCN所有。未经NCCN书面允许，该指南和解释部分不能以任何形式复制。© 2012.



## 指南更新概要

NCCN 直肠癌指南 2013 年第 4 版与 2013 年第 3 版相比，主要变化包括：

### [REC-A 6-5](#)

新增：MSI 检测-参考 NCCN 结直肠癌筛查指南

- 专家组建议，所有<50 岁的直肠癌患者都需要检测 MMR 蛋白，因为这类人群患有 Lynch 综合征的可能性更大。

### [REC-E 9-3](#)

- 新增 FOLFOX 和 CapeOx 为既往接受过伊立替康为基础化疗的患者出现第二次进展后的治疗选择

NCCN 直肠癌指南 2013 年第 3 版与 2013 年第 2 版相比，主要变化包括：

### [REC-10](#)

- 不可切除的异时性转移患者，且既往 12 个月内接受过 FOLFOX 辅助化疗：初始治疗方案与第一次进展后治疗方案相一致（参见 REC-E 9-1 页）。增加了下列方案：FOLFIRI ± ziv-aflibercept，伊立替康 ± 贝伐单抗，伊立替康 ± ziv-aflibercept，（西妥昔单抗或 帕尼单抗）（仅 KRAS 野生型）+伊立替康。

### [REC-E 9-1](#), [REC-E 9-2](#), [REC-E 9-3](#)

- 新增 Regorafenib 为第一次、第二次或第三次进展后的治疗选择，无论先前方案为何线治疗。最佳支持治疗和临床试验可作为 regorafenib 的替代方案。

### [REC-E 9-8](#)

- 新增 Regorafenib 方案：regorafenib 160mg 口服，每日一次，第 1-21 天，每 28 天重复

### [REC-E 9-9](#)

- 新增 Regorafenib 方案参考文献：Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (suppl 4): LBA385.

NCCN 直肠癌指南 2013 年第 1 版与 2012 年第 3 版相比，主要变化包括：

### [REC-2](#)

- 诊断检查：胸/腹/盆腔 CT，增加脚注“f”：“CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成，或患者有 CT 静脉造影的禁忌症，可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。”同样应用于 REC-7。

### [REC-3](#)

- 脚注“h”修改为：高危因素包括切缘阳性，淋巴管/血管侵犯，组织学低分化或侵犯 sm3

### [REC-5](#)

- 直肠肿瘤切除并同期或者分期肝脏或肺脏转移瘤切除后辅助治疗推荐：从“参照 III 期辅助化疗方案（REC-4）”改为“首选 FOLFOX/CapeOX”。

### [REC-6](#)

- 临床分期修改为“任何 T，任何 N，M1 同时性转移灶不可切除或患者不能耐受手术”

### [REC-9](#)

- 既往无化疗者行手术切除后的辅助治疗推荐：从“参照 III 期辅助化疗方案（REC-4）”改为“首选 FOLFOX/CapeOX”。
- 既往无化疗者行新辅助化疗，推荐方案从 REC-C 改为 REC-4
- 既往无化疗者行新辅助化疗后肿瘤进展，增加了“观察”的选项
- 既往已行化疗者行手术切除后，在“观察”这一项中增加了“原先以奥沙利铂为基础的治疗方案首选”
- “无进展”更改为“新辅助化疗后无增长”
- “进展”更改为“新辅助化疗后增长”

## UPDATES

### REC-A 6-1

- 经肛切除，条目 2 修改为：不良组织病理学特点：>3cm，T1，分化 III 级，或淋巴管/血管侵犯，切缘阳性，或肿瘤侵犯深度 sm3)

### REC-A 6-3

- 病理分期条目 2 中，将原先的“按第七版 AJCC 分期手册规约，ENTD 被分期为 pN1c。在 II 期结肠癌，伴有 ENTD 者预后显著不良，其 5 年 DFS 从 80%降至 50-60% (p<0.01)”删去。

### REC-A 6-5

- BRAF 突变检测，条目 1 修改为：“尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。”

### REC-C 2-1

- 术后辅助化疗：删除 FLOX 方案

### REC-E

- 相关的方案内容由原先的 7 页扩展的总共 9 页。

### REC-E 9-1

- 第一次进展后的治疗：FOLFIRI 和伊立替康增加了“±贝伐单抗”
- 第一次进展后的治疗：“FOLFIRI ± ziv-aflibercept”新增为治疗选择
- 第一次进展后的治疗：“伊立替康 ± ziv-aflibercept”新增为治疗选择

### REC-E 9-2

- 第一次进展后的治疗：FOLFOX 和 CapeOX 增加了“±贝伐单抗”

### REC-E 9-3

- 第一次进展后的治疗：FOLFOX 和 CapeOX 增加了“±贝伐单抗”
- 第一次进展后的治疗：FOLFIRI、伊立替康和伊立替康+奥沙利铂增加了“±贝伐单抗”
- 第一次进展后的治疗：FOLFIRI 增加了“±ziv-aflibercept”

- 第一次进展后的治疗：伊立替康增加了“±ziv-aflibercept”

### REC-E 9-5

- 脚注 5 删除以下内容：“尚无足够的证据支持在含贝伐单抗的方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐单抗作为二线治疗，此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐单抗，则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐单抗二线治疗。”
- 脚注 9 修改为：“尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。”
- 新增脚注 11：“尚无数据支持使用 FOLFIRI-贝伐单抗治疗后进展的患者采用 FOLFIRI- ziv-aflibercept 方案有效，反之亦然。Ziv-aflibercept 仅在与 FOLFIRI 联合时，对未曾用过 FOLFIRI 的患者有效。”

### COL-C 9-7

- 新增方案：

#### FOLFIRI + ziv-aflibercept<sup>12</sup>

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

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2 天持续静脉输注（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>

Ziv-aflibercept 4mg/kg IV

每 2 周重复

### COL-C 9-9

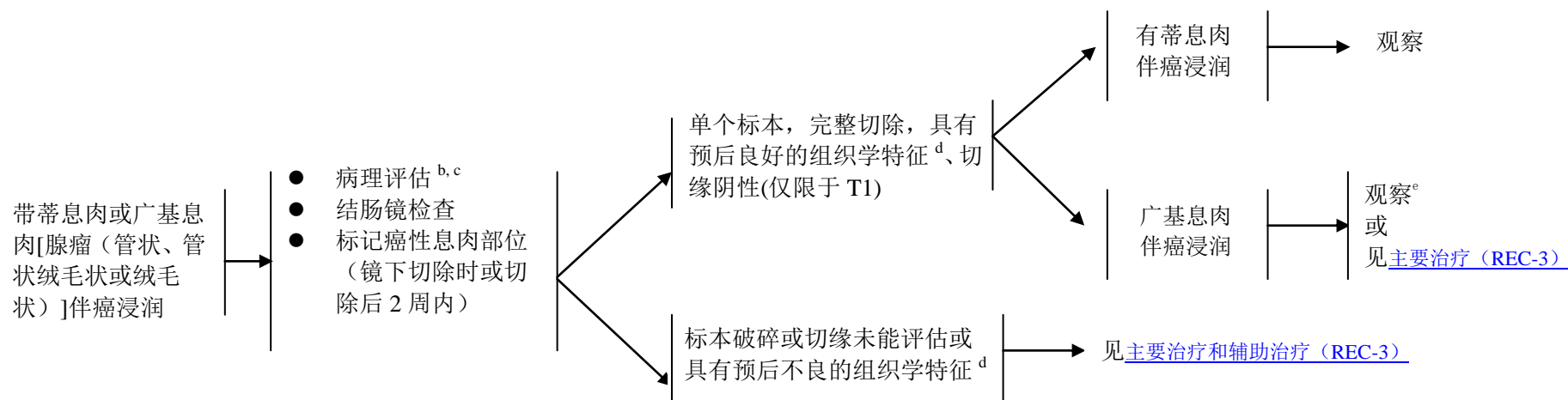
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>

## UPDATES

临床表现<sup>a</sup>

诊断检查

结果



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

b 确定存在浸润癌（pT1）。pTis 在生物学上不具备转移潜能。

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

d 见[病理评估的原则（REC-A）](#)——内镜下切除的恶性息肉。

e 可以考虑观察，但是相对于带蒂的恶性息肉来说，患者及家属必须了解这可能会带来较差的后果(肿瘤残留，肿瘤复发，死亡，血道转移，但不是淋巴道转移)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

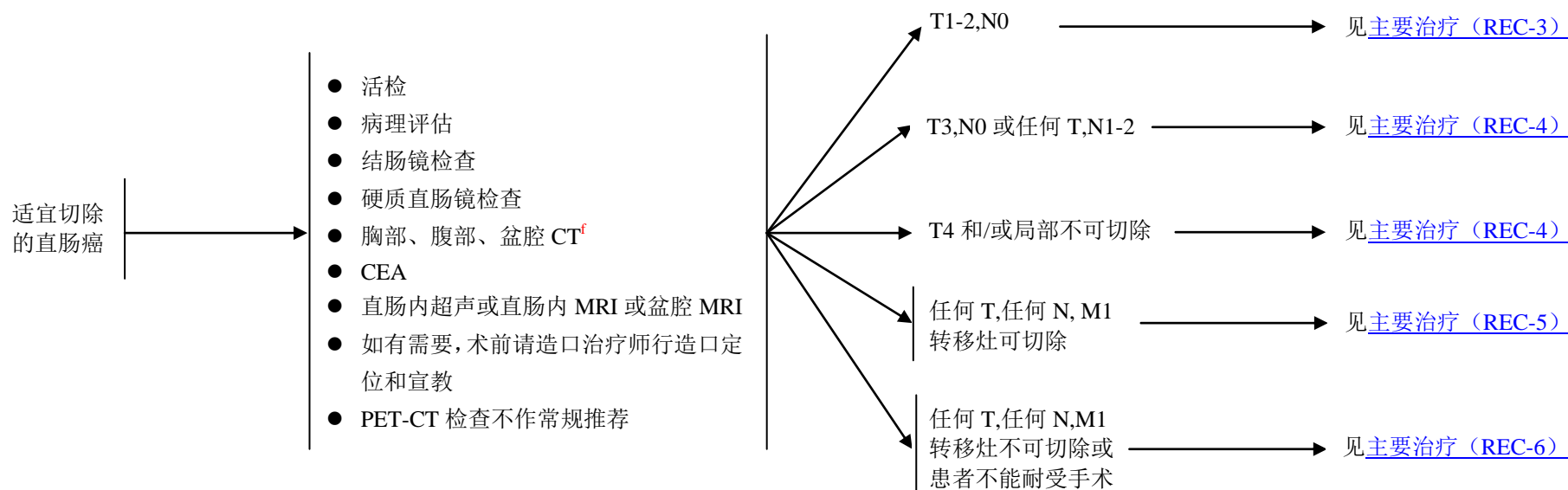
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-1

## 临床表现<sup>a</sup>

## 诊断检查

## 临床分期



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

<sup>f</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成, 或患者有 CT 静脉造影的禁忌症, 可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-2

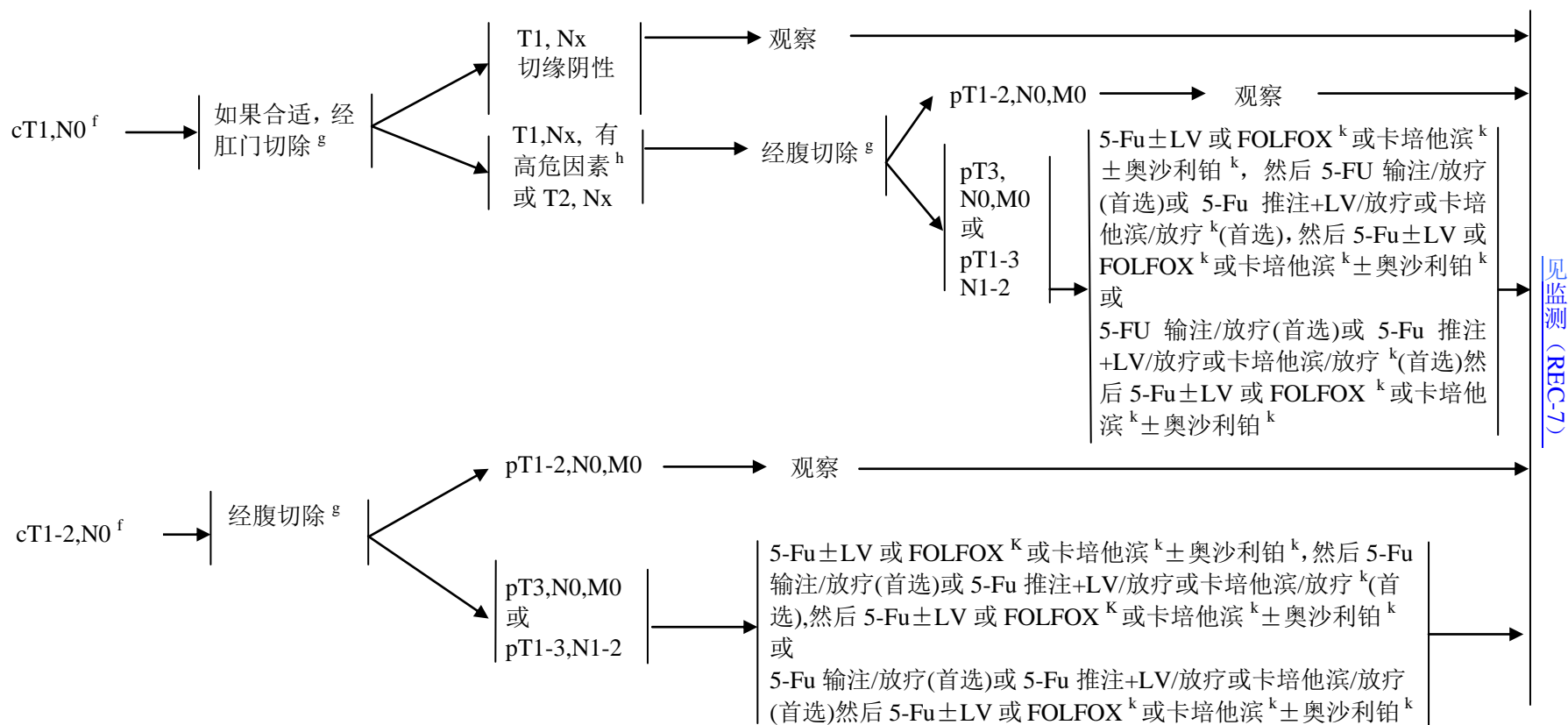


## 临床分期

## 主要治疗

### 辅助治疗<sup>i,j</sup>

(推荐 6 个月的围手术期治疗)



f T1-2,N0 应根据直肠内超声或 MRI 来确定。

g 见[外科治疗的原则（REC-B）](#)

h 高危因素包括：切缘阳性，淋巴管/血管侵犯，组织学低分化或侵犯 sm3。

i 见辅助治疗的原则 (REC-C)

j 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

k FOLFOX 和卡培他滨±奥沙利铂的应用是从治疗结肠癌现有证据的外推。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

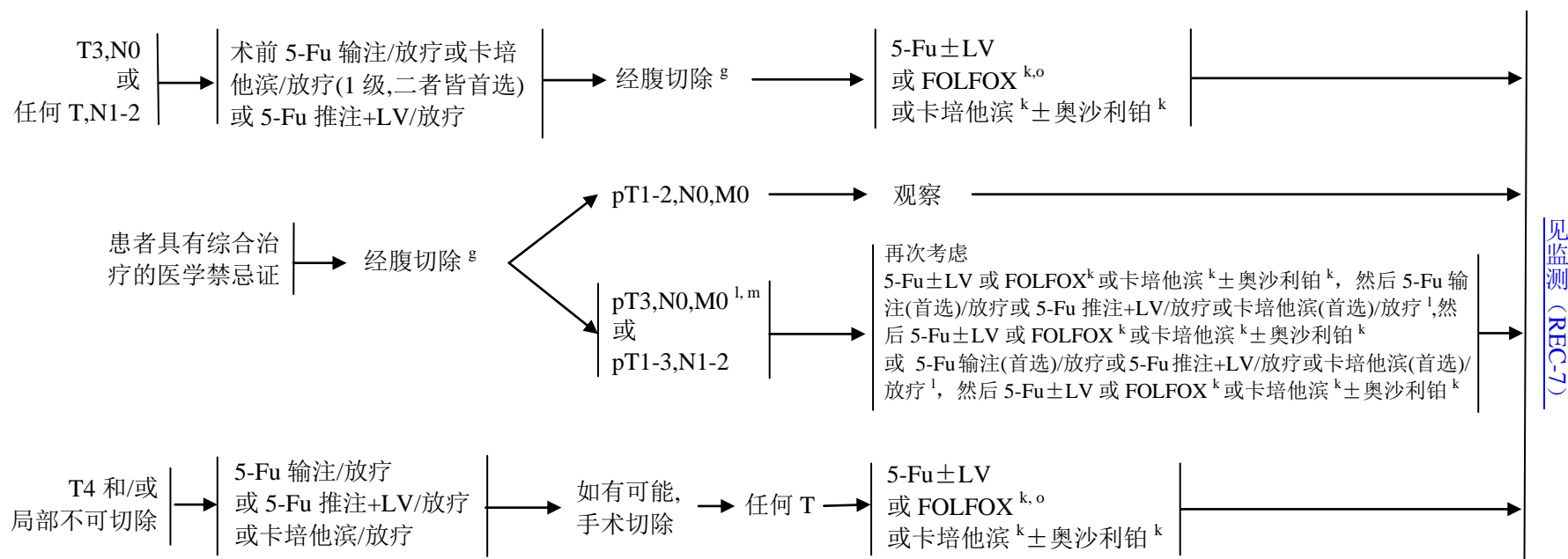
**REC-3**

临床分期

主要治疗

辅助治疗<sup>i,j,n</sup>

(推荐 6 个月的围手术期治疗)



<sup>g</sup> 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)

<sup>i</sup> 见[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)

<sup>j</sup> 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

<sup>k</sup> FOLFOX 和卡培他滨 ± 奥沙利铂的应用是从治疗结肠癌的现有证据的外推。

<sup>l</sup> 不推荐放疗同期使用氟尿嘧啶类之外的化疗药物。

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

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

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

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

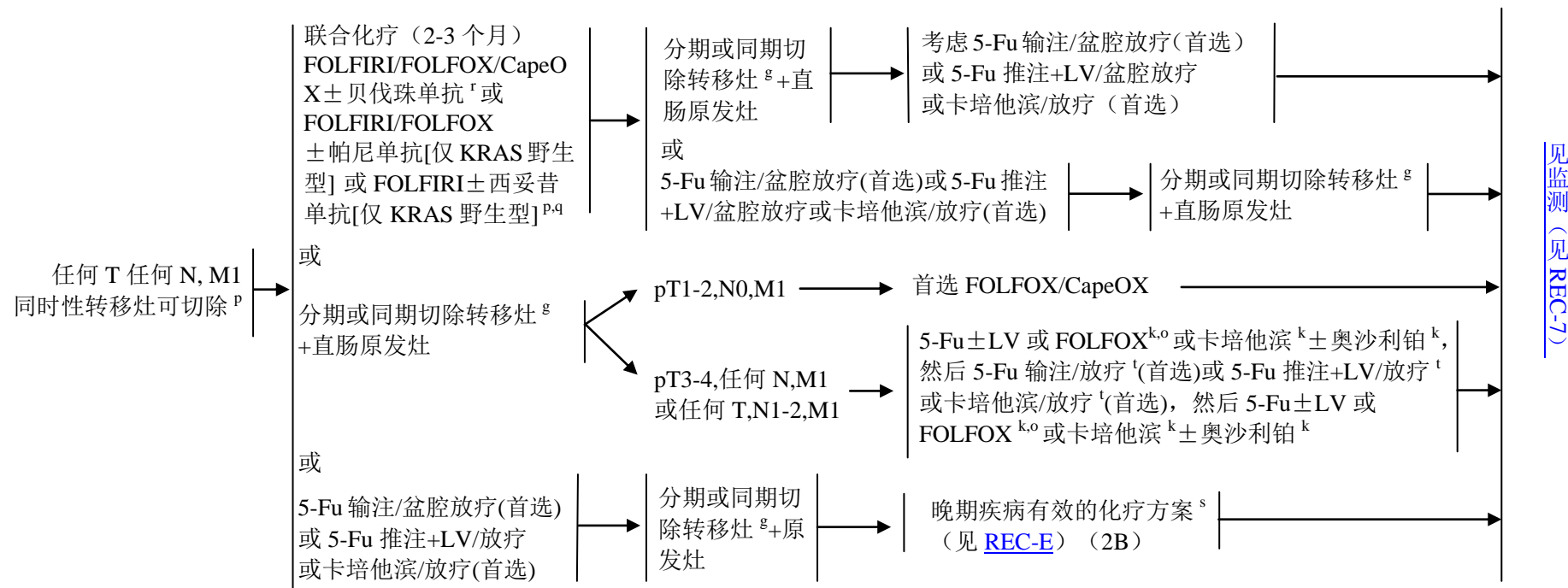
REC-4

## 临床分期

## 主要治疗

### 辅助治疗<sup>i,j</sup>

(转移灶已切除) (推荐 6 个月的围手术期治疗)



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

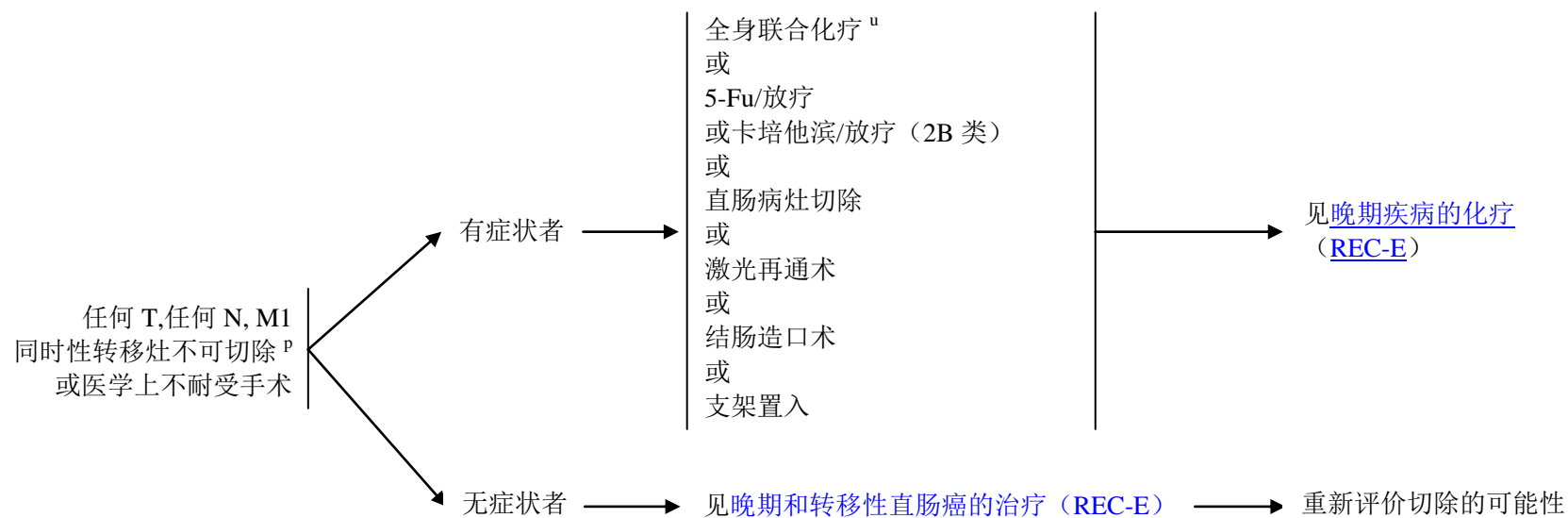
t 放疗仅建议用于盆腔复发风险增加的患者。

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

**REC-5**

## 临床分期

## 主要治疗



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

<sup>u</sup> 见[晚期和转移性直肠癌的治疗（REC-E）](#)。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-6



## 监测<sup>w</sup>

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

CEA 持续升高  
或有复发的证据

见[诊断检查和治疗 \(REC-8\)](#)

<sup>f</sup> CT 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹/盆腔 CT 不能完成，或患者有 CT 静脉造影的禁忌症，可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。

<sup>v</sup> 如果患者伴有潜在可切除的孤立转移灶。

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

<sup>x</sup> CT 检查对复发转移高危患者有价值（如血管、淋巴管浸润或肿瘤分化差）。

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

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

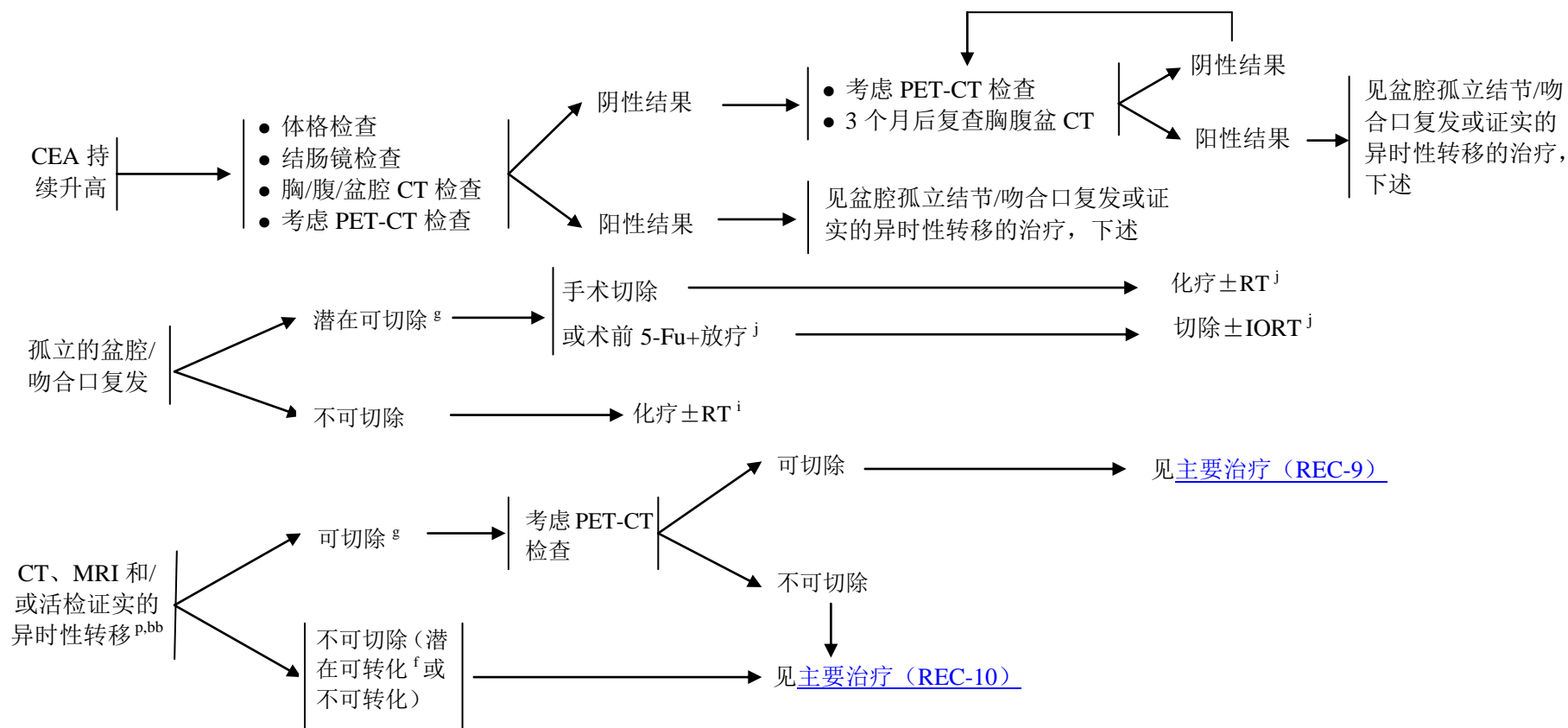
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-7

复发

诊断检查

治疗



<sup>g</sup> 见[外科治疗原则 \(REC-B\)](#)

<sup>j</sup> 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

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

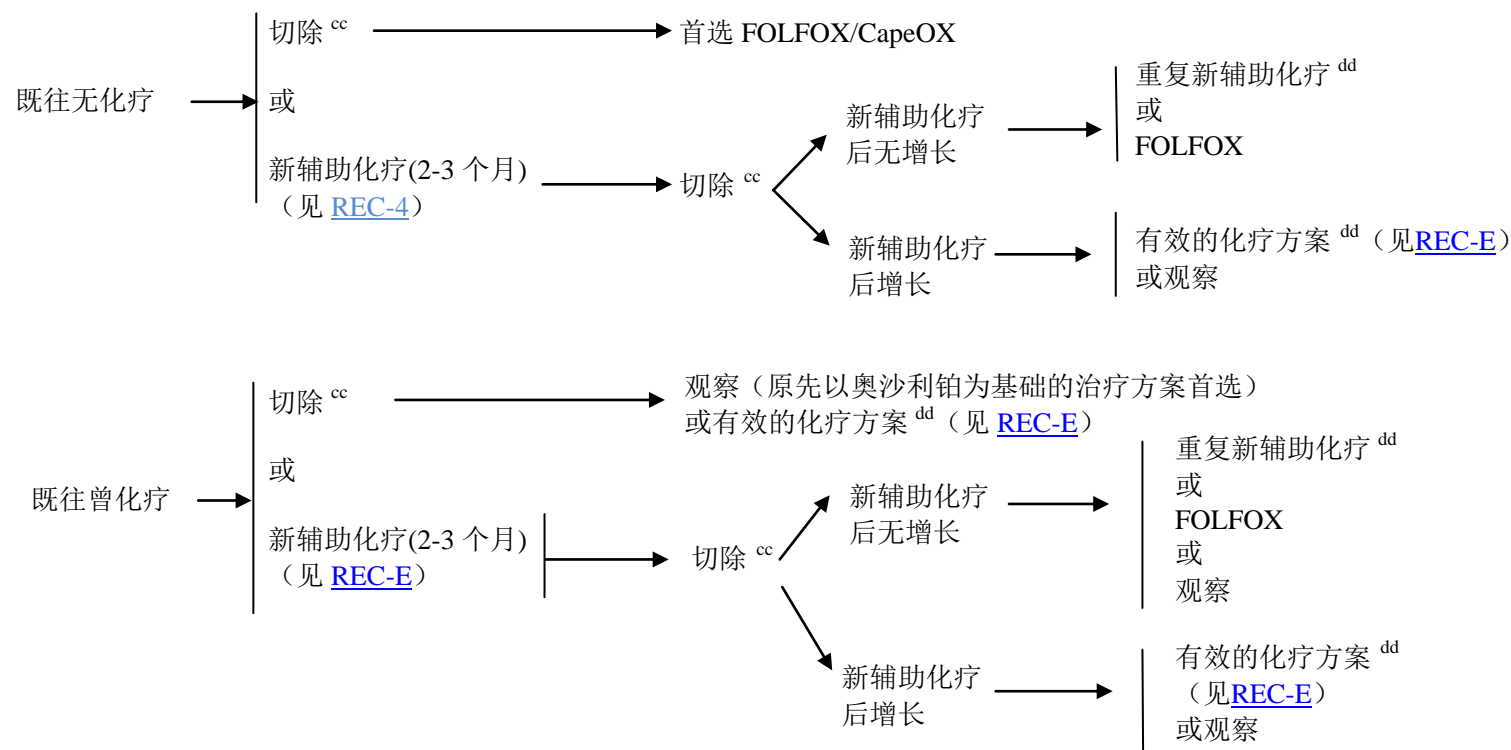
<sup>bb</sup> 患者应该参加包括外科医生在内的多学科会诊来评估是否为潜在可切除患者。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-8

# 异时性转移瘤 可切除 主要治疗



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

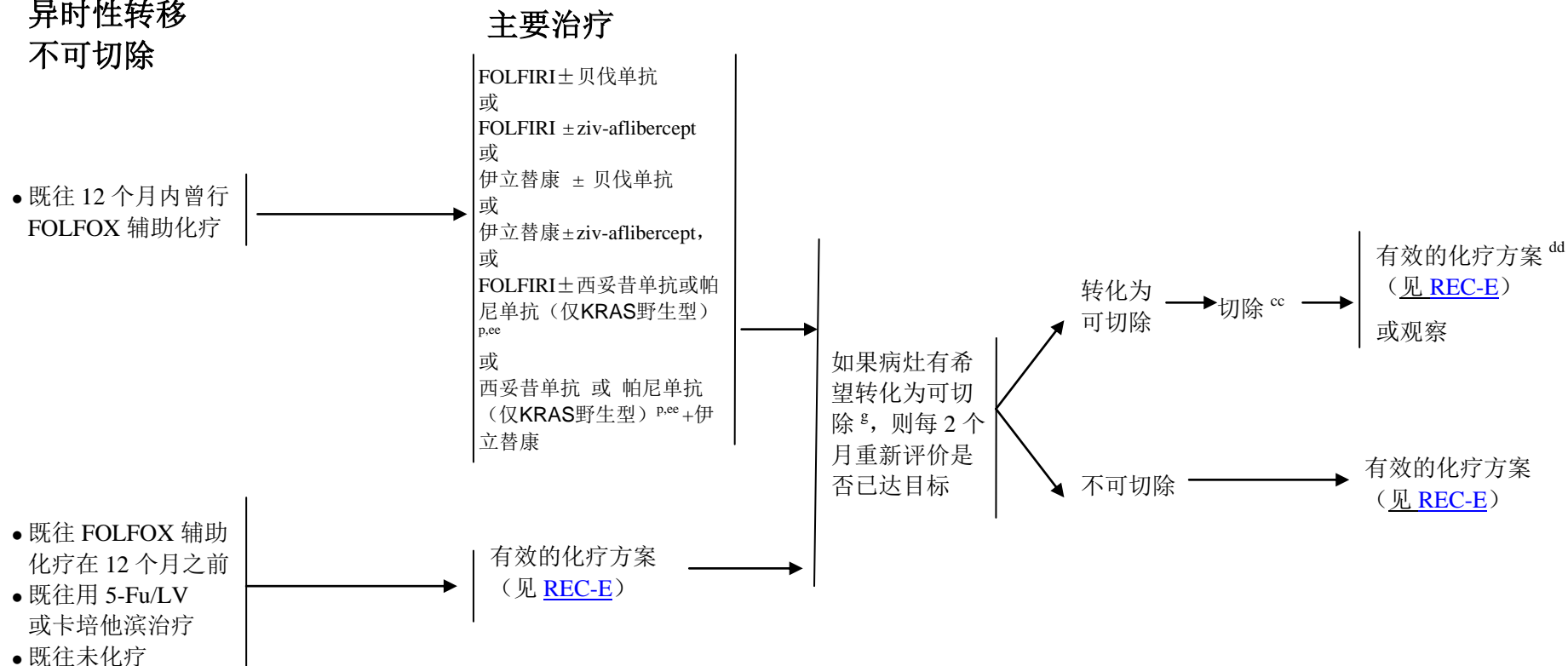
dd 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-9

## 异时性转移 不可切除



<sup>g</sup> 见 [外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)

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

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

<sup>dd</sup> 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

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

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-10



## 病理评估的原则（6-1）

### 内镜下切除的恶性息肉：

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

### 经肛切除：

- 良好的组织病理学特征包括：小于 3cm，T1 伴 1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润，切缘阴性。<sup>8,9</sup>
- 不良的组织病理学特征包括：大于 3cm，T1 伴 3 级分化，或血管、淋巴管浸润，切缘阳性，或肿瘤侵犯深度 sm3。<sup>8-10</sup>

### 直肠癌手术切除的适应证：

- 组织学证实的原发于直肠的恶性肿瘤。

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-1

## 病理评估的原则（6-2）

### 病理分期：

#### ●病理报告中应该包括：

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

- 环周切缘 - 阳性 CRM 的定义是肿瘤距切缘小于 1mm。此评估包括淋巴结内的肿瘤或原发肿瘤的直接浸润，当然，如果 CRM 的阳性仅仅是由淋巴结内的肿瘤造成，那应该在病理报告中特别申明。对接受新辅助治疗的患者而言，阳性 CRM 更是一个术后局部复发的预测指标。部分研究结果显示，相较于原发肿瘤的直接浸润，继发于淋巴结转移的阳性 CRM 带来的局部复发率要更低。<sup>13-17</sup>
- 新辅助治疗反应 - 最近，CAP（美国病理学会）指南及第七版 AJCC 分期手册均要求对直肠癌标本检查时应该评价新辅助治疗后的治疗反应。最低要求如下：

- 存在治疗反应；
- 未发现确切的治疗反应；

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

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

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

见[病理分期第 3 页（REC-A 6-3）](#)

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

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-2

## 病理评估的原则（6-3）

### 病理分期（续）

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

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

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-3

## 病理评估的原则（6-4）

### 淋巴结评估：

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

### 前哨淋巴结和通过免疫组化（IHC）检出的微转移：

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

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

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-4



## 病理评估的原则（6-5）

### KRAS 突变检测

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

### BRAF 突变检测

- 具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。尚缺乏足够的证据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的<sup>51,52</sup>。
- BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。等位基因特异性 PCR 是另外一种可以接受的 BRAFV600E 突变检测方法。该检测只应在经过临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。

### 直肠系膜的评价（TME）

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

### MSI 检测-参考 NCCN 结直肠癌筛查指南

- 专家建议，所有<50 岁的直肠癌患者都需要检测 MMR 蛋白，因为这类人群患有 Lynch 综合征的可能性更大。

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

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-5

## 病理评估的原则（6-6）

### 参考文献

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-6

## 外科治疗的原则（3-1）

### 经肛门切除<sup>1</sup>:

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

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

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

[转移瘤可切除的标准见（REC-B 3-2）](#)

- 1 Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2009;52:577-82
- 2 腹腔镜手术的远期结果尚未有报道，正在进行临床试验来对比开腹手术与腹腔镜手术的优劣
- 3 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JB, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 2004;22(10):1785-1796.
- 4 Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. J Clin Oncol 2004;22(10):1778-1784.

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

REC-B  
3-1

## 外科治疗的原则（3-2）

### 转移瘤可切除和局部治疗的标准

#### 肝转移

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

#### 肺转移

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

#### 转化为可切除病灶的评估

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

脚注见 REC-B 3-3

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-B  
3-2



## 外科治疗的原则-参考文献（3-3）

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

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

REC-B  
3-3

## 辅助治疗原则（2-1）

直肠癌辅助治疗包括同期化疗/放疗以及辅助化疗。围手术期总共的疗程推荐为 6 个月。

### 术后辅助化疗：

- mFOLFOX6<sup>1</sup>  
奥沙利铂 85mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时以上 d1, LV\* 400mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时以上 d1, 5-Fu 400mg/m<sup>2</sup> 静脉推注 d1, 5-Fu 1200mg/m<sup>2</sup>/d 持续静脉灌注 2 天（46-48 小时内总量 2400mg/m<sup>2</sup>）†, 每 2 周重复。围手术期总疗程 6 个月
- 简化的双周 5-FU 输注/LV 方案（sLV5FU2）<sup>2</sup>  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 小时，第 1 天，随后 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）†，每 2 周重复。
- 卡培他滨<sup>3</sup>  
1250mg/m<sup>2</sup> 每天 2 次 d1-14，每 3 周重复，围手术期总疗程共 6 个月。
- CapeOx<sup>4</sup>  
奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>，第 1 天。卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>，每日 2 次，持续 14 天；每 3 周重复，共 24 周
- 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 静注 2 小时/每周 × 6 周 + 醛氢叶酸 500mg/m<sup>2</sup> 静注/每周 × 6 周。每 8 周重复一次直至达到 6 个月<sup>5</sup>。

### 同期放化疗给药方案：

- 放疗+5-Fu 持续输注<sup>6</sup>：每天 225mg/m<sup>2</sup>，放疗期间每天 24 小时每周 5 天或 7 天维持
- 放疗+5-Fu/LV<sup>7</sup>：放疗第 1、5 周给予 5-Fu 400mg/m<sup>2</sup>/d + LV 20mg/m<sup>2</sup>/d 静脉推注，d1-4 共 4 天。
- 放疗+卡培他滨<sup>8,9</sup>：放疗 5 周，期间卡培他滨 825mg/m<sup>2</sup>，每天 2 次，每周 5 天或 7 天。

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

†NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内（即，采用 1200 mg/m<sup>2</sup>/d 的表述，而不是 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46 小时），以最大程度地减少医疗失误。

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见 [MS-17](#)

参考文献见 [REC-C 2-2](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C  
2-1

## 辅助治疗的原则（2-2）

### 参考文献

1. 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. 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.
3. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-2704.
4. Schmoll HJ, Cartwright T, 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 DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As
5. Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrare L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol 1989;7:1419-1426.
6. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994; 331:502-507.
7. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. J Clin Oncol.2002;20:1744-1750
8. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. J Clin Oncol 2002;20:1744-1750..
9. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (suppl):3504. Available at: [http://abstract.asco.org/AbstView\\_102\\_77485.html](http://abstract.asco.org/AbstView_102_77485.html)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C  
2-2

## 放射治疗的原则

- 放射野应包括肿瘤或者瘤床及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结、髂内淋巴结。T4 肿瘤侵犯前方结构时需照射髂外淋巴结。
- 应用多野照射技术（一般 3-4 个照射野）。应采取改变体位或其他方法尽量减少照射野内的小肠。
- 腹会阴联合切除术后患者照射野应包括会阴切口。
- 调强放疗（IMRT）仅限于临床试验或特定的临床情形如：之前接受过放疗后复发的患者。
- 放疗剂量：
  - 盆腔剂量 45-50Gy/25-28 次。
  - 对于可切除肿瘤，照射 45Gy 之后应考虑瘤床和两端 2cm 范围予追加剂量。术前放疗追加剂量为 5.4Gy/3 次，术后放疗为 5.4-9Gy/3-5 次。
  - 小肠受量应限制在 45Gy 以内。
- 术中放疗（IORT），如果可行，应该考虑在切缘很近或者有阳性切缘的肿瘤患者作为额外的治疗手段，特别适用于 T4 或者复发肿瘤患者。如果术中放疗不可行的话，在辅助性化疗之前可考虑缩野靶区予额外的 10-20Gy 外照射联合/或近距离照射。
- 对于不可切除的肿瘤，如果技术上可行，放疗剂量可能需要高于 54Gy。
- 放疗期间应同期使用 5-Fu 为基础的化疗。
- 肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）（3 类）。
- 副反应处理：
  - 女性患者应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。
  - 男性患者应该被告知不孕不育的风险，并提供相关精子库的信息。
  - 女性患者应该被告知不孕不育的风险，并在治疗前提供相关卵母细胞、卵细胞、卵巢组织库的信息。

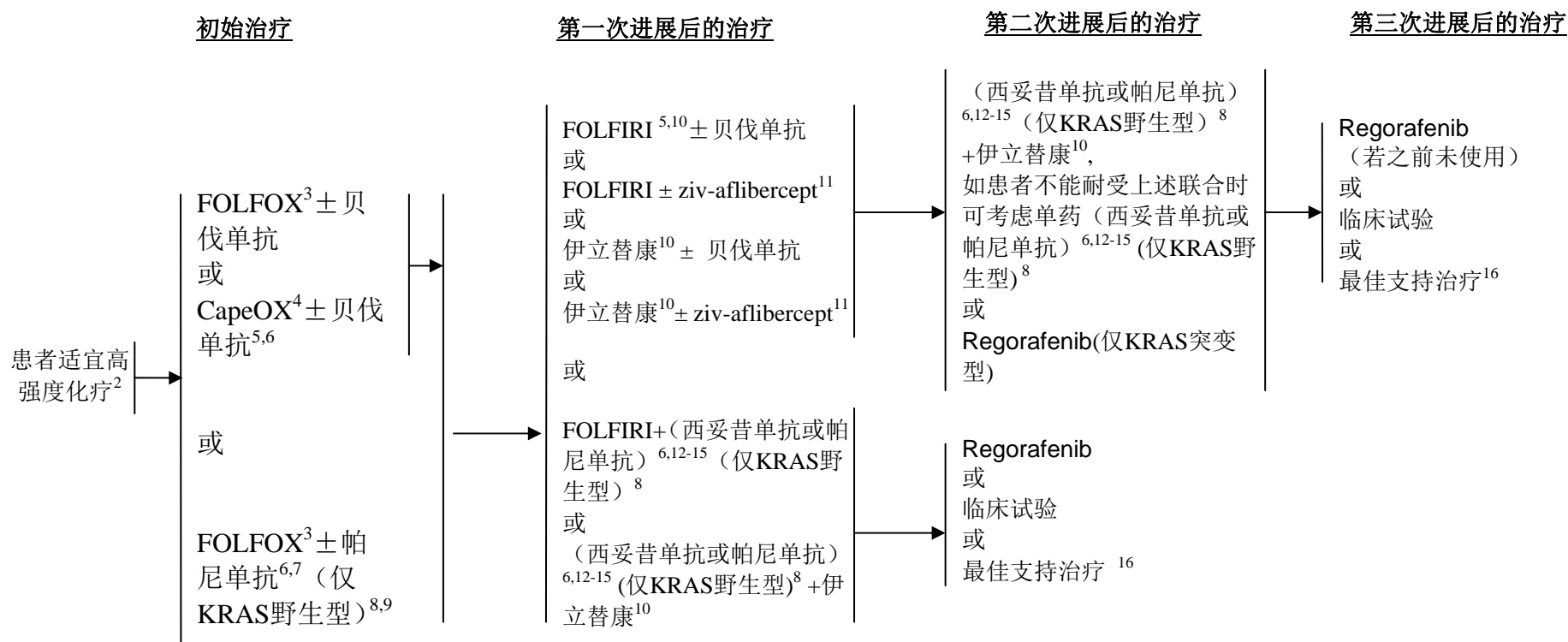
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-D



# 治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-1)



额外的治疗方法见[REC-E 9-2](#)至[REC-E 9-3](#)

不适宜进行高强度治疗的患者, 参见[REC-E 9-4](#)

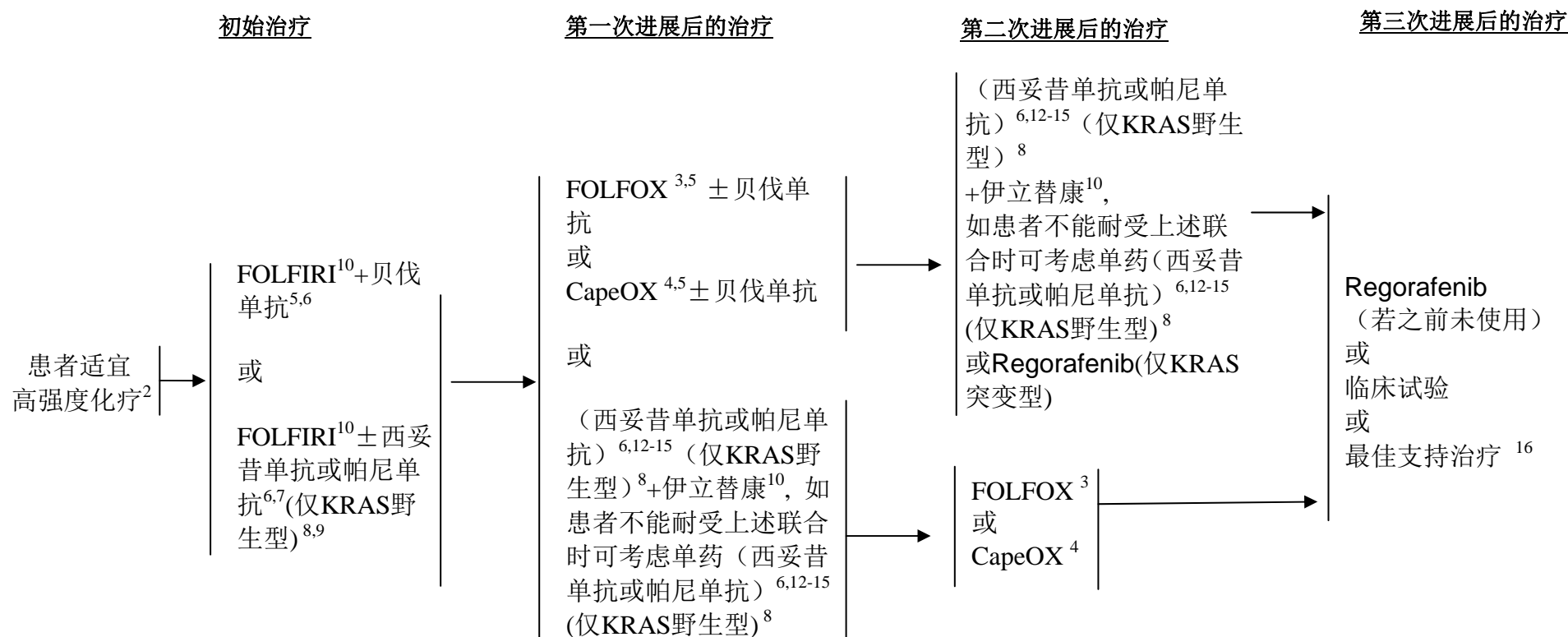
脚注见[REC-E 9-5](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
9-1

## 治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-2)



额外的治疗方法见[REC-E 9-1](#)至[REC-E 9-3](#)

不适宜进行高强度治疗的患, 参见[REC-E 9-4](#)

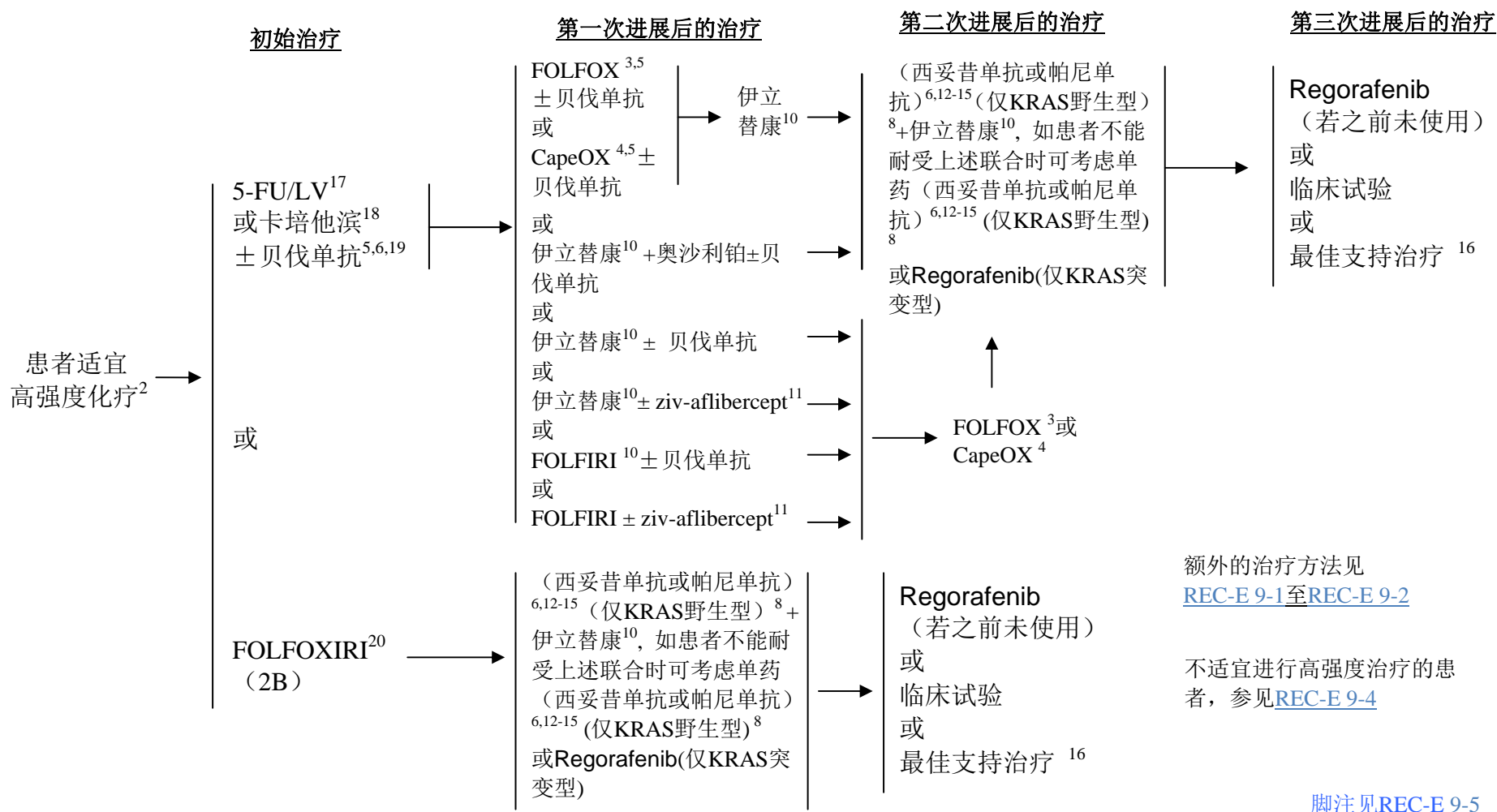
脚注见[REC-E 9-5](#)

REC-E  
9-2

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

## 治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-3)



注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

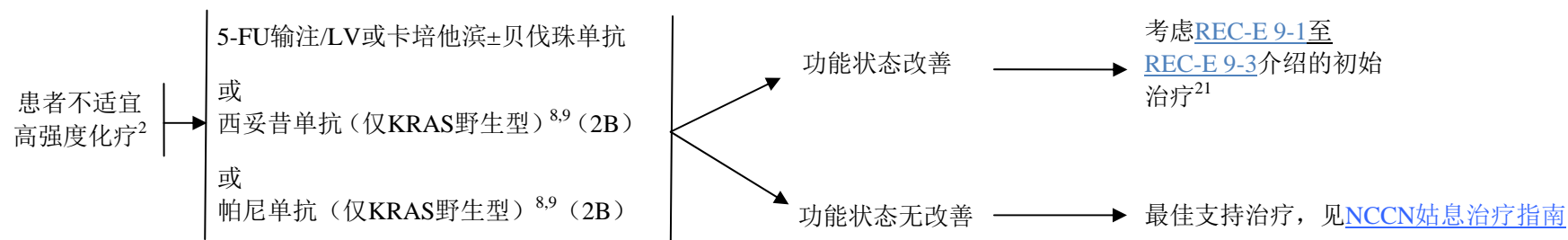
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
9-3

## 治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗<sup>1</sup>: (9-4)

### 初始治疗

### 第一次进展后的治疗



脚注见REC-E 9-5

REC-E  
9-4

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

## 晚期或转移性直肠癌的化疗（9-5）

- 1 化疗的参考文献见[化疗方案及参考文献（COL-C 9-6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3-4个月后或如果出现严重的神经毒性（ $\geq 2$ 度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400。目前仍没有足够证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。
- 4 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自欧洲，其标准方案为卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连服14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大（其他氟嘧啶类药物亦如此），因而需降低卡培他滨的剂量。降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。对于体力状态评分良好的患者，推荐卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，在第一周期密切监测毒性反应，如有指征可调整剂量。
- 5 65岁及以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。
- 6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (6): 563-572..
- 7 如果初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或者随后的治疗中均不应再使用西妥昔单抗或者帕尼单抗。
- 8 见病理评估的原则 [（REC-A 5-4）](#) — KRAS和BRAF突变检测。
- 9 尚缺乏足够的证据，依据患者的V600E BRAF突变状态来指导抗EGFR单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。
- 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 尚无数据支持使用FOLFIRI-贝伐单抗治疗进展的患者采用FOLFIRI-ziv-aflibercept方案有效，反之亦然。Ziv-aflibercept仅在与FOLFIRI联合时，对未曾用过FOLFIRI的患者有效。
- 12 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。
- 13 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。
- 14 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。
- 15 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。现时有限的资料提示，患者存在V600E突变时，一线治疗进展后使用抗EGFR单抗治疗是无效的。
- 16 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。
- 17 首选静脉输注5-FU。
- 18 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。
- 19 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。
- 20 尚无成熟的数据支持FOLFOXIRI方案联合生物靶向制剂。
- 21 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
9-5



## 晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案（9-6）

### FOLFOX

#### mFOLFOX6

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
每 2 周重复<sup>1,2</sup>

#### mFOLFOX6+贝伐珠单抗<sup>2,3,¶</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
贝伐珠单抗 5mg/kg IV, 第一天  
每 2 周重复

#### mFOLFOX6+帕尼单抗<sup>2,4</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
帕尼单抗 6mg/kg IV 大于 60 分钟，第一天  
每 2 周重复

### CapeOX<sup>1,5</sup>

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> IV 大于 2 小时，第一天  
卡培他滨 850~1000<sup>‡</sup> mg/m<sup>2</sup>，每天两次口服，第 1~14 天  
每 3 周重复

### CapeOX+贝伐珠单抗<sup>1,5,6 ¶</sup>

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> IV 大于 2 小时，第一天  
卡培他滨 850~1000<sup>‡</sup> mg/m<sup>2</sup>，每天 2 次口服，第 1~14 天，随后休息 7 天  
贝伐珠单抗 7.5mg/kg IV, 第一天  
每 3 周重复

有关醛氢叶酸短缺的重要提示请参见 **MS-17**

参考文献见 REC-E 9-9

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

<sup>†</sup> NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内（即，采用 1200 mg/m<sup>2</sup>/d 的表述，而不是 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46 小时），以最大程度地减少医疗失误。

<sup>‡</sup> 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量 1000 mg/m<sup>2</sup>，每日 2 次，连续 14 天，每 21 天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的 CapeOX 方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

<sup>¶</sup> 贝伐珠单抗的给药速度在 0.5 mg/kg/分钟时很安全（5 mg/kg 的剂量输注时间超过 10 分钟，7.5 mg/kg 的剂量输注时间超过 15 分钟）。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
9-6

## 晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案（9-7）

### FOLFIRI<sup>7</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
每 2 周重复

### FOLFIRI<sup>7</sup>+ 贝伐珠单抗<sup>8,¶</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
贝伐珠单抗 5mg/kg 静注，第一天  
每 2 周重复

### FOLFIRI<sup>7</sup>+ 西妥昔单抗

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
每 2 周重复  
西妥昔单抗首剂 400mg/m<sup>2</sup> 静注超过 2 小时，然后 250mg/m<sup>2</sup> 静注超过 60 分钟，每周重复<sup>9</sup>  
或西妥昔单抗 500mg/m<sup>2</sup> 静注超过 2 小时，第一天，每 2 周一次<sup>10</sup>

### FOLFIRI<sup>7</sup>+ 帕尼单抗<sup>11</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
帕尼单抗 6mg/kg IV 大于 60 分钟，第一天  
每 2 周重复

### FOLFIRI<sup>7</sup>+ ziv-aflibercept（阿柏西普）<sup>12</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注大于 30-90 分钟，第 1 天  
LV\* 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时，配合伊立替康注射时间，第 1 天  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天，然后 1200 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天持续静脉输注  
（总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时）<sup>†</sup>  
Ziv-aflibercept 4mg/kg IV  
每 2 周重复

### 卡培他滨<sup>13</sup>

850~1,250 mg/m<sup>2</sup>，口服，每天 2 次，第 1~14 天；每 3 周重复

### 卡培他滨<sup>13</sup>+ 贝伐单抗<sup>6¶</sup>

850-1250 mg/m<sup>2</sup> 口服 每日 2 次，1-14 天；每 3 周重复  
贝伐单抗 7.5 mg/kg, IV，第一天，每 3 周重复

有关醛氢叶酸短缺的重要提示请参见 **MS-17**

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

<sup>†</sup>NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内（即，采用 1200 mg/m<sup>2</sup>/d 的表述，而不是 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46 小时），以最大程度地减少医疗失误。

¶贝伐珠单抗的给药速度在 0.5 mg/kg/分钟时很安全（5 mg/kg 的剂量输注时间超过 10 分钟，7.5 mg/kg 的剂量输注时间超过 15 分钟）。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
9-7

参考文献见 REC-E 9-9

## 晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案（9-8）

### 静脉推注或输注5-FU/LV

#### Roswell-Park方案<sup>14</sup>

LV 500 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，第1、8、15、22、29、36天

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

#### 简化的双周5-FU输注/LV方案（sLV5FU2）<sup>7</sup>

LV\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2小时，第1天

随后5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注，然后1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）<sup>†</sup>

每2周重复

#### 每周方案

LV 20 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注  
每周重复<sup>15</sup>

LV 500 mg/m<sup>2</sup>，5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>24小时输注  
每周重复<sup>16</sup>

#### IROX<sup>17</sup>

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

#### FOLFOXIRI<sup>18</sup>

伊立替康165 mg/m<sup>2</sup>，奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>，LV 400\*mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，第1天，  
然后5-FU 1600 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注  
（总量3200 mg/m<sup>2</sup>，输注48小时）<sup>†</sup>，第1天开始  
每2周重复

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

<sup>†</sup>NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1200 mg/m<sup>2</sup>/d的表述，而不是2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

¶贝伐珠单抗的给药速度在0.5 mg/kg/分钟时很安全（5 mg/kg 的剂量输注时间超过10分钟，7.5 mg/kg的剂量输注时间超过15分钟）。

### 伊立替康

伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1、8天， 每3周重复<sup>19、20</sup>

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

### 西妥昔单抗(仅KRAS野生型) ± 伊立替康<sup>10,21</sup>

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

或西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>10</sup>

±

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

或伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，每2周重复

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

### 西妥昔单抗(仅KRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup> 输注，然后250 mg/m<sup>2</sup>，每周1次<sup>21</sup>

或西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>10</sup>

### 帕尼单抗(仅KRAS野生型)<sup>22</sup>

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

### Regorafenib（瑞戈菲尼）<sup>23</sup>

Regorafenib 160mg， 口服，每日一次，第1-21天，每28天重复

有关醛氢叶酸短缺的重  
要提示请参见 [MS-17](#)

参考文献见 REC-E 9-9

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
9-8

## 晚期或转移性结肠癌的化疗-参考文献（9-9）

- 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 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>
- 3 Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 4 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
- 5 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。
- 6 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>
- 7 Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7
- 8 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>
- 9 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.
- 10 Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- 11 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. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>
- 12 Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl.):3505. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3505](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3505)
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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;14:2274-2279.
- 16 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;355:1041-47.
- 17 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.
- 18 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..
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237.
- 22 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.
- 23 Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 4):LBA385. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=115&abstractID=87795](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87795)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
9-9

## 随诊的原则

### 结直肠癌长期随访保健计划

#### 结直肠癌随诊：

- 参见 [REC-7](#)
- 长期随访应该仔细安排并有较好的药物治疗和监督，包括肿瘤筛查，常规健康检查，预防。
- 常规的 CEA 检测和定期的 CT 扫描对于生存期超过 5 年的患者并不常规推荐。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。

#### 疾病及治疗的远期后遗症处理：<sup>1-5</sup>

- 慢性腹泻或失禁<sup>3-6</sup>
  - 考虑止泻药、硬化大便药、调节饮食及成人尿布。
- 盆腔手术和/或放疗后泌尿生殖功能障碍<sup>6,7</sup>
  - 筛查性功能障碍，勃起障碍，性交困难和阴道干涩
  - 筛查排尿困难，尿频，尿急
  - 如果症状持续考虑转诊为泌尿专家或妇科医生

#### 长期生存患者的建议和转诊至社区医生：<sup>8</sup>

（假定初级保健医生具有癌症随访的义务）

- 病历详细记录患者所有的治疗，包括手术、放疗、化疗。
- 详细记录患者可能出现的临床表现，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗的远期后遗症。

- 随诊方案的建议。
- 记录需要转诊的时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

#### 癌症筛查建议：

这些推荐仅使用于平均风险的患者。对于高风险患者的推荐应该针对个体来制定。

- 乳腺癌：请参照 NCCN 乳腺癌筛查指南
- 宫颈癌：请参照 NCCN 宫颈癌筛查指南
- 前列腺癌：请参照 NCCN 前列腺癌早期筛查指南

#### 生活方式和健康咨询<sup>9</sup>：

- 终身保持健康的体重
- 采取积极锻炼的生活方式（一周中的大多数时间每天均有 30 分钟中等强度的体力活动）。体力活动推荐应该根据治疗后遗症来做相应的调节（如：造口术，神经毒性）。
- 制定合理的饮食计划，强调多吃植物类食物。
- 限制酒精饮料。
- 戒烟应该根据患者的具体情况而定。

其他健康检测和免疫接种应在初级保健医生指导下进行。治疗后的患者应该终身同初级保健医师保持联系。

1. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110: 2075-2082.
2. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs.nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995;38:361-369.
3. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003;18:987-994.
4. DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. European Journal of Cancer Care 2006;15:244-251.
5. McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. British Journal of Cancer 2004;90:2278-2287.
6. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Eur J Cancer 2009;45:1578-88.
7. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Brit J Cancer 2008;95:1020-28.
8. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.
9. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity CA Cancer J Clin 2006;56:254-281.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-F



## 分期

表 1. T、N、M 的定义<sup>a</sup>

### 原发肿瘤 (T)

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

### 区域淋巴结 (N)

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

### 远处转移 (M)

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

表 2. 解剖分期/预后组别<sup>a</sup>

期别	T	N	M	Dukes <sup>*</sup>	MAC <sup>*</sup>
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
II A	T3	N0	M0	B	B2
II B	T4a	N0	M0	B	B2
II C	T4b	N0	M0	B	B3
III A	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
III B	T3-4a	N1	M0	C	C2
	T2-3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
III C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IV A	任何 T	任何 N	M1a	—	-
IV B	任何 T	任何 N	M1b	-	-

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> 肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT4b。但是，若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为 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)。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

ST-1

## 讨论

### NCCN 证据和共识的分类:

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

注：如非标明，所有共识级别均为2A类。

## 目录

概述 .....	MS-2
风险评估.....	MS-2
TNM 分期.....	MS-2
病理 .....	MS-3
维生素 D 在结直肠癌中的作用 .....	MS-4
非转移性疾病的临床表现和治疗 .....	MS-4
息肉样癌的处理.....	MS-4
直肠癌的处理.....	MS-5
临床评估/分期.....	MS-5
手术方式.....	MS-6
可切除非转移性疾病的新辅助/辅助治疗.....	MS-7
T1-T2 直肠癌的治疗建议 .....	MS-12

T3 直肠癌和淋巴结阳性直肠癌的治疗建议 .....	MS-12
T4 病灶和/或局部不可切除直肠癌的治疗建议.....	MS-12
转移性直肠癌的处理原则 .....	MS-13
肝脏为导向的治疗方式 .....	MS-13
肝动脉灌注 (HAI) .....	MS-13
肝脏为导向的放疗 .....	MS-14
肿瘤消融术 .....	MS-14
肿瘤腹膜播散 .....	MS-14
判定可切除性 .....	MS-15
可切除性的转化 .....	MS-15
可切除转移瘤的新辅助和辅助治疗 .....	MS-16
贝伐单抗新辅助化疗用于可切除转移性直肠癌 .....	MS-17
西妥昔单抗及帕尼单抗术前用于可切除转移性直肠癌: KRAS 和 BRAF 基因状态的作用.....	MS-17
晚期或转移性直肠癌的化疗 .....	MS-19
同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议 .....	MS-19
同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议 .....	MS-19
异时性转移性直肠癌的治疗建议 .....	MS-20
晚期结直肠癌临床试验的研究终点 .....	MS-21
治疗后的监测 .....	MS-21
CEA 水平升高的处理 .....	MS-22
局部复发性直肠癌的治疗 .....	MS-22
生存保健计划 .....	MS-22
小结 .....	MS-23

MS-1

## 概述

在美国结直肠癌是四大常见癌症之一,并且癌性死亡率高居第二位。2012 年,美国估计共有 40,290 例新发的直肠癌(其中男性 23,500 例,女性 16,790 例)。同年,美国将有 51,690 名患者死于结直肠癌<sup>1</sup>。但结肠癌和直肠癌的发病率从 1976 年的 60.5/10 万人群,降至 2005 年的 46.4/10 万人群<sup>2</sup>。并且在 1990~2007 年间,结直肠癌死亡率的下降超过了 35%<sup>1</sup>。下降的原因可能是筛查的普及而提高了早诊率以及治疗手段的进步。

本文稿总结了 NCCN 临床实践指南中关于直肠癌的处理。本指南以患者到初诊医师或胃肠病专家处就医时的临床表现开篇,然后依次阐述了诊断、病理分期、新辅助化疗、外科治疗、辅助治疗、转移复发的处理、病情随访以及生存保健。本指南在部分内容特别是转移癌的治理方面与结肠癌 NCCN 指南有相仿之处。如非表明,指南中所有的推荐均为 2A 类。专家组一致同意,应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗,这一点尤其适用于那些正在接受多学科综合治疗的晚期以及局部进展期结直肠癌患者。

## 风险评估

在美国,大约 20%的结肠癌伴有家族聚集性<sup>4,5</sup>,新诊断的腺瘤<sup>6</sup>或者浸润性癌患者<sup>7</sup>,其一级亲属患结直肠癌的风险增加。结直肠癌的遗传易感性包括一些研究较清楚的遗传性综合征,例如 Lynch 综合征(又称之为遗传性非息肉病性结直肠癌, HNPCC)<sup>8,9</sup>和家族性息肉病(FAP)<sup>10</sup>。因此,所有结肠癌患者均应根据“NCCN 结直肠癌筛查临床指南”中的规约进行家族史的询问。

Lynch 综合征是遗传决定的结肠癌易感性中最常见的类型,大约占有结直肠癌的 2-4%<sup>8,9,11,12</sup>。该遗传性综合征是 DNA 错配修复(MMR)基

因(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)发生胚系突变的结果。尽管通过基因测序来确定 MMR 基因发生了胚系突变可以确诊 Lynch 综合征,但患者在进行基因测序前通常会进行 2 轮的筛选:首先基于家族史,其次是对肿瘤组织进行初始检测。为了甄别那些可能属于 Lynch 综合征的结直肠癌个体,可以对结直肠癌标本进行 2 项初始检测:免疫组化检测 MMR 蛋白表达,因为突变而至该蛋白表达缺失;以及分析微卫星不稳定性(MSI), MSI 是 MMR 缺失的结果,由于 DNA 重复单元的插入或缺失而导致的,可通过检测肿瘤组织中短的 DNA 重复序列的数量改变来判定<sup>13</sup>。如免疫组化结果显示 MLH1 基因缺失应检测 BRAF 基因。存在 BRAF 突变表明 MLH1 表达下降是由体细胞 MLH1 基因启动子区域甲基化引起,而并非是通过胚系突变<sup>13</sup>。

专家组推荐,MMR 蛋白检测应强烈建议在所有 50 岁以下的结肠癌患者中开展,原因在于该群体中患 Lynch 综合征的可能性增加<sup>14</sup>。而且,在一些中心,现在对所有的结直肠肿瘤组织进行免疫组化检测(有时分析 MSI)以来决定哪些患者需要进行 Lynch 综合征相关的基因检测。这种所谓的“反射性检测”方法的费效比已经在结直肠癌中得到肯定,目前已经被国家疾控中心(CDC)的 EGAPP(预防和实践中基因检测方法的评估)工作组采纳并纳入医保<sup>15</sup>。更多的详尽信息请参看 NCCN 结直肠癌筛查临床指南。

## TNM 分期

NCCN 直肠癌指南与现行的 TNM 分期系统保持一致,采用了第 7 版的 AJCC 癌症分期手册(详见指南的表-1)<sup>16</sup>。第七版的结直肠癌分期系统做了一些改动<sup>17</sup>。例如,基于新的数据分析所显示的预后差异<sup>18</sup>,现将 T4 肿瘤进一步细分为 T4a(肿瘤直接浸润至脏层腹膜)和 T4b(肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官)。另一个值得注意的改变是将 N1 进一步细分为 N1a(1 个淋巴结转移)、N1b(2-3 个淋巴结转移)和 N1c(无区域淋巴结转移,但在浆膜下、系膜或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组

MS-2

组织中的存在肿瘤结节)；同时 N2 也被分为 N2a (4-6 个淋巴结阳性) 和 N2b (7 个或以上淋巴结阳性)。这些亚组分期反映了新数据所显示的淋巴结受累数目对预后的影响<sup>19</sup>，以及存在于原发瘤淋巴引流区域的“肿瘤结节”的预后价值<sup>20-24</sup>。I 期直肠癌定义为 T1-T2,N0,M0。II 期则细分为 IIA (原发瘤 T3,N0,M0)、IIB (T4a,N0,M0) 和 IIC (T4b,N0,M0)。III 期进一步细分为 IIIA (T1-2,N1/N1c,M0 或 T1,N2a,M0)、IIIB (T3-4a,N1/N1c,M0 或 T2-T3,N2a,M0 或 T1-T2,N2b,M0) 和 IIIC (T4a,N2a,M0 或 T3-4a,N2b,M0 或 T4b,N1-2,M0)。IVA 期被定为任何 T、任何 N 并伴有局限于单一器官或部位的远处转移 (M1a)。IVB 期则为任何 T、任何 N 并伴有超过单一器官或部位的远处转移 (M1b)<sup>16</sup>。前缀“p”和“yp”分别用于表示病理分期和接受过新辅助治疗后的病理分期<sup>16</sup>。

## 病理

通过对外科手术切除标本的检测可以获得病理分期的信息。直肠癌病理检查报告应涵盖如下一些具体信息<sup>25</sup>，包括：1) 肿瘤和标本的大体肉眼描述；2) 肿瘤细胞的分级；3) 肿瘤的肠壁浸润深度以及对周围组织的浸润程度 (T)；4) 送检淋巴结的数目和 5) 转移的淋巴结数目 (N)；6) 是否存在远隔器官、腹腔脏器的腹膜或非区域淋巴结的远处转移 (M)；7) 近侧、远侧和环周 (放射状) 切缘的状况<sup>16,25-30</sup>；8) 新辅助治疗的疗效<sup>16,25,31,32</sup>；9) 淋巴血管浸润<sup>16,25,33</sup>；10) 神经周围浸润<sup>34-36</sup>，以及 11) 肿瘤结节 (TD) 的数目<sup>20-24</sup>。

第七版 AJCC 分期系统中要求外科医生在手术标本上标记肿瘤浸润最深的部位以便病理科医生可以直接评价手术切缘<sup>16</sup>。手术切除的完整性评分分为 R0：完整切除，所有切缘阴性；R1：肿瘤切除不完整并有显微镜下阳性切缘，及 R2：肉眼可见肿瘤残留的不完整切除<sup>16</sup>。

环周切缘 (CRM) 是直肠癌的一个重要的病理学评价参数<sup>37</sup>。被腹膜 (浆膜) 完全包裹的结肠肠段，其放射状切缘也被称为腹膜切缘；而对腹膜外或者仅有部分腹膜包裹的结肠和直肠肠段来说，CRM 则尤为重要<sup>37</sup>。CRM 是肿瘤浸润最深处与直肠周围软组织切除边缘之间最近的放射状切缘 (也就是肿瘤朝向腹膜后或腹膜下的那一面)，应该以毫米来测量之。

CRM 的辨认有赖于通过对直肠及其系膜标本最外层环周表面的评价，往往需要对外表面进行墨水印迹标记以及对标本进行“切面包式”的切片检查<sup>26</sup>。在切缘 1mm 内存在肿瘤被专家组定义为切缘阳性<sup>28,30,39</sup>。

对切除的直肠标本进行 CRM 的准确评估是非常重要的，因为已有证据表明 CRM 不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因子<sup>37,39-41</sup>，这同样适用于接受新辅助治疗的患者<sup>29</sup>，也是术后作治疗决策时的一个重要考量。而且，一项 17000 名直肠癌患者的回顾性研究表明，与接受术前治疗的患者相比较，CRM 是直接手术者术后局部复发更好的预测指标<sup>29</sup>。由于单纯淋巴结转移而导致的 CRM 阳性应该特别说明，因为已有一些研究数据表明这种淋巴结转移导致的阳性 CRM 所导致的术后局部复发要低于肿瘤直接浸润所导致的 CRM 阳性者。遵循全系膜切除术 (TME) 后标本病理评估的额外部分内容见手术方法。

AJCC 和 CAP (美国病理学家学院) 分别推荐至少应检测 10-14 枚和 12-18 枚淋巴结以准确界定 II 期结直肠癌<sup>16,25,37</sup>。淋巴结送检数目根据患者年龄、性别、肿瘤分级和部位而有所不同<sup>42</sup>。关于准确界定早期直肠癌所需要检测的淋巴结最少数目，文献尚缺乏共识<sup>43</sup>。大多数的研究没有分开结肠和直肠来分析，而且，只是反映了以手术为初始治疗的病例的情况。有 2 项只限于直肠癌的研究指出至少送检 14 枚和 10 枚以上淋巴结才能准确判断 II 期直肠癌<sup>44,45</sup>。而且，接受过新辅助治疗的直肠癌患者平均淋巴结检出数目明显少于直接手术患者 (13:19, P<0.05, 7:10, P<0.0001)<sup>46,47</sup>。专家组推荐至少检测 12 枚淋巴结。

已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化 (IHC) 技术来检测某些特殊的肿瘤抗原<sup>48,49</sup>。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞以及“孤立的肿瘤细胞” (ITC)，应被视为“微转移”<sup>49,50</sup>。而且，有一项研究结果表明，直肠癌新辅助放疗后前哨淋巴结活检的敏感性仅为 40%<sup>51</sup>。在近来一项涉及 156 例结肠癌和 44 例直肠癌的研究中，通过这种“淋巴结超分期”仅仅改变了 1% 患者的真正分期<sup>52</sup>。另外一些研究注意到在淋巴结阴性患者身上检测到的微转移并不能预测结局<sup>53</sup>。目前而言，前



哨淋巴结活检以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎。

检测周围淋巴结中的 ITC 也可能有其价值，一项研究入组了 312 位 pN0 患者，结果显示细胞角蛋白染色阳性与复发风险升高相关<sup>54</sup>，淋巴结阳性患者复发比例为 14%，阴性者为 4.7% (HR, 3.00; 95% CI, 1.23 to 7.32;  $P = .013$ )。近期的一项荟萃分析也报道了相似的结论，对周围淋巴结应用 IHC 或 RT-PCR 方法检测 ITC，阳性患者预后较差<sup>55</sup>。检测前哨淋巴结的 ITC 有其研究价值，但当进行临床决策时应慎重考虑其应用价值。

第七版 AJCC 分期手册和最近颁布的 CAP 指南要求病理报告应该包括对新辅助治疗疗效进行评估的内容<sup>16,35</sup>。最低要求对存在肯定的治疗反映出“是/否”的判断。当然，专家组的观点，同样也是 CAP 的观点，应该将肿瘤对治疗的反应进行分级计分，分别为 0 分（完全反应，即未发现活的肿瘤细胞）到 3 分（反应不良，即少数或无肿瘤细胞消退，大量癌残留）<sup>16,25,31,32</sup>。

几项研究表明神经周围浸润 (PNI) 的存在意味着显著的不良预后<sup>34-36</sup>。例如，一项回顾性研究分析了在单一中心接受手术切除的连续的 269 例结直肠癌，发现无 PNI 者 5 年生存率是出现 PNI 者的 4 倍<sup>35</sup>。对 II 期肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者，5 年 DFS 分别为 29% 对 82% ( $p=0.0005$ )<sup>36</sup>。类似的结果也见于 III 期直肠癌中<sup>34</sup>。

淋巴结外肿瘤种植 (ENTD) 是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节，不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润，或者，比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存，因此，在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目<sup>20-24</sup>。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的 pN0 患者，其 5 年生存率高达 91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的患者仅为 37.0% ( $p<0.0001$ )<sup>24</sup>。结外肿瘤种植归类为 pN1c<sup>16</sup>。

## 维生素 D 在结直肠癌中的作用

已有前瞻性研究表明维生素 C 缺乏可能与结直肠癌的发病有关，而补充维生素 D 则可能降低患结直肠癌的风险<sup>56-59</sup>。而且，2 项前瞻性研究表明，低水平的维生素 D 与结直肠癌患者的高死亡率相关，尤其是 III 期和 IV 期疾病<sup>60,61</sup>。另外，一项包含 515 例 IV 期结直肠癌的研究表明，82% 的患者存在维生素 D 不足 ( $<30\text{ng/ml}$ )，50% 的患者则是维生素 D 缺乏 ( $<20\text{ng/ml}$ )<sup>62</sup>。虽然如此，尚未有一项研究证实补充维生素 D 能改善患者的预后。医学研究所在最近的一项报告中指出，目前数据所支持的维生素 D 的作用，唯一能证实的就是对骨骼的健康作用，而在癌症和其他疾病均未获证实<sup>63</sup>。鉴于该报告，并且缺乏 1 类证据，NCCN 专家组成员目前不推荐对结直肠癌患者的维生素 D 缺乏进行常规筛查，也不主张常规进行维生素 D 替代治疗。

## 非转移性疾病的临床表现和治疗

### 息肉样瘤的处理

当决定对内镜下切除的腺瘤性息肉或绒毛状腺瘤患者行外科手术切除时，临床医师应评估病理资料<sup>64</sup>并和患者共同商讨。直肠恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层 (pT1)<sup>49</sup>。相反，归为原位癌 (pTis) 的息肉没有穿透入黏膜下层，因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能<sup>37</sup>。NCCN 专家组推荐在结肠镜检查的时候或者其后 2 周内进行癌性息肉的定位标记。

如果患者是带蒂广基腺瘤（管状、管状绒毛状或绒毛状）伴癌浸润，内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特征，此时无需再施行手术切除<sup>64</sup>；预后良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性<sup>64</sup>。对于镜下完整切除、具有上述预后良好组织学特征的广基癌性腺瘤患者，也许可以考虑观察，但应注意，与有蒂的息肉相比，无蒂癌性息肉发生不良预后事件的比率显著增加，包括疾病复发、死亡率



和血源性播散。也可参见指南中“病理检查的原则”之“内镜下切除的恶性息肉”部分（REC-A）。对这些患者而言，直肠手术也是一种选择。

直肠手术也推荐用于具有预后不良组织学特征的恶性息肉或镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者。预后不良的组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润，或切缘阳性。这些患者出现淋巴结转移的风险增高。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。阳性切缘的定义如下：距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞<sup>64,66,68</sup>。

如果息肉镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者，建议经肛局部切除或经腹直肠切除。对具有预后不良的组织学特征者，则应该考虑行经腹直肠切除术以保证可以行淋巴结切除术。术前经直肠内镜超声检查有可能提供更多的信息来指导手术方式的选择，尽管这种方法对检测残留肿瘤的准确性有限（详见“临床评估/分期”）<sup>69</sup>。所有行直肠息肉切除的患者均应接受指南中所描述的定期结肠镜随访<sup>70</sup>。

## 直肠癌的处理

直肠癌的定义是硬性直肠镜下距肛缘 12cm 以内的癌性病变<sup>71</sup>。支持这个定义的部分证据来自 Kapiteijn 等的研究<sup>72</sup>，该研究包含一个基于肿瘤部位的复发风险的亚组分析。单因素分析显示肿瘤下缘位于肛缘 10.1cm 以上的患者，其局部复发率较低，而且该组患者中接受放射治疗和手术联合的局部复发率与接受单纯手术治疗者无显著差异<sup>72</sup>。近期一项回顾性研究表明直肠癌或直乙交界癌患者其治疗方案的选择受到了病变定位是由硬质直肠镜还是结肠镜来完成的影响<sup>73</sup>。

为一个直肠癌患者量身定做一套最优的个体化治疗计划是个很复杂的过程。除了要考虑手术能到达的根治程度（即根治或姑息），还要考虑治疗带来的所谓的功能性结果，包括保留正常排便功能/肛门节制功能以及保留泌尿生殖功能的可能性。尤其对远端（低位）直肠癌患者而言，要同时达到根治肿瘤并将对患者生活质量的影响减低到最小，是非常具有挑战性的<sup>74</sup>。而且，与结肠癌相比，直肠癌的盆腔局部复发风险要大得多，而盆腔复发者往往预后不良<sup>75-77</sup>。因此，推荐为特定的治疗方法筛选出合适的患者，实施放化疗（ChemoRT）和手术联合的序贯多学科综合治疗。

## 临床评估/分期

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

应该对适合手术切除的直肠癌患者进行完整的分期评价，包括：全结肠镜和硬质直肠镜检查来明确肿瘤的部位（即主管医生应用硬质直肠镜测量肿瘤下缘距离肛门的距离），并排除伴发的同时性结直肠肿瘤或其他病变；仔细的全身体格检查，包括身体状况（PS）评估来决定手术风险；血癌胚抗原（CEA）水平测定，胸、腹和盆腔的基线 CT 扫描。关于 PET-CT 检查，专家组的共识是基线检查时 PET-CT 不应列为常规检查。而且，直肠癌患者有可能接受某些影像学检查的话，例如经直肠内镜超声和磁共振（MRI），将有可能对直肠癌浸润深度和区域淋巴结进行术前评价<sup>78</sup>。术前的 CT 扫描可以提供肿瘤严重程度以及是否伴有其他器官转移的额外信息。因此，专家组推荐将直肠腔内超声、直肠内或盆腔 MRI 以及胸腹盆腔 CT 扫描作为直肠癌术前分期评价的检查手段。

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

织结构，包括直肠系膜的筋膜<sup>79</sup>，因此，MRI 检查能为那些进展期直肠癌提供环周切缘（CRM）术前评估的潜在优势<sup>80-82</sup>。

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

## 手术方式

直肠癌原发灶的手术治疗方法众多，主要取决于肿瘤的部位以及肿瘤的广泛程度<sup>83-84</sup>。这些手术方法包括局部切除方法，如息肉切除、经肛门局部切除和经肛门显微手术（TEM）；以及经腹的更大侵入性手术方法（例如低位前切除术[LAR]，行结肠-肛管吻合的全直肠系膜切除术[TME]，或腹会阴联合切除术[APR]）<sup>83,84</sup>。

经肛门局部切除可能适用于经过挑选的部分 T1,N0 早期癌肿。距离肛缘 8cm 以内、肿瘤小于 3cm、侵犯肠腔周径<30%的中高分化病灶、没有区域淋巴结转移的证据，可以行经肛门局部切除，切缘阴性即可。如果病灶能在直肠内适当定位，经肛门内镜下显微手术（TEM）能使小肿瘤的切除变得更加容易。从技术上而言，TEM 适用于更近侧端的病灶。局部切除和 TEM 要求垂直全层切除肠壁到直肠旁脂肪，基底和黏膜 3mm 以上的切缘阴性，避免分块切除。切除标本固定并送病理科前应由外科医生标明方向并钉紧（以便评价标本的切缘方向）。局部切除的优点包括极低的并发症（如保留了括约肌功能）和死亡率，以及术后恢复较快<sup>74,85</sup>。局部切除后如果病理检查发现预后不良的因素，如肿瘤分化差、切缘阳性、脉管浸润（LVI），神经浸润或肿瘤浸润黏膜下层的下 1/3（sm3 级）<sup>86,87</sup>，则推荐再次施行根治性切除。有关 T2 肿瘤接受局部切除的远期疗效的资料尚有限，包括局部复发的风险<sup>85</sup>。

经肛门局部切除的局限包括没有切除淋巴结来完成病理分期。而且，有证据表明早期直肠癌的淋巴结微转移不但很常见而且很难被内镜超声发现<sup>88</sup>。这些发现也许可以解释为何接受局部切除的患者局部复发率高于根治性切除者<sup>85,89</sup>。近来的一项回顾性研究分析了 1985-2004 年间 282 个接受

了经肛门局部切除或根治性切除的 T1 直肠癌患者，发现两组的局部复发率分别为 13.2%和 2.7%（ $p=0.001$ ）<sup>89</sup>。另一项包含 2124 例患者的类似的回顾性研究也发现局部切除和根治性切除的局部复发率分别为 12.5%和 6.9%（ $p=0.003$ ）<sup>85</sup>。

对于未达到局部切除标准的直肠癌患者应该行经腹切除。尽量选用保留器官功能的手术，如保持括约肌功能，但不是所有的病例都能达到这一要求。术前新辅助放化疗可能使肿瘤体积缩小（详见“新辅助/辅助治疗”），对那些因为肿瘤体积过大而难以行保留肛门括约肌手术的患者而言，新辅助放化疗也许可以让保肛手术成为可能。

经腹直肠切除建议行 TME 手术，TME 操作涉及将直肠系膜内的结构当作一个“肿瘤包裹”整块锐性切除，包括相关的血管淋巴管结构、脂肪组织和直肠系膜筋膜。TME 还可以保留自主神经功能<sup>74,85,90</sup>。直肠癌淋巴结引流区域与部位有关。远端直肠癌能向上方和侧方的淋巴结转移，但是近端直肠癌几乎只向上方转移<sup>91</sup>。TME 手术目的就是要根治性切除肛提肌以上的肿瘤所在的淋巴引流区域<sup>92</sup>。专家组不建议常规扩大清扫范围至髂血管旁淋巴结，除非临床怀疑有转移。对肛门功能完好而且远端清扫彻底的患者，TME 后可以行结肠肛管吻合。

对于病灶位于中部或者上部直肠癌，可以采取低位前切除术（LAR）切除至肿瘤下界远侧 4~5cm，然后行结直肠吻合重建术。当结直肠重建不能完成时，需要行结肠造口。推荐行广泛的直肠系膜切除以期提高淋巴结廓清的效果和增加取得阴性 CRM 的可能性。

如果肿瘤直接侵犯了肛门括约肌或者肛提肌，那么就必須行 APR 手术。如果完整切除肿瘤并切缘阴性则会导致肛门括约肌丧失功能而大便失禁的话，APR 手术也是必须的选择。APR 手术涉及整块切除直乙交界、直肠和肛门，连同周围的肠系膜、直肠系膜（TME）以及盆腔软组织，该术式需要结肠造口<sup>93</sup>。

病理科医生在 TME 手术之后评估手术标本中起到重要作用，评估包括大体评价标本外观以及系膜完整性和 CRM<sup>94,95</sup>。直肠系膜标本的具体评估应该实行评分，如荷兰直肠癌研究中提供的方法，而该方法受到了 NCCN 专家组的认可<sup>28</sup>。

最近一项比较研究得出结论，与 LAR 相比，行 APR 的患者局部控制率及总体生存率较差<sup>79,97</sup>。这些差异是否由手术操作、病人和肿瘤的相关特性、或这些因素联合起来的影响所致，现在并不清楚。然而，最近的一项包含欧洲 5 个大型试验共 3633 名 T3-4 直肠癌患者的回顾性研究也证实了 APR 手术本身增加了局部复发和死亡的风险<sup>96</sup>。

腹腔镜直肠癌手术的随机试验数据尚有限<sup>98,99</sup>。一项大型的回顾性临床研究，非随机入组了 4405 位直肠癌患者，腹腔镜及开放手术在复发及总生存率方面没有明显差异，但腹腔镜组的术后并发症较少，其他生活质量的相关指标较好<sup>100</sup>。COREAN 临床研究随机入组了 II 及 III 期中低位直肠癌患者行开放手术或腹腔镜手术<sup>101</sup>。尽管现在还并未报道 3 年 DFS，但是腹腔镜组表现出了短期获益。

到目前为止，最大程度显示腹腔镜手术方式存在获益的临床试验当属 CLASSIC 研究。在比较腹腔镜和开放手术的 CLASICC 试验中，794 名患者接近一半是直肠癌<sup>98</sup>。两组直肠癌局部复发率、无瘤生存率（DFS）、总生存率（OS）没有差异。CLASICC 试验的 5 年随访结果也证实两组之间上述疗效指标并无差异，尽管腹腔镜手术组的患者 OS 有延长的趋势（52.9%对 60.3%， $p=0.132$ ）<sup>102</sup>。对比腹腔镜和开放直肠癌手术随机试验的结论受到某些因素混淆<sup>103</sup>，而且，腹腔镜直肠手术的长期生存结果尚未报道。

目前相关研究的综述，荟萃分析及小型的临床研究也已报道<sup>104-109</sup>，均认为腹腔镜手术方式安全可行。与开放手术相比腹腔镜手术看似存在相近或较优的预后，但是仍需要更高级别的证据来支持。另外一些对比直肠癌开放性手术和腹腔镜手术的临床试验正在进行中（包括 clinicaltrials.gov NCT00297791 [COLOR II]，NCT00470951 [CTS-179]，NCT00726622 [ACOSOG-Z6051]，NCT00147134 [JCOG0404]）。目前专家组不建议临床试验以外的腹腔镜直肠癌手术。

## 可切除非转移性疾病的新辅助/辅助治疗

因为较高的局部复发风险，II 期（T3-4，淋巴结阴性，肿瘤穿透肠壁肌层）或 III 期直肠癌（淋巴结阳性，无远处转移）的新辅助/辅助治疗通常包括局部区域治疗，因为局部复发危险较高。这种风险主要因为直肠与盆腔结构和脏器间的间隙太小、直肠无浆膜包裹以及手术切除时因技术难度而难以获得较宽的手术切缘。与之相反，结肠癌的辅助治疗更多的是关注如何预防远处转移，因为结肠癌的局部复发率很低。

与单纯手术相比，虽然术前多学科综合治疗降低了直肠癌的局部复发率，但同时也增加了毒副反应（例如放射性损伤、血液学毒性等）<sup>38,110</sup>。因此，建议对那些具有局部复发低风险的直肠癌患者（如高位 T3N0M0 病灶，切缘干净，具有预后良好的因素），也许采用手术及术后辅助化疗更合适<sup>38,111,112</sup>。另一方面，近来的一项多中心回顾性研究结果表明，术前 EUS 或 MRI 分期为 T3N0 的 188 例直肠癌，全部接受术前放化疗，术后的标本进行病理检查后发现其中 22% 的患者伴有转移阳性淋巴结<sup>113</sup>，提示很多患者术前分期过低，应该能从放化疗中获益。因此，对 T3N0 的直肠癌，指南推荐术前放化疗。

包含手术、放射治疗（RT）和化学治疗的多学科综合治疗推荐适用于绝大多数的 II/III 期直肠癌患者。而术前盆腔放射治疗的应用正在发生革新。目前，对这些患者的治疗，指南推荐氟尿嘧啶为基础的术前同步放化疗和术后辅助化疗。围手术期的治疗（放化疗、化疗）总疗程一共 6 个月。

## 术前放疗对术后放疗

有一些临床试验比较了术前放疗和术后放疗的情况<sup>114,115</sup>。德国直肠癌研究协作组开展了一项大型的前瞻性随机对照临床试验（CAO/ARO/AIO-94 试验），比较术前和术后同期放化疗治疗 II/III 期直肠癌的疗效<sup>114</sup>。该研究结果表明术前放化疗显著降低局部复发（6%对 13%， $P=0.006$ ），也显著减少了治疗相关毒副反应（27%对 49%， $p=0.001$ ），但两组的总生存相似。本试验的长期随访结果已报道<sup>116</sup>。术前放疗组与术后放疗组的 10 年局部复发率分别为 7.1%与 10.1%（ $P=0.048$ ）。两组患者的



10年总生存率（59.6% vs 59.9%； $P = .85$ ），无病生存率及远处转移率相似。

据推测术前放射治疗的优点不但与肿瘤的反应有关，也和正常组织的保护相关<sup>114, 115, 117</sup>。首先，肿瘤体积的减小，可能使得切除更加容易，也可能会增加保留肛门括约肌功能的可能性。尽管一些研究提示术前放疗或放化疗增加了直肠癌保肛率<sup>114, 115</sup>，但最近发表的两个涉及直肠癌术前放化疗随机试验的荟萃分析并不支持这个结论<sup>118, 119</sup>。其次，未接受手术治疗的照射野组织氧含量较好，可能有助于增加对放射治疗的敏感性。再次，术前放疗还可以避免对小肠产生放射性损伤，因为由于粘连，术后这些小肠往往会堆积于盆腔。最后，由于放疗野内的组织结构将被切除，因此，术前放疗增加了利用更健康的结肠来进行吻合的可能性（也即吻合口始终未受放疗的影响，因为照射过的肠段都被切除了）。然而，术前放疗的一个缺点是可能使那些其实并不需要辅助放疗的早期病例接受了过度治疗<sup>114, 120</sup>。所幸的是，直肠癌术前分期技术的改进，如内镜超声和 CT，使得术前分期越来越准确，但是分期过高的情况仍然存在<sup>113</sup>。权衡这些优缺点，专家组推荐对 II/III 期直肠癌进行术前放化疗。

术后放化疗推荐用于术前分期为 I 期但经术后病理标本检查确定分期为 II/III 期的直肠癌。术后放化疗方案通常采用“三明治（夹心饼）”式的治疗模式——在放射治疗之前和之后给予化疗（经典的方案以 5-FU 为基础）<sup>112, 121, 122</sup>。在直肠癌术后放化疗之前和之后使用 FOLFOX 或卡培他滨化疗的经验是来自结肠癌已知治疗数据的外推<sup>123, 124</sup>。

### 和放射同步的化疗

有许多临床试验评价了在放疗中加入化疗来辅助手术治疗直肠癌的效果，这些试验中有根据术前临床分期而实行的术前同期放化疗（如内镜超声下的 T3-4），也有根据术后病理分期而对 pT3 和/或 N1-2 直肠癌施行的术后放化疗<sup>125, 126</sup>。同期化疗辅助术前/术后放疗假定的好处包括局部放疗增敏和全身肿瘤的控制（也即根除了微小转移灶），而且，术前放化疗还有可能增加病理完全缓解率（pCR）和保肛率。

一项比较术前单纯放疗和 5-FU/LV 同期放化疗辅助手术治疗无远处转移 T3/4 直肠癌的研究发现，两组间的总生存和保肛率并无差异，但是术前同期放化疗组获得了较高的 PCR（11.4% 对 3.6%， $P < 0.05$ ）和较低的局部复发率（8.1% 对 16.5%， $P < 0.05$ ），同时也具有较多的 3/4 度毒副反应（14.6% 对 2.7%， $P < 0.05$ ）<sup>126</sup>。这些结论在最近的一项包含 4 项随机对照试验的系统评价中得到证实<sup>125</sup>。

一项评价术前同期放化疗治疗 T3/4 可切除直肠癌的 III 期临床试验的初步结果表明同期联合 5-FU/LV 化疗后增加了放射治疗的抗癌效果<sup>127</sup>。与手术加术前单纯放疗相比，手术联合术前同期放化疗的多学科治疗显著缩小了肿瘤体积，降低了 pTN 分期，减少了脉管和神经浸润<sup>127</sup>。该试验共有四个研究组，分别是术前放疗组、术前放化疗组、术前放疗加术后化疗组和术前放化疗加术后化疗组，来自该试验更多的成熟的结果显示不论术前还是术后联合应用 5-FU 为基础的化疗，均未能明显改善总生存<sup>128</sup>。与单纯术前放疗组比较，尽管术前放疗加术后化疗、同期放化疗或同期放化疗加术后化疗均显著降低了局部复发率，但术前同期放化疗后再联合术后化疗并没有进一步显著减少局部复发。该研究进一步分析表明，术前术中未发现远处转移而行根治切除的患者中，分期为 ypT0-2 的患者从辅助化疗中获得了显著的 DFS 和总生存优势<sup>129</sup>。这项结果显示放化疗后降期的患者更能从辅助化疗中获益。值得注意的是，在中位随访超过 5 年以后发现，入组该试验的 II/III 期直肠癌患者出现远处转移的几率是局部复发几率的 2.6 倍<sup>128</sup>。

至于与直肠癌放疗同期联合的化疗的类型，协作组 0114 试验的结果显示静脉推注 5-FU 并不劣于 5-FU 推注/LV<sup>112</sup>。在中位随访 4 年后，三个以 5-FU 为基础的不同化疗组间的局部控制率和生存率均无差异。有一项 III 期临床试验（中位随访 5.7 年）的结果支持 5-FU 推注/LV 与 5-FU 灌注等效，该试验中直肠癌根治术后辅助同期放化疗，静脉持续灌注 5-FU 或 5-FU 推注/LV，结果无论总生存还是无复发生存均无显著差异，但 5-FU 推注带来了更大的血液学毒性<sup>122</sup>。然而，另外一项早些时候发表的 NCCTG（中北地区癌症治疗组）试验结果却表明，与 5-FU 推注相比，直肠癌术后盆腔放疗期间给予 5-FU 持续静脉灌注化疗显著提高总生存率<sup>121</sup>。该试验中大多数患者均为淋巴结转移阳性。

近有几项研究证实在直肠癌术前同期放化疗中，卡培他滨等效于 5-FU<sup>130,131</sup>。随机试验 NSABP R-04 采用静脉输注 5-FU 联合或不联合奥沙利铂，对比卡培他滨联合或不联合奥沙利铂治疗 1608 例 II/III 期直肠癌<sup>131</sup>。病理完全缓解率、保肛率和外科降期率在各个治疗方案组间并没有差异，但是，含奥沙利铂的治疗增加了毒性。类似的是，一项 III 期随机试验纳入 401 例 II/III 期直肠癌，接受 5-FU 或卡培他滨为基础的同步放化疗，术前或术后进行，结果显示卡培他滨的 5 年 OS 非劣效于 5-FU（卡培他滨 75.7% 对 5-FU 66.6%，非劣效检验  $p=0.0004$ ），优效性检验显示卡培他滨具有交接性的生存优势（ $p=0.053$ ）<sup>130</sup>。而且，该研究中，卡培他滨显示出显著的 3 年 DFS 优势（75.2% 对 66.6%， $p=0.034$ ）<sup>130</sup>。因为这些研究结果，目前在指南中卡培他滨在直肠癌术前同期放化疗中被作为 2A 类证据推荐。专家组认为对那些能够接受自我口服化疗、依从性良好的患者，卡培他滨是静脉输注 5-FU 的一种可以接受的替代治疗选择。

为了尝试提高 5-FU/RT 或卡培他滨/RT 的新辅助治疗疗效，几项大型的 III 期随机试验（ACCORD 12, STAR-01, R-04, and CAO/ARO/AIO-04）探索了将奥沙利铂加入到治疗方案中。在 STAR-01 试验关于主要肿瘤反应的预期中期分析报告中指出，接受 5-FU/奥沙利铂/RT 治疗的患者，3/4 度毒性的发生率远高于接受 5-FU/RT 者（24% 对 8%， $p<0.001$ ），而两组间的病理缓解率没有差异（两组 pCR 率均为 16%）<sup>132</sup>。ACCORD 12/0405-Prodige 2 试验也得出类似的结果，该研究对比了卡培他滨/RT 和 Cape0x/RT 的疗效，主要研究终点是病理完全缓解率（ypCR）<sup>131</sup>。该研究中，含奥沙利铂组和对照组的 3/4 度毒性分别为 25% 和 11%（ $p<0.001$ ），而 ypCR 则分别为 19.2% 和 13.9%（ $p=0.09$ ）。最后，NSABP R-04 试验近期报道的结果显示奥沙利铂的加入并没有带来临床结局的进一步改善，包括研究终点 ypCR、保肛率和手术降期率，反而，治疗毒性增加<sup>131</sup>。本试验需要长期随访来观察长期的局部复发率及 PFS。关于这两项研究的 OS 结果会有后续报道。

ACCORD 12/0405-Prodige 2 临床研究报道了相似的结果，对 capecitabine/RT (45 Gy) 与 Cape0x/RT (50 Gy) 方案进行了对比。最终研究终点是 ypCR<sup>133</sup>。本试验中奥沙利铂化疗组与对照组 3 至 4 级毒性反应的发生率分别为 5% 与 11%（ $P<.001$ ），ypCR 率分别为 19.2% 与 13.9%（ $P=.09$ ）。在 ACCORD 12 试验中，接受含奥沙利铂治疗的患者，手术后标本残

留少量癌细胞（但未达 ypCR）的比例显著增加（39.4% 对 28.9%， $p=0.008$ ）<sup>133</sup>。这些试验结果并未显示奥沙利铂应用于术前新辅助放化疗有 3 年局部复发率，DFS 及 OS 获益。因此，目前并不推荐将奥沙利铂用于非转移性直肠癌的术前新辅助放化疗中。

近期报道了德国 CAO/ARO/AIO-04 临床研究的初始结果<sup>135</sup>。这项研究同样把奥沙利铂加入 5-FU 同步放化疗方案中。与 STAR-01, R-04, and ACCORD 12 临床试验相比，奥沙利铂组存在更高的 yPCR 获益（17% vs. 13%， $P=.038$ ）<sup>135</sup>，但是此结果也可能是由于两组患者应用的 5-FU 方案存在差异而导致的<sup>136</sup>。这项研究将会报道其最终研究终点 DFS。重要的是 AIO-04 试验在辅助化疗中应用了奥沙利铂，但是其他临床试验中则无相似治疗，因此试验间的交叉比较分析将会受到限制。

II 期 EXPERT-C 临床研究入组了 165 例患者分析西妥昔单抗联合放疗对 PCR 率的影响<sup>137</sup>。对照组应用 Cape0x 方案续贯卡培他滨/RT，术后再行 Cape0x 方案化疗。对照组在化疗各阶段都另加西妥昔单抗每周方案。*KRAS* 基因野生型患者应用西妥昔单抗有总生存率获益（HR, 0.27; 95% CI, 0.07-0.99;  $P=.034$ ），但是完全缓解率并无差异，因此对此方案的价值需要进一步验证。其他在辅助化疗或新辅助化疗加用依立替康或贝伐单抗的 II 期临床研究也已启动<sup>138-140</sup>。但是目前专家组仍不建议直肠癌放疗同时应用依立替康，贝伐单抗，西妥昔单抗或帕尼单抗。

### 诱导化疗

一些小型临床试验对放化疗及手术前应用一个疗程的新辅助化疗进行了研究。西班牙的 II 期 GCR-3 临床研究，随机分为两组，放化疗前或术后应用希罗达<sup>141</sup>。结果显示两组患者 PCR 率相似，并且诱导化疗组对毒性反应有较好的耐受。另外一项 II 期临床研究随机按放化疗与手术是否应用 FOLFOX 诱导化疗患者分为两组<sup>142</sup>。两组患者并无生存差异，但是诱导化疗组存在较高的毒性反应。II 期 AVACROSS 临床试验研究了贝伐单抗 + Cape0x 作为诱导



化疗用于卡培他滨 / 贝伐单抗 + 放化疗 + 手术治疗<sup>143</sup>。此方案可耐受并且 PCR 率为 36%。本方案也正在研究中，专家组不建议应用在常规治疗中。

### 单纯术前化疗

由癌症临床研究同盟发起的 N1048/C81001/Z6092 正在进行中，该临床研究旨在分析 II 期及 III 期高位直肠癌患者行单纯术前化疗的有效性，探索术前新辅助化疗是否可以带来至少 20% 肿瘤退缩。（clinicaltrials.gov NCT01515787）。该方法可避免放疗导致的并发症。

### 放射治疗的技术细节

关于放射治疗的具体实施问题，放疗的多野照射区域应包括肿瘤或瘤床以及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结和髂内淋巴结。累及前壁结构的 T4 直肠癌，其放疗野还应包含髂外淋巴结在内，而侵犯远端肛管的直肠癌放疗野则还要包括腹股沟淋巴结。传统推荐的放疗剂量是盆腔照射 45-50Gy/25-28 次，3 或 4 个照射野，鼓励采用改变体位或其他技术来最大程度减少小肠的照射。IMRT（调强放疗）仅应用于临床试验或特殊临床情况，包括对复发病灶的再次照射。

术前治疗、手术治疗以及术后辅助化疗之间的协调是很重要的。对施行术前放化疗的直肠癌患者，专家组建议术前为期 5 周半的放化疗全部结束后等待 5-10 周的间歇期再行手术治疗，以便患者能从术前放化疗毒性中恢复。尽管有证据显示较长的间歇期可以增加肿瘤的 pCR 率<sup>145-148</sup>，但是否带来相应的临床获益尚未清楚。然而，当临床上需要时，更长的间歇期并不会增加手术出血量，不会延长手术时间，也不会增加切缘的阳性率<sup>149</sup>。

### 短程放射治疗

来自欧洲的几项研究旨在探索不联合化疗的术前短程放疗（25Gy/5 天）治疗直肠癌的疗效。瑞典的直肠癌临床试验表明，与单纯手术比较，术前短程放疗（5 天）加手术治疗可切除直肠癌获得了更好的生存，降低了局部复发率<sup>150</sup>。然而，2005 年该研究发表了随访结果，表明接受术前短程放

疗的患者，术后因为肠梗阻和其他胃肠道并发症而再次入院的风险增加<sup>151</sup>。另外一些试验探索了 T1-3 直肠癌术前短程放射治疗的疗效，发现尽管肿瘤的局部控制率提高了，但总生存并没有得到显著改善<sup>72,152,153</sup>。一项纳入了 1350 例直肠癌患者的多中心研究旨在比较如下两种治疗模式：a) 短程术前放疗，无术后治疗；b) 无术前放疗，仅采用术后治疗，包括部分选择性病例采用术后放化疗（即手术后 CRM 阳性患者）和手术后无肿瘤残留证据者不加术后放疗（即仅化疗）<sup>154</sup>。结果表明术前放疗组局部复发率显著降低，且 3 年无病生存率（DFS）有 6% 的绝对获益（P=0.03），但未观察到两组间的总生存有差异<sup>154,155</sup>。

最近发表了一项短程放疗试验（荷兰 TME 试验<sup>152</sup>）的长期（12 年）随访结果<sup>156</sup>。分析显示与单纯手术相比，接受放疗加手术并获得阴性 CRM 的 III 期直肠癌患者其 10 年生存率显著提高（50% 对 40%，p=0.032）<sup>156</sup>。然而，这项长期随访结果也表明接受放疗组患者的第二原发性肿瘤和非直肠癌致死要明显更常见（第二原发癌 14% 对 9%），对那些淋巴结转移阴性的患者，这一点就抵消了所有的生存获益。

鲜有研究直接比较术前短程放疗和常规术前长程放化疗的疗效。波兰的一项随机研究入组 312 例患者，结果显示局部复发和生存均无差异<sup>157</sup>。同样地，一项澳大利亚/新西兰的研究入组 326 例患者随机接受短程放疗或长程放化疗，结果显示局部复发和生存均无差异<sup>158</sup>。

总之，与常规放疗相比，短程放疗似乎也能提高有效的局部控制，而且不影响总生存，因此，在某些情况下可能是个合适的选择。

### 对新辅助治疗的反应

新辅助治疗后 50-60% 的直肠癌患者肿瘤降期，PCR 率高达 20%<sup>129, 159-164</sup>。近期一些研究显示直肠癌患者对新辅助治疗的反应与疾病预后相关。MERCURY 临床研究入组了 111 位患者并进行了 MRI 检查及病理分期<sup>165</sup>。多因素分析显示肿瘤的影像降期级别与 OS 及 DFS 相关。肿瘤降期较差与较好者 5 年 OS 分别为 27% 比 72%（P = .001），5 年 DFS 分别为 31% 比 64%（P = .007）。近期一项入组了 725 例患者的回顾性研究也得出相似结果<sup>162</sup>，研究显示肿瘤的病理降期与患者的预后相关，病理完全、中度及较差缓解的直肠癌患者 5

年RFS分别为90.5%, 78.7%, 58.5% ( $P < .001$ )。远处转移率与局部复发率也与肿瘤对新辅助治疗的反应相关。

肿瘤对新辅助治疗的反应除了它的预后价值, 还有其疗效预测价值。EORTC 22921 临床研究的亚组分析表明降期到 ypT0-2 患者与降期到 ypT3-4 期患者更有可能受益于辅助化疗<sup>129</sup>。另一项回顾性研究也得出相似的结果<sup>166</sup>。虽然目前没有前瞻性数据预测肿瘤降期或 PCR 患者会有辅助化疗的获益, 专家组仍然强烈建议行辅助化疗。

#### 对 CCR 患者的等待观察性非手术治疗方式

随着术前治疗方法及影像技术进步, 一些学者认为术前放化疗后临床完全缓解的患者可以不必行手术治疗。2004 年, Habr-Gama 等<sup>167</sup> 回顾性对比了 71 名未行手术治疗的 CCR (27%的病入) 与 22 例(8%)临床不完全缓解但 TME 术后 PCR 患者的预后结果, 数据显示非手术组 5 年 OS 及 DFS 分别为 100%与 92%, 手术组分别达到 88%和 83%。然而, 其他的研究并未有令人信服的结果, 许多临床医生对这种方法也持怀疑态度<sup>168</sup>。

最近的一项前瞻性研究采用更加全面严格的评价标准从 192 位患者中挑选出 21 (11%) 严格意义上的 CCR 患者并严密细致随访, 同时对比了 20 例 PCR 患者的预后因素<sup>169</sup>, 25 个月的中位随访后仅有 1 位非手术患者出现了局部复发, 这位患者也随即接受了成功的补救手术。两组患者的长期预后并无统计学差异, 非手术组 2 年 DFS 与 OS 分比为 89%(95%CI, 43%至 98%) 和 100%, 手术组分别为 93%(95%CI, 59%至 99%) 和 91%(95%CI, 59%至 99%)。短期功能效果来说, 非手术组要好很多, 有更好的肠道功能评分, 较低的尿失禁比例, 并且 10 例患者避免永久结肠造口术。

尽管现存数据令人振奋, 但是要想 CCR 后用等待观察方法应用于常规临床实践, 仍需要进行更多的长期严密随访的大样本临床研究。

#### 辅助化疗

II、III 期直肠癌患者术前放化疗后无论病理结果如何, 均推荐术后进行辅助化疗, 但是评价直肠癌患者术后辅助化疗的研究非常少, 因此其作用尚未明了<sup>171</sup>。EORTC 22921 试验中发现, 与术前新辅助放化疗相比, 加

用 5-FU 为基础的术后辅助化疗对局部控制率没有带来获益<sup>128</sup>, 但是, 该研究确实观察到术前放疗(+/-5-FU 为基础化疗)的患者, 加用辅助化疗(+/-放疗)后改善了无病生存率(DFS) ( $HR=0.87$ , 95%CI, 0.72-1.04,  $p=0.13$ )<sup>128</sup>。最近一项总结了从 1975 年到 2011 年 21 项临床研究 9785 位非转移性直肠癌患者的荟萃分析显示术后采用 5-FU 为基础的化疗有 OS 及 DFS 获益。

FOLFOX 或卡培他滨用于直肠癌辅助化疗的多数支持证据都是来自结肠癌已知数据的外推<sup>123,124</sup>。ECOG E3201 III 期临床试验研究了在 II/III 期直肠癌接受了术前或术后放化疗后, 在 5-FU/LV 基础上加用奥沙利铂(FOLFOX)或伊立替康(FOLFIRI)辅助化疗的疗效。早期报告显示这组人群使用 FOLFOX 是安全的<sup>173</sup>。然而, 使用 FOLFOX 作为直肠癌辅助治疗的疗程长短仍然未知<sup>174,175</sup>。在 MOSAIC 试验中, II/III 期的结肠癌患者接受了为期 6 个月的 FOLFOX 辅助化疗<sup>125</sup>。而术前接受放化疗的直肠癌患者可缩短 FOLFOX 辅助化疗的疗程(即 4 个月)。此外采用 FLOX 方案(静脉推注 5-FU/LV/奥沙利铂)辅助化疗的 NSABP-07 试验, 其无病生存期与 MOSAIC 的结果相似<sup>176</sup>。

最近发表的一项纳入 10 项研究共 15000 例患者的系统回顾和 meta 分析旨在探讨手术后辅助化疗的时机问题<sup>177</sup>, 结果显示化疗每延迟 4 周, 总生存就降低 14%, 提示医学上一旦患者身体情况允许, 辅助化疗就应及早开始。这些结果与其他研究相一致<sup>178</sup>。

#### 醛氢叶酸(Leucovorin)短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗, 所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m<sup>2</sup> 的左旋亚叶酸等效于 400mg/m<sup>2</sup> 的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。几项研究表明低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗, 亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发率没有差别<sup>179</sup>。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗, 亚叶酸剂量 500mg/m<sup>2</sup> 与 20mg/m<sup>2</sup> 反应率和生存率一致<sup>180</sup>。同样, Mayo Clinic 和 NCTTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗, 尽管两组的

5-FU 剂量不同, 但亚叶酸剂量  $200\text{mg}/\text{m}^2$  与  $20\text{mg}/\text{m}^2$  的疗效无差异<sup>181</sup>。最后, 如果上述方法均不可行, 可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受, 而且不引起 2 度以上的毒性, 5-FU 的剂量可考虑适当上调(10%以内)。

### T1-T2 直肠癌的治疗建议

淋巴结阴性 T1 直肠癌, 可经腹切除, 如适合也可经肛门切除(详见手术方法)。如果局部切除术后的病理检查发现肿瘤组织学分化差、切缘阳性、肿瘤浸润至黏膜下肌层外 1/3 (sm3 级) 或淋巴管血管浸润 (LVI) 或肿瘤重新分期为 T2, 此种情况应该行开腹切除术<sup>86,87</sup>。对具有上述高危因素而未能接受二次手术切除的患者, 应该考虑行全身化疗和放疗(“三明治”式治疗, 详见下述) 作为辅助治疗以避免治疗不足, 因为这种情况下淋巴结状态是不清楚的。

淋巴结阴性的 T2 肿瘤应行经腹切除术, 因为单纯局部切除后可观察到高达 11%~45% 的局部复发率<sup>74,182,183</sup>。术前内镜超声 (EUS) 或 MRI 分期为 T1-2,N0 的部分选择性病例, 不伴有预后不良病理特征者(即无血管、淋巴管浸润或神经浸润, 直径小于 3cm, 高到中分化, 无 sm3 浸润), 经肛门局部切除也许可以达到和经腹切除近似的效果<sup>184</sup>。

经腹切除术后病理证实的 pT1-2,N0,M0 者无需进一步治疗。如果病理检测为 pT3,N0,M0 或淋巴结阳性, 专家组推荐术后应接受“三明治式”的辅助治疗方案, 包括(1)初始第一疗程的 5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX 的辅助化疗<sup>185</sup>, 然后进行(2)同期 5-FU/放疗(持续灌注[首选]或推注+LV) 或同期卡培他滨/放疗(首选), 然后再进行(3)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX 的辅助化疗。

专家组推荐围手术期总疗程为大约 6 个月。上段直肠癌, 病理证实为 T3,N0,M0, 切缘阴性, 无预后不良的组织学特征者, 术后放疗的额外临床获益很小, 术后可以考虑单纯辅助化疗, 当然, 大部分患者并不属于这类直肠癌。

### T3 直肠癌和淋巴结阳性直肠癌的治疗建议

术前临床分期为 T3,N0 或者任何 T,N1-2 的患者应该先进行术前综合治疗, 除非患者医学上对术前放化疗有禁忌。术前 5-FU 持续灌注/放疗或卡培他滨/放疗(两者均为 1 级证据) 是首选的治疗方案。其他可选择的方案包括 5-FU 静脉推注+LV/放疗。接受术前放疗的患者应在治疗结束 5-10 周内施行经腹切除。专家组推荐患者接受术后辅助化疗(不论术后病理结果如何), 术前/术后治疗的总疗程为期 6 个月。方案可以是 5-FU±LV、FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX。

术前分期为 T3,N0 或 N1-2 的直肠癌, 如果患者医学上对术前放化疗有禁忌, 则应选择直接手术切除。如术后病理证实为 pT1-2,N0,M0, 则术后可仅予观察; 如术后病理证实为 pT3,N0,M0 或 pT1-3,N1-2,M0, 术后应接受大约为期 6 个月的“三文治式”辅助治疗(详见上述)。上段直肠癌, 病理证实为 T3,N0,M0, 切缘阴性, 无预后不良的特征者, 术后放疗的额外临床获益很小, 术后可以考虑单纯辅助化疗, 当然, 这类直肠癌患者是很少的。

### T4 病灶和/或局部不可切除直肠癌的治疗建议

T4 或局部无法切除直肠癌应进行术前 5-FU 持续灌注/放疗或 5-FU 推注+LV/放疗或卡培他滨/放疗。放化疗后能切除者应考虑予以切除。作为一种加量放射(boost radiation), 术中放疗(IORT)<sup>186-188</sup> 直接将肿瘤暴露于放射线中, 并可以将周围正常组织移出治疗野从而减少放射损伤, 可以考虑应用于 T4 或复发性肿瘤或切缘太近或阳性的情况下以增加切除率。如果没有 IORT 的条件, 应尽快在术后、辅助化疗前, 考虑予局部追加外照射 10-20Gy。不管术后病理如何均应接受术后辅助化疗直至 6 个月, 方案为 5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX。

不可切除肿瘤的剂量则应达到 54Gy 以上, 而小肠的照射剂量应限制在 45Gy 以内。



## 转移性直肠癌的处理原则

结直肠癌患者确诊后大约 50%~60%会出现转移<sup>189-191</sup>，而且其中的 80%-90%为初始不可切除肝转移<sup>190,192-195</sup>。大约 20%-34%的结直肠癌患者会出现同时性肝转移<sup>195,197</sup>。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现的异时性转移，肝脏为最常转移的器官<sup>196</sup>。有证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常意味着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中，接受结直肠癌肝转移瘤切除的 155 例患者中，与异时性肝转移相比，同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累（ $P=0.008$ ）和更多的双肝叶转移（ $P=0.016$ ）<sup>198</sup>。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移，因此，对这类患者的大多数而言，肝转移是主要的致死原因<sup>199</sup>。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一的患者肝脏是唯一的转移部位<sup>194</sup>。而且，很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗，5 年生存率相当低<sup>190,200</sup>。某些临床病理因素，例如肝外转移瘤的存在、转移瘤数目>3 个、转移前的无瘤生存期<12 个月，与结直肠癌患者的不良预后相关<sup>197,201-205</sup>。

但是，研究也表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤，仍然有获得治愈的可能，因此，对部分结直肠癌肝转移患者而言，治疗的目标应该是根治<sup>190,206</sup>。最近的报告显示肠癌肝转移术后 5 年 DFS 大约为 20%<sup>202,205</sup>。因此，结直肠癌肝转移的处理过程中，如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要<sup>207</sup>（见判定可切除性）。对无肠梗阻的不可切除转移瘤患者建议先行系统化疗，而不是先切原发灶（见同时性不可切除转移瘤的治疗建议）<sup>205</sup>。

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

瘤复发<sup>209,210</sup>。然而，最近一项纳入 1629 例结直肠癌肝转移的全球分析提示，171 例患者（10.4%）同时接受了肝外和肝脏转移瘤切除，其中 16%的患者在随访 26 个月时仍然时无瘤生存。该结果提示，对经过良好选择的患者（即那些转移瘤总和数目更少的患者），同时切除（肝外和肝脏转移瘤）可能会带来显著的生存获益<sup>211</sup>。

近来有资料提示对于肝切除术后仅限于肝脏的复发瘤，二次手术切除仍然可以安全的实施。但是，回顾性分析显示，随后的每次有根治意向的手术，其 5 年生存率是下降的，而且，手术时存在肝外病灶是预后不良的独立预测因素<sup>212</sup>。近期一项回顾性研究入组了 43 例接受反复肝转移瘤切除术的患者，结果显示 5 年 OS 与 PFS 分别为 73%与 22%<sup>213</sup>。专家组的共识是肝或肺转移瘤的再次手术切除可以在严格筛选的患者中施行<sup>214</sup>。

## 肝脏为导向的治疗方式

尽管可切除肝转移瘤的标准治疗方案是手术切除，但严格挑选的仅有肝转移或以肝转移为主的部分患者，可以选择以肝脏为导向的治疗方法作为手术切除的补充甚至是替代<sup>215</sup>。但是非根治性的肝脏为导向的治疗方法在结直肠癌肝脏治疗过程中的应用仍倍受争议。

### 肝动脉灌注 (HAI)

在行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注 (HAI) 治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南（2B 类证据）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用 HAI 灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉 5-FU（±LV）全身化疗的患者其 2 年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组<sup>194,216</sup>。该研究效力不足于检验长期生存结果，但在随访的后期发现 HAI 组有生存更优的趋势（无统计学显著差异）<sup>194,217</sup>。然而，近期一项随机临床研究应用 HAI 灌注伊立替康释放载体 (DEBIRI)，结果显示有 OS 获益（22vs15 个月， $P=0.031$ ）<sup>218</sup>。应用 HAI 时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题<sup>206</sup>。



HAI 治疗的局限性包括潜在的胆道毒性<sup>194</sup>和需要专业技术人员。专家组的建议是 HAI 应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

### 肝脏为导向的放疗

肝脏为导向的放疗方法包括钇-90 微球体动脉放射栓塞术<sup>219-226</sup>以及适型（立体）放疗<sup>227</sup>。

最近的一项前瞻性 III 期随机临床试验发现，44 例仅有肝转移的结直肠癌患者在初始治疗失败后接受全身化疗联合放射栓塞，能延长 PFS（2.1 对 4.5 个月， $p=0.03$ ）<sup>228</sup>。而该疗法对主要研究终点肝转移瘤进展时间影响更甚（2.1 对 5.5 个月， $p=0.003$ ）。尽管动脉栓塞术毒性较低，但是显示其有效性的数据往往源于一些小型的高选择性临床研究。因此由于证据有限<sup>229</sup>及不同中心的治疗模式不同，在高选择性患者采用的动脉介入治疗如放射栓塞治疗仍是 3 级推荐。

放疗可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例（3 类推荐）或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括 3D 适型放疗、立体定位放疗刀（SBRT）<sup>193</sup>和 IMRT（调强放疗），后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>230-233</sup>。

### 肿瘤消融术

对于初始可切除肝转移瘤或因术前化疗的显著治疗反应而从不可切除转化为可切除者<sup>161</sup>，手术切除是局部治疗的标准。然而，有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除（比如，邻近较大的肝静脉或者下腔静脉）或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能，这些情况下可以采用消融治疗<sup>234</sup>。一些回顾性研究比较了射频消融（RFA）和肝切除术治疗肝转移瘤的疗效<sup>1235-238</sup>，其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是 5 年生存率方面都优于 RFA<sup>234, 239</sup>。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于 RFA 的原因到底是由于患者选择的偏倚还是 RFA 的技术局限，或者是两个因素的共同作用，目前尚不清楚<sup>235</sup>。2010 年 ASCO 的一项临床证据综述

表明，在结直肠癌肝转移的治疗领域，有关 RFA 的价值研究还不是充分，迄今未有随机对照试验结果报道<sup>240</sup>。ASCO 专家组认为目前该领域亟需进行更多的研究。2012 年加拿大考昆数据库分析显示出相似结果<sup>240</sup>。

近期一项临床研究入组了 119 例患者，随机分为系统化疗组及系统化疗+RFA 组，结果显示 OS 并无差异<sup>241</sup>，但是 3 年 RFA 组 PFS 存在获益（27.6% vs. 10.6%；HR, 0.63；95% CI, 0.42-0.95； $P = .025$ ）。

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。

### 肿瘤腹膜播散

大约有 17% 的转移性结直肠癌有腹膜播散，2% 的患者腹膜播散是唯一的转移方式<sup>242</sup>。对大多数腹腔/腹膜播散的患者其治疗目标是姑息性的，比如全身化疗，姑息手术或必要时行支架扩张，而不是治愈。相比于没有腹膜播散的患者，存在腹膜播散者往往预后较差<sup>242</sup>。

如果没有腹腔外转移，外科医生会采用细胞减灭术（即腹膜剥离手术）和腹腔热灌注化疗（HIPEC）来治疗腹膜播散<sup>243-247</sup>。目前仅有一项关于此方法的随机对照研究。Verwaal 等<sup>248</sup>入组了 105 例患者，随机接受标准治疗（5-FU/ LV±姑息手术）或激进的细胞减灭术+HIPEC（丝裂霉素 C）；47 例手术患者有 33 例术后接受 5-FU/ LV 化疗。标准治疗组和 HIPEC 组的 OS 分别为 12.6 个月和 22.3 个月（ $P = .032$ ）。然而 HIPEC 组的治疗相关并发症高，死亡率高达 8%，多数是肠破裂导致。并且随访结果显示 HIPEC 组也无长期生存获益<sup>249</sup>。特别指出的是，这些患者也没有用奥沙利铂、伊立替康或是分子靶向药。一些专家指出如果应用这些药物两组的生存差异会更小（对照组会有较好的预后）<sup>250</sup>。

一些报道针对 Verwaal 临床研究的结果进行了批评<sup>250</sup>。其中重要的一点是此研究入组了阑尾来源的腹膜播散癌，而这类患者应用细胞减灭术/HIPEC 会有更好的获益<sup>243,251,252</sup>。一项回顾性多中心队列研究报道结直肠癌来源的腹膜播散癌和阑尾来源的腹膜播散癌的 OS 分别是 30 和 77 个月<sup>252</sup>。而在文章发表时，阑尾黏液腺癌引起的腹膜假性粘液瘤尚未达到中位 OS。近期一项回顾性研究入组了阑尾黏液腺癌引起的假性腹膜播散的患者应用细胞减灭术/HIPEC，结果显示 10 年和 15 年的生存率分别是 63% 和 59%，表明该治疗方法可给这群患者带来生存获益<sup>253</sup>。

现在还没有对这种方法进行独立因素分析。事实上，小鼠试验显示高温可能与治疗无关<sup>254</sup>。一项回顾性研究显示高温也不会影响预后<sup>254</sup>。此外，高温治疗也会显著的增加并发症和病死率。2006 年的一项纳入 2 个临床研究的荟萃分析和 12 个其他研究显示并发症的发生率为 23%—44%，死亡率为 0%—12%<sup>247</sup>。然而这些风险随着时间的推移有所下降（有经验的治疗中心的死亡率为 1%—5%<sup>250</sup>）。因此，目前专家组认为细胞减灭术/HIPEC 尚处于研究阶段，仅限于临床试验应用。同时专家组也意识到应该开展进一步的随机对照临床研究来评估这种方法的利弊。

## 判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（例如，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘<sup>255-258</sup>。值得注意的是肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性<sup>259</sup>；只有当手术能完全切除所有已知病灶时（R0 切除）才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术对生存没有好处<sup>191,255</sup>。

## 可切除性的转化

转移性结直肠癌确诊时大多数属于不可切除。然而，对那些转移瘤仅局限于肝脏的患者，而且是因为累及重要结构而不可切除者，越来越多医生使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便将其转化为可切除（即转化性化疗）。而当肝脏或肺转移瘤数目太多时，单纯依赖良好的化疗疗效是不太可能让这类患者获得 R0 切除的，因为要单靠化疗完全根除一个转移瘤播散结节的几率是很低的，因此，该类转移瘤不可切除的患者应该被视为不适合接受转化性化疗。一些严格挑选的病例，当患者对化疗出现显著疗效反应后转移瘤可以从不可切除转化为可切除<sup>234</sup>。

对晚期转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用来尝试将不可切除的转移瘤转化为可切除，因为此时的治疗目的不是要具体的根除微小转移，而是让现存的可见病灶出现适当的体积退缩。应时时牢记在心的重要一点就是，含伊立替康或奥沙利铂的化疗分别会有导致脂肪性肝炎或肝窦损伤的潜在风险<sup>260-264</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的转化性化疗方案，详见下述。

在 Pozzo 等的研究中发现伊立替康联合 5-FU/LV 的新辅助化疗可以使 32.5% 的不可切除肝转移变为可切除<sup>257</sup>。所有这些患者中位随访 19 个月时仍然存活，中位 TTP（疾病进展时间）为 14.3 个月。NCCTG 的一项 II 期临床试验中<sup>192</sup>，42 例不可切除的肝转移，接受平均 6 个月的 FOLFOX4 化疗后 25 例（60%）出现肿瘤缩小，17 例（40%，有效患者的 68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，335 例（23%）能够行一期肝切除，而初始不可切除的 1104 例患者，经主要含奥沙利铂的术前化疗后有 138 例（12.5%）被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除<sup>201</sup>。这 138 例患者的 5 年总生存率为 33%。最近，来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明，795 例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者（3.3%）能行根治性转移瘤切除术（16 例为肝切除）<sup>265</sup>，该组病例中位总生存时间达到 42.4 个月。

此外，有两个随机临床试验在一线治疗中比较了 FOLFOXIRI（输注 5-FU/LV，奥沙利铂，伊立替康）和 FOLFIRI<sup>266,267</sup>。两个试验均显示 FOLFOXIRI 组明显提高了转移瘤的 R0 切除率：在 GONO 试验里为 6% 对 15%， $p=0.033$ <sup>266</sup>；而在 HORG 试验里为 4% 对 10%， $p=0.08$ <sup>267</sup>。在 GONO 试验的随访研究中发现，接受 FOLFOXIRI 化疗组患者的 5 年生存率较高（8% 对 15%），中位生存达 23.4 对 16.7 个月（ $p=0.026$ ）<sup>268</sup>。

近来有些有利的文献报道随机临床试验来评估术前 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合抗-EGFR 抑制剂作为转化化疗的疗效<sup>269,270</sup>。例如，II 期试验 CELIM 将患者随机分组接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或 FOLFIRI<sup>269</sup>。回顾性分析显示，两个治疗组联合分析，西妥昔单抗加入化疗后 KRAS 野生型患者的手术切除率从 32% 增加至 60%（ $p<0.0001$ ）。近期一项包括 4 随机对照试验的荟萃分析得出结论，KRAS 基因野生型患者化疗中加入西妥昔单抗或帕尼单抗可大幅增加化疗反应率，R0 切除率（从 11%—18%；RR 1.59； $P=.04$ ），和 PFS，但无 OS 获益<sup>271</sup>。

对那些转移瘤不可切除但又感觉一旦肿瘤体积缩小即可潜在转化为可切除的患者，已经有研究探索了贝伐单抗在这类患者治疗中的作用。现有的数据似乎表明贝伐单抗可以适当地提高以伊立替康为基础化疗方案的治疗反应率<sup>272</sup>，因此，当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将那些不可切除病灶转化为可切除时，联合应用贝伐单抗似乎是个合适的选择。另外一方面，一项纳入了 1400 例患者的随机双盲安慰剂对照的临床试验结果显示，与单纯化疗方案 FOLFOX 或 CapeOx 相比，从治疗反应率或肿瘤退缩来看，加入贝伐单抗根本没有带来额外的获益，不论是研究者自己的评价还是来自独立的影像学评估委员会的评价均如此<sup>273</sup>。因此，在以“转化为可切除”为目标的治疗中，关于奥沙利铂为基础的化疗与贝伐单抗的联合应用，似乎不该再有令人关注的争论了。当然，因为事先并不知道是否真的可以达到可切除，因此这种情况下使用贝伐单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

专家组建议，对于初始不可切除的转移性肿瘤，在术前化疗开始后 2 个月要重新评估可切除性，对于那些继续接受术前化疗的患者，也应该每

2 个月重新评估一次手术的可能性<sup>264,274-276</sup>。报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>260</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。

## 可切除转移瘤的新辅助和辅助治疗

专家组建议对于欲行肝或肺转移瘤切除术的晚期肠癌患者，应考虑行术前 6 个月有效的新辅助化疗来清除微转移灶。近期一项荟萃分析入组了 3 项临床研究的 642 位结直肠癌肝转移患者对比单纯手术与新辅助化疗后再手术的效果<sup>277</sup>。结果显示化疗组在 PFS (HR,0.75;CI,0.62 - 0.91; $P=0.003$ ) 和 DFS (HR,0.71;CI,0.58-0.88; $P=0.001$ .) 有生存获益，但 OS 未显示获益 (HR,0.74;CI,0.53 - 1.05; $P=.088$ )。

新辅助化疗方案的选择取决于一系列因素，包括患者之前所接受的化疗及疗效，化疗方案的安全性及毒性。一般情况下辅助化疗的方案与新辅助化疗的方案相同，但是如果患者在应有新辅助化疗时肿瘤进展了，就应该更换其他有效的方案。

在肝转移治疗中，术前化疗或术后化疗的临床获益尽管尚未在随机对照临床试验中得到很好验证，但最近 EORTC 的一项 III 期临床试验表明，可切除肝转移患者围手术期化疗加手术（术前术后各 6 周期 FOLFOX4 化疗）与单纯手术相比，全组合合格患者 3 年无进展生存率绝对值提高 8.1%（ $P=0.04$ ），而实际能切除者提高了 9.2%（ $P=0.025$ ）<sup>279</sup>。术前 FOLFOX 化疗的部分缓解率（PR）为 40%，两组的手术死亡率均 $<1\%$ 。

现在仍不消除最优的化疗顺序是什么。初始可切除的肝转移患者可先行手术切除再行术后化疗，也可以现进行新辅助化疗。

术前化疗的潜在优点包括：及早治疗微小转移灶；判断肿瘤对化疗的反应（具有预后价值，有助于制定术后治疗计划）；对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而新辅助治疗潜在的缺点包括：化疗诱导的肝损伤；错过了“手术机会的窗口期”（Window of Opportunity），可能因为肿瘤早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困



难<sup>194,280,281</sup>。而且,最近发表的一个研究表明,结直肠癌肝转移接受术前新辅助化疗后,尽管 CT 显示获得了完全缓解,但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞<sup>281,282</sup>。因此在新辅助化疗的过程中十分关键的就是进行频繁的肿瘤评估,肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通,以便制定合适的治疗决策,以利寻找最佳的手术干预时机<sup>260</sup>。

现已报道的其他新辅助化疗的风险还包括伊立替康方案和奥沙利铂方案引起的脂肪性肝炎与肝窦损伤<sup>260-264</sup>。为了尽量的减轻肝损伤,新辅助化疗应控制在 2 至 3 个月,并且期间也需要 MDT 团队的严密检测。

值得引起注意而且很重要,伴有同时性可切除肝或肺转移的直肠癌,其治疗方法并不完全等同于伴有可切除转移灶的同期结肠癌。特别是对潜在可切除直肠癌,初始治疗方法包括:针对原发灶的术前放化疗;针对转移灶的联合生物靶向药物的术前化疗;以及手术治疗(即:分期或同期切除直肠原发瘤和转移灶)。初始行同期放化疗的优点是可以降低术后盆腔复发的风险,但是术前盆腔照射也会降低患者对含贝伐珠单抗的全身辅助治疗的耐受性,从而限制了随后的全身治疗的应用。但是,如何优化针对此类患者的治疗决策,目前的资料很有限。

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

### 贝伐单抗新辅助化疗用于可切除转移性直肠癌

尽管贝伐单抗联合 5-FU 为基础的化疗应用于手术前和手术后治疗的相关安全性尚未得到充分的评价,但由于贝伐单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 治疗不可切除结直肠癌的有效性(详见“晚期或转移性肿瘤的化疗”),使得贝伐单抗与这些方案的联合近来开始应用于术前治疗。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示,化疗单独或联合贝伐珠

单抗初始治疗转移性结直肠癌,与单独化疗组相比,联合贝伐珠单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加(13%对 3.4%,  $P=0.28$ )<sup>283</sup>。但是,若化疗联合贝伐珠单抗或单独化疗是在手术之前进行,手术伤口愈合并发症在两组均很低(1.3%对 0.5%,  $P=0.63$ )。因此,专家组推荐最后一次的贝伐珠单抗治疗与择期手术的间歇期,至少应在 6 周以上(相当于该药物的 2 个半衰期<sup>284</sup>)。这个建议的进一步证据来自一个单中心非随机的 II 期临床试验,潜在可切除肝转移患者接受贝伐珠单抗+CapeOX 化疗,在术前 5 周停用贝伐珠单抗(即第 6 周期的化疗不使用贝伐珠单抗),并不增加出血和伤口并发症的发生率<sup>285</sup>。另外一项回顾性研究表明结直肠癌肝转移患者术前化疗(含奥沙利铂或伊立替康),于术前 8 周以上或 8 周以下停用贝伐珠单抗对出血、伤口和肝脏并发症无明显影响<sup>286</sup>。

最近发表的一项 meta 分析,综合了多项随机对照试验结果,发现与单纯化疗相比,贝伐单抗的联合应用与更高的治疗相关死亡率有关( $RR=1.33$ , 95% CI, 1.02-1.73;  $p=0.04$ );其中,出血(23.5%),中性粒细胞减少(12.2%)和胃肠道穿孔(7.1%)是最常见的致死原因<sup>287</sup>。另一方面,联合贝伐单抗与单纯化疗相比,静脉性血管栓塞的发生率并未见增加<sup>288</sup>。

### 西妥昔单抗及帕尼单抗术前用于可切除转移性直肠癌: KRAS 和 BRAF 基因状态的作用

#### 因状态的作用

有证据表明 EGFR 在 19% 的结直肠肿瘤中存在过度表达<sup>203</sup>。但是 EGFR 对西妥昔单抗和帕尼单抗的应用无预测作用。BOND-1 研究的数据表明结直肠癌细胞 EGFR 免疫组化检测结果与对西妥昔单抗的反应无相关性<sup>290</sup>。对帕尼单抗也是相似的结果<sup>291</sup>。因此,不推荐常规检测 EGFR,也不应该根据 EGFR 情况来决定是不是应用西妥昔单抗或帕尼单抗。

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体,可抑制下游信号传导通路,但 EGFR 的状态却不能预测治疗反应<sup>290,292</sup>。而且,仅有大约 10~20% 的结直肠癌患者对西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗有效<sup>290,292,293</sup>。RAS/RAF/MAPK 是 EGFR 的下游通路,位于该通路上的任何成分的突变均



受到了研究的关注，以期寻找到可以预测上述治疗疗效的生物标志物，详见下述讨论。

大约 40% 的结直肠癌伴有编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变<sup>294,295</sup>。有大量文献表明 KRAS 基因突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效<sup>294,296-304</sup>，因此 FDA 对西妥昔单抗和帕尼单抗的产品说明书里特别指明，这类药品不推荐用于 KRA 突变型的结直肠癌<sup>305,306</sup>。迄今为止，有关 KRAS 基因的预后预测价值，研究结果不尽相同，因此，推荐 KRAS 检测的理由不是预测预后。

在最近 De Roock 等的研究中发现 KRAS 基因 13 密码子突变也许不能绝对预测治疗无效<sup>307</sup>。最近的一项回顾性分析也证实了类似的发现<sup>308</sup>。当然，正如在论文中讨论的一样，这些发现目前还仅仅停留在假说的阶段，仍然需要前瞻性研究来判断 KRAS 基因 13 密码子突变者是否真的仍然可以从抗 EGFR 治疗中获益。目前，具有 KRAS 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴，专家组并不推荐用于常规临床实践。

所以专家组强烈推荐在诊断时为 IV 期的转移性疾病时，所有患者都应行肿瘤组织的基因测序（原发肿瘤或转移病灶）。此时推荐检测 KRAS 基因状态并不是要指导一线治疗的方案选择，而是为后续治疗方案的选择做计划，所以这项检测并无时间限制，患者和医生应该讨论 KRAS 基因突变的意义，如果有突变，也应该同时提供其他治疗的选择。应该注意的是因为抗 EGFR 治疗在 I / II / III 期结肠癌的治疗中并无作用，因此不推荐在这些早期患者进行 KRAS 测定。KRAS 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件，故 KRAS 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性<sup>309,310</sup>。正因如此，KRAS 基因型测序既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下，不推荐为了单独行 KRAS 基因检测而重取新鲜组织活检。专家推荐 KRAS 基因检测仅限于在经临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行<sup>311</sup>。没有特定的检测方法推荐<sup>312</sup>。

尽管 KRAS 基因的某种突变意味着对 EGFR 抑制剂缺乏治疗反应，但很多具有 KRAS 野生型基因状态的患者依然对 EGFR 抑制剂无效。因此，很多研究探索了位于 KRAS 基因下游的很多因素，期望能找到更多标志物来预测对西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约 5%-9% 的结直肠癌会出现 BRAF 基因的特异性突变（V600E）<sup>313,314</sup>。实际上，BRAF 突变仅局限于那些不发生 KRAS 基因外显子 2 突变的患者中<sup>313,315</sup>。在 EGFR 信号传导通路上，尽管未突变的 BRAF 基因其蛋白产物的激活发生在已激活的 KRAS 蛋白的下游，但相信已突变的 BRAF 基因其蛋白产物会持续性活化<sup>316-318</sup>，由此推定，西妥昔单抗或帕尼单抗产生的抑制效应会被绕过。

BRAF 基因的预测作用并未明了。来源于非计划亚组分析的有限数据提示 V600E BRAF 突变的患者，无论采用何种治疗，预后均很差，但尽管如此，V600E 突变者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益<sup>319,320</sup>。另一方面，英国 MRC 的 COIN 试验发现 BRAF 基因突变型患者一线治疗时采用 CapeOx/FOLFOX+西妥昔单抗不仅没效甚至有害<sup>315</sup>。总之，专家组认为目前根据 BRAF V600E 突变情况来指导抗 EGFR 药物在一线治疗的应用证据尚不充分。

一些回顾性的研究证据表明 BRAF 突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗 EGFR 治疗耐药的一个标志物<sup>321-323</sup>，一项回顾性研究分析了 773 例对化疗耐药的结直肠癌原发肿瘤组织的 BRAF 基因状态，发现 BRAF 突变者对治疗的客观反应率（2/24,8.3%）显著低于野生型者（124/326;38.0%,  $p=0.0012$ ）<sup>324</sup>。此外，最近报道的多中心随机对照 PICCOLO 临床试验也得出相似的结果，接受帕尼单抗联合伊立替康作为非一线化疗，BRAF 基因突变型存在化疗耐药<sup>325</sup>。

尽管 BRAF 基因的预测作用并未知晓，但是其确实是非常有效的预后指标<sup>295,315,320,326-328</sup>。最近公布的一项前瞻性研究，分析了 PETACC-3 试验中入组的 II / III 期结肠癌患者的组织标本，发现对那些具有 MSI-L 或 MSS 的患者，BRAF 突变是总生存的预后预测因子（HR 2.2;95%CI: 1.4-3.4;  $P=0.0003$ ）<sup>295</sup>。然而，CRYSTAL 试验的数据更新分析显示 BRAF 突变型 mCRC 预后要比野生型患者更差<sup>320</sup>。另外，AGITG MAX 试验发现 BRAF 突变还可以预测 OS，HR 为 0.49（CI, 0.33-0.73,  $P=0.001$ ）<sup>326</sup>。COIN 试验

中 *BRAF* 基因突变型患者的 OS 是 8.8 个月,而 *KRAS* 突变型和野生型患者 OS 分别为 14.4 个月和 20.1 个月<sup>315</sup>。

专家组推荐对 *KRAS* 基因野生型的 IV 期患者进行 *BRAF* 基因检测(原发灶转移灶均可)。 *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。像 *KRAS* 基因检测一样, *BRAF* 基因检测只应在经过临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证,有能力进行复杂的病理学实验室进行。

## 晚期或转移性直肠癌的化疗

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

## 同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议

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

结直肠癌伴同时性肝转移,原发病灶和肝转移病灶的切除可以采用同期或分期手术切除<sup>330-333</sup>。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的那部分肝脏体积不足,为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞<sup>334</sup>。其他一些患者,可以通过分期肝切除术来安全地达到完全切除<sup>330</sup>。

手术可以作为初始治疗,也可以先行 2-3 个月的术前化疗(FOLFOX, CapeOX 或 FOLFIRI±贝伐单抗,或 FOLFIRI 或 FOLFOX+帕尼单抗[仅用于 *KRAS* 野生型];或 FOLFIRI+西妥昔单抗[仅用于 *KRAS* 野生型]),术后加或不加放化疗(5-FU 持续灌注/盆腔放疗[首选]或 5-FU 推注+LV/盆腔放疗或卡培他滨/放疗[首选]);另外一种替代的治疗模式是术前先行上述的同期放化疗而不加联合化疗,然后手术;接受术前新辅助放化疗者,应该在新辅助治疗结束后 5-10 周内进行手术切除。初始治疗为全身化疗的目的是彻底根除可能的微小转移,而术前巩固放化疗的目的强化肿瘤的局部控制。如果患者术前未接受放化疗,可以考虑术后给予(相同的方案)。

首次治疗为手术的患者,术后辅助治疗取决于肿瘤的病理分期。对该类患者的治疗,如果患者盆腔复发的风险要高于全身转移(例如,病理分期为 pT3-4,任何 N,或任何 T,N1-2),专家组推荐行“三明治式”的术后放化疗(先化疗,然后同期放化疗,最后再化疗,总疗程 6 个月)<sup>121,122</sup>。推荐的“三明治式”治疗包括(1)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX,然后进行(2)同期持续灌注 5-FU/放疗(首选)或推注 5-FU+LV/放疗或同期卡培他滨/放疗(首选),然后再进行(3)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX。专家组普遍认可并不是所有的伴有可切除肝或肺转移的直肠癌均需行放化疗。例如,对 pT1-2,N0 的患者来说,一般认为远处转移的风险要大于局部复发。因此,专家组建议这些患者接受等同于 III 期的为期 6 个月的辅助化疗。对那些仅接受了新辅助放化疗而无联合化疗的患者,术后辅助治疗选用晚期肠癌有效的化疗方案即可(见下述,术前及术后化疗总共 6 个月);对于那些先接受术前联合方案化疗,然后辅以前放化疗的患者,术后不应再接受辅助化疗。

## 同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议

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

如果患者无症状且肝/肺转移瘤判断为不可切除,专家组推荐根据转移性肿瘤的一线治疗来进行初始化疗,以期将这些患者变为可切除(参见上述“判定可切除性”和“可切除性的转化”)。潜在可转化为切除的患者应该考虑使用高反应率的化疗方案<sup>335</sup>,化疗后 2 个月重新评估可切除性,如果继续化疗则每 2 个月应该再次评估。

近期一些研究表明,对不可切除的转移性结直肠癌切除原发灶可能会有 OS 及 DFS 获益<sup>336</sup>。其他回顾性分析也显示有潜在获益<sup>337, 338</sup>。然而,前瞻性多中心 II 期临床研究 NSABP C-10 试验表明,无症状不可切除转移性结肠癌患者接受贝伐单抗+mFOLFOX6 但不行原发灶切除仍有较好的生存

获益<sup>339</sup>。中位总生存期 19.9 个月。值得注意的是,在一线全身化疗起始的 1 至 2 周就会有症状改善。此外,原发病灶引起的并发症较少见<sup>208</sup>,并且切除原发灶也会延迟化疗。总体而言,专家组认为切除原发灶弊大于利,因此原发灶姑息切除仅推荐于肠梗阻或急性大出血的情况<sup>208</sup>。

原发肿瘤未切除不是使用贝伐珠单抗的禁忌证。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险,因为总体来说大肠穿孔,尤其是大肠癌原发病灶的穿孔是很罕见的。(详见 NCCN 结肠癌治疗指南的讨论部分之“晚期或转移性疾病的化疗”章节)

## 异时性转移性直肠癌的治疗建议

基于增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料,如果转移瘤可切除或者可能变为可切除,此时应考虑行 PET-CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET 可以发现可能存在的肝外转移灶,从而避免了手术治疗<sup>340,341</sup>。特别是在 Joyce 的报道中发现术前 PET 检查为 25% 的患者改变或避免了原有根治意向的肝切除术<sup>340</sup>。不推荐常规使用 PET-CT 来监测肿瘤是否复发。应该注意的是“PET-CT”中的 CT 常常不是增强 CT,因此扫描质量并不符合常规随访的要求。

与其他首次发现转移灶的情况一样,应留取原发或转移肿瘤组织进行 KRAS 基因分型,以评价抗 EGFR 靶向药物是否适合该患者使用。(参见上述“KRAS 和 BRAF 状态的作用”)。专家组推荐多学科团队的专家之间应保持密切的沟通,包括一旦确诊,即应由具有肝及肺转移瘤切除经验丰富的外科医生实施预先评估。

还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移:对患者既往化疗情况的评估;无需行原发肿瘤切除术。可切除患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、既往化疗超过 12 个月或在 12 个月之内。对既往无化疗的可切除转移瘤,主要的治疗方法包括:先手术切除,然后参照 III 期结肠癌进行 6 个月的辅助化疗;或新辅助化疗 2~3 个月,然后手术切除,术后辅助化疗给予 FOLFOX 或者重复有效的新辅助化疗方案;对新辅助化疗无效的患者可以选择观察或另一个有效的方案。对既往接受过化疗的患

者而言,治疗方法是相同的,唯一不同的是直接手术切除者术后可以有效方案化疗或观察。

通过交叉断层性影像学检查确定为转移瘤不可切除的患者(包括那些潜在可转化的患者),应根据既往化疗的情况选用有效的化疗,详见上述进展后的治疗。当仅有肝转移时,如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验,采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗(2B)仍不失为一个治疗选择。接受姑息化疗的患者应该每 2~3 个月接受 CT 或 MRI 的监测。

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

转移瘤不可切除的患者如果对术前治疗无效,应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性肿瘤适用的化疗方案(详见 NCCN 结肠癌治疗指南的讨论部分之“晚期或转移性疾病的化疗”章节)。接受姑息化疗的患者应该每 2~3 个月接受 CT 或 MRI 的监测。PET 不推荐作为转移性肿瘤进展的监测。

大多数腹腔/腹膜转移的患者其治疗目的是姑息性的,而不是根治性的。专家组目前认为对弥漫性转移的患者行肿瘤细胞减灭术(腹膜剥除术)和围手术期腹腔热灌注化疗<sup>231,232</sup>尚属于研究性质,不推荐用于临床试验以外的患者。专家组充分认识到需要有临床试验来评价这些措施的风险和好处。



## 晚期结直肠癌临床试验的研究终点

在过去几年里有很多关于晚期结直肠癌临床试验研究终点的讨论<sup>342</sup>。生活质量毋庸置疑是一项有意义的临床指标，但在临床试验中却很少进行测量<sup>343</sup>。而 OS 尽管也是一项很重要的临床预后指标，由于所需病例样本数较大并且需要长期随访，所以也较少应用<sup>343</sup>。通常会用 PFS 来替代 OS，但是它与 OS 的相关性不是最一致的，尤其是对那些采用后续治疗的患者<sup>343,344</sup>。GEMCAD（西班牙消化道肿瘤多学科协作组）近期针对那些把 PFS 作为最终研究终点的临床试验设计提出了一些特别的观点<sup>345</sup>。

近期一项纳入了 3 项随机对照试验的荟萃分析对研究终点进行了探讨：疾病控制时间，也就是每种有效治疗的 PFS 时间总和；至治疗失败时间，包括各种治疗手段的间隔时间，到所计划的治疗结束时为止（死亡所致、疾病进展或是应用新药）<sup>344</sup>。作者发现这些研究终点与 OS 的相关性要比 PFS 与 OS 之间的相关性要好。仍需要对这些指标及其他的替代指标进行评估。

## 治疗后的监测

通过对结直肠癌根治术后的监测，可以评价治疗相关的并发症，发现可根治性切除的复发转移病灶，以及发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。直肠癌术后患者的随访与监测方法与结肠癌的相似，只是针对行低位前切除（LAR）的患者增加了直肠镜检查吻合口以便发现局部复发。对直肠吻合口监测的最佳时机尚未清楚，也尚无具体的数据表明应该使用软式直肠镜还是硬式直肠镜来监测。常规内镜超声作为早期监测手段的价值仍不清楚。

对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项前瞻性研究<sup>346-348</sup>和最近的三个荟萃分析中得到了展示，后者的随机对照试验比较

了低强度和高强度的术后随访监测计划<sup>349-351</sup>。最近的另外一些影响了结直肠癌术后监测随访计划的研究还包括，纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的一个荟萃分析<sup>352</sup>，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内；然而，比较可切除直肠癌中推注 5-FU 与推注 5-FU/LV 疗效的协作组试验 0114 其最终结果表明，5 年以后局部复发率仍然持续上升<sup>112</sup>。还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发再次治疗后仍然有可能取得长期生存（总体 5 年相对生存率 15.6%），因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测<sup>353</sup>。但是，对结直肠癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存在争议<sup>354,355</sup>。

专家组推荐对于 I 至 III 期患者接受成功的治疗后（即无肿瘤残存）的监测包括：如果患者确诊孤立性转移后适宜手术切除，则应每 3-6 月一次病史询问和体格检查并持续 2 年，然后每 6 月一次直至满 5 年；应行基线 CEA 检测，然后每 3-6 个月一次，持续 2 年，随后的 5 年内每半年一次<sup>349,356,357</sup>。结肠镜检查推荐在手术切除后 1 年左右进行（如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概 3-6 个月时进行）。推荐 3 年后重复肠镜检查，然后每 5 年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤（绒毛状息肉，息肉 > 1cm 或高级别上皮内瘤变），则应 1 年内重复肠镜检查<sup>358</sup>。如果患者发病年龄小于 50 岁则应该行更频繁的肠镜检查<sup>358</sup>。行低位前切除（LAR）的患者应考虑直肠镜检查吻合口是否复发，每 6 个月一次，连续 5 年。II 期及 III 期患者（即复发的高危患者，如肿瘤浸润淋巴管或血管、低分化）推荐术后最初的 3 年每年行胸/腹/盆腔 CT 检查<sup>349,355</sup>。5 年以后 CEA 监测和 CT 扫描不作为常规推荐。不推荐 PET-CT 为常规术前基线检查或随访监测。

数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加<sup>359</sup>，尤其是在术后头 2 年内，因此，结肠镜随访的目的是切除异时性息肉。而且，治疗后的结肠镜随访没有能够通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期<sup>358</sup>。CT 扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺），因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的患者，不应常规推荐 CT 扫描。



## CEA 水平升高的处理

术后血CEA水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆CT扫描，可以考虑PET/CT检查。如果影像学检查正常而CEA仍在升高，应考虑PET/CT检查并每3个月重复一次CT扫描直到发现肿瘤或CEA稳定或下降。当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET/CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET-CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET/CT能发现并适合手术的可能性很小）。此种情况下指南同意行PET-CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查<sup>360</sup>，专家组不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。如检查有阳性发现，应该按上述的盆腔/吻合口复发或异时性转移瘤来进行适当的处理。

## 局部复发性直肠癌的治疗

局部复发性直肠癌的特征是孤立的盆腔/吻合口复发。在一个单中心研究中 Yu 等报道了手术联合放疗或放化疗治疗直肠癌后具有很低的 5-年局部复发率（即 5-年局部控制率为 91%），其中 49%的局部复发位于低位盆腔和骶骨前区，另有 14%的复发病灶位于中部和高位盆腔<sup>361</sup>。吻合口复发的患者较之孤立盆腔复发者更容易通过二次手术切除获得治愈<sup>362,363</sup>。

可切除的、孤立的盆腔或吻合口复发，如果之前未接受过全量放疗，最适合的处理就是行术前放疗，同期 5-FU 灌注化疗。只要安全，应该考虑行手术切除+术中放疗（IORT）或近距离放疗<sup>364-366</sup>。一项研究纳入了 43 例晚期盆腔复发而既往未接受放疗的结直肠癌患者，给予 5 周的静脉输注 5-FU 同期放化疗，最终能让大多数患者（77%）获得根治性的二次切除<sup>363</sup>。研究显示既往已经接受过盆腔放疗者接受再次放射治疗是有效的，毒性也可以接受<sup>367,368</sup>。其中一项研究纳入 48 例曾经接受盆腔放疗后复发的直肠癌患者，3-年的 3/4 度远期毒性为 35%，而其中 36%的患者在放疗后能进行手术切除<sup>367</sup>。IMRT 适用于此类再次放疗的情况。

病灶不可切除者依照其对治疗的耐受能力选择化疗，加或不加放疗。有肉眼残留的减瘤术并不推荐。

## 生存保健计划

任何癌症患者的术后随访都应包括相应的癌症预防措施，比如免疫接种，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检和筛查。额外的健康监测和免疫接种应该根据需要在家庭保健医生的指引下实施。鼓励所有癌症治疗后的生存者在整个人生中与他们的家庭保健医生保持一种治疗关系。

其他建议包括对直肠癌及治疗相关并发症的处理<sup>369</sup>，像慢性腹泻及尿失禁（尤其是造口的患者）<sup>370-377</sup>。手术或放疗导致的泌尿生殖功能障碍也比较常见<sup>370, 374-376</sup>。应使患者避免遭受性功能障碍，勃起障碍，性交疼痛，阴道干燥，尿频尿急尿失禁等创伤。如果持续出现上述症状可以求助于妇科或泌尿科专家。近期一项论著对结直肠癌术后并发症处理的特殊方法做了讨论<sup>377</sup>，并且近期也发表了结直肠癌患者的术后随访计划<sup>378</sup>。

有证据表明一些生活方式像是戒烟，控制体重，经常锻炼及改善饮食习惯有利于提高结肠癌患者的预后。例如，NSABP试验回顾性分析了1989年到1994年入组的II期和III期结肠癌患者，生存分析显示BMI≥35kg/m<sup>2</sup>的患者肿瘤复发率及死亡率升高<sup>379</sup>。CALGB 89803辅助化疗研究入组了III期结肠癌患者，生存分析显示无病生存期直接与患者运动量相关<sup>380</sup>。此外，多食用水果，蔬菜，禽类和鱼类，少食用红肉，以及多食用谷物而少食用精制粮食和高糖会改善肿瘤的复发率及死亡率<sup>381</sup>。此外，最近一项大型研究显示 I -III期男性结直肠癌患者长锻炼可改善预后<sup>382</sup>。积极宣传可能降低结直肠癌复发率的生活方式，比如美国癌症协会所推荐的那些<sup>383</sup>，同时也能为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。

如果假定家庭保健医生具有癌症随访的义务，那么专家组建议在将癌症

生存者的随访转至社区医生时应该书写一份保健处方<sup>384</sup>。该处方应该包括所接受治疗的一个总结，例如手术、放疗、化疗。还应详细记录患者可能出现的临床情况，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症。还应包括随诊方案的建议，以及记录需要转诊的适当时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

## 小结

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

伴有肝或肺远处转移的患者，如果适于手术而且可以达到完全切除（R0）或消融，应考虑行手术切除。对可手术切除的同时性或异时性转移瘤（新辅助治疗），或通过化疗后可转为可切除的患者（转化性化疗），

初始治疗可考虑行术前化疗。同时性可切除转移瘤患者的其他初始治疗还可以选择术前放化疗，或化疗±贝伐珠单抗或西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限KRAS野生型），然后予强化的同期放化疗。手术切除后应予辅助化疗，具体方案根据既往化疗情况来决定。

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

## 参考文献:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
4. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
5. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
6. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
7. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
8. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
9. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
11. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
12. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
13. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
14. Wright DM, Arnold JL, Parry B, et al. Immunohistochemistry to detect hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young patients: the 7-year Auckland experience. *Dis Colon Rectum* 2011;54:552-558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471755>.
15. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.
16. 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.
17. Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1513-1517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445673>.
18. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2010. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
19. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
20. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.
21. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007;51:141-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532768>.
22. Pappa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
23. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.

REF-1

24. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.
25. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.
26. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.
27. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.
28. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.
29. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>.
30. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>.
31. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132481>.
32. Rodol C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.
33. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
34. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.
35. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.
36. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.
37. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519558>.
38. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178292>.
39. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.
40. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915774>.
41. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.
42. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
43. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.
44. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678368>.
45. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134208>.
46. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667963>.



47. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822961>.
48. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
49. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
50. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
51. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005;92:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231281>.
52. Wiese D, Sirop S, Yestrepsky B, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? *Am J Surg* 2010;199:354-358; discussion 358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226909>.
53. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
54. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.
55. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.
56. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.
57. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296473>.
58. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>.
59. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.
60. Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.
61. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-2991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>.
62. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 2011;29:1599-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422438>.
63. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Accessed August 2, 2012.
64. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
65. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC;2010.
66. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
67. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
68. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.

69. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2005;48:910-916; discussion 916-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868240>.
70. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159; quiz 184-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737947>.
71. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309435>.
72. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>.
73. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg* 2008;196:904-908; discussion 908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095107>.
74. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350952>.
75. Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560986>.
76. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793645>.
77. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865028>.
78. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481733>.
79. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>.
80. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008990>.
81. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152740>.
82. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232:335-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286305>.
83. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528898>.
84. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008;14:3281-3289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528924>.
85. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457165>.
86. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852333>.
87. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239233>.
88. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674104>.
89. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404055>.
90. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.
91. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:911-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978516>.
92. Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.

93. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973104>.
94. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919228>.
95. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046842>.
96. den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomized clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.
97. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661309>.
98. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
99. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2418-2425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392659>.
100. Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736289>.
101. Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an openlabel randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610322>.
102. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:1638-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629110>.
103. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.
104. Araujo SE, da Silva e Sousa AH, Jr., de Campos FG, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894309>.
105. Gopall J, Shen XF, Cheng Y. Current status of laparoscopic total mesorectal excision. *Am J Surg* 2012;203:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269656>.
106. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425886>.
107. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
108. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:e277-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330061>.
109. Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic Versus Open Total Mesorectal Excision for Middle and Low Rectal Cancer: A Meta-analysis of Results of Randomized Controlled Trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881123>.
110. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135487>.
111. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067027>.
112. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919230>.
113. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202411>.
114. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>.
115. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 1998;42:51-57. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747819>.

116. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255>.

117. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S64-69. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178291>.

118. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomized trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.

119. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443515>.

120. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496630>.

121. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041415>.

122. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877719>.

123. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.

124. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.

125. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160264>.

126. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.

127. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009958>.

128. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971718>.

129. Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906203>.

130. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.

131. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):3503. Available at:  
[http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=102&abstractID=76910](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=76910).

132. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606427>.

133. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGe 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-1644. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194850>.

134. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical results at 3 years of the ACCORD 12 randomized trial in rectal cancer [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:389. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4\\_suppl/389](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/389).

135. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627104>.



136. Glynne-Jones R. Rectal cancer-the times they are a-changing. *Lancet Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627103>.
137. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473163>.
138. Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610353>.
139. Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:677-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888703>.
140. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:45-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840771>.
141. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Salud A, et al. Multicenter randomized phase II study of chemoradiation (CRT) followed by surgery (S) and chemotherapy (CT) versus induction CT followed by CRT and S in high-risk rectal cancer: GCR-3 final efficacy and safety results. *ASCO Meeting Abstracts* 2009;27:4103. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4103>.
142. Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012;23:1525-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039087>.
143. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poorprognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16:614-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467148>.
144. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697>.
145. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561302>.
146. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234443>.
147. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991488>.
148. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389322>.
149. Tran C-L, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006;192:873-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161111>.
150. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med* 1997;336:980-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091798>.
151. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697-8705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314629>.
152. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968156>.
153. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009;9:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200365>.
154. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269519>.

155. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of shortcourse preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4233-4239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585099>.
156. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>.
157. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983741>.
158. Ngan S, Fisher R, Goldstein D, et al. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short-course (SC) and long-course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28; 15s (suppl):3509. Available at: [http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=42290](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=42290).
159. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:219-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755173>.
160. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387743>.
161. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758130>.
162. Park II, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1770-1776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493423>.
163. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2863-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552409>.
164. Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010;251:261-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864936>.
165. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-3760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876084>.
166. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319280>.
167. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717; discussion 717-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>.
168. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-19; discussion 19-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043968>.
169. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067400>.
170. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99:897-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539154>.
171. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699069>.
172. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419291>.
173. Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5-fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/ FU [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24 (June 20 suppl):3526. Available at: [http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/3526](http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/3526).

174. Fakih M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology* (Williston Park) 2008;22:1444-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322952>.
175. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. *Oncology* (Williston Park) 2008;22:1430-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086601>.
176. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
177. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642686>.
178. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1049-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138505>.
179. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.
180. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
181. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.
182. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714627>.
183. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1345-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584215>.
184. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efrid JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73:2716-2720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194011>.
185. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
186. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:993-1013, ix. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989129>.
187. Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:180-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884054>.
188. Willett CG, Czado BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350946>.
189. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
190. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
191. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
192. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
193. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2947-2959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773153>.
194. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* (Williston Park) 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.
195. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
196. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.

197. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.
198. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
199. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
200. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
201. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657; discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
202. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
203. Elias D, Libérale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.
204. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
205. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722, discussion 722-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
206. Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.
207. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
208. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
209. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
210. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
211. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180>.
212. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
213. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
214. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
215. Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.
216. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.
217. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
218. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.
219. Benson A, Mulcahy MF, Siskin G, et al. Safety, response and survival outcomes of Y90 radioembolization for liver metastases: Results from a 151 patient investigational device exemption multiinstitutional study [abstract]. *Journal of Vascular and Interventional*



Radiology 2011;22 (suppl):S3. Available at:  
[http://www.jvir.org/article/S1051-0443\(11\)00003-0/fulltext](http://www.jvir.org/article/S1051-0443(11)00003-0/fulltext).

220. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324-331. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.

221. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIRSpheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.

222. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.

223. Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.

224. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.

225. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-Pair Comparison of Radioembolization Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Chemotherapy Refractory Liver-Dominant Colorectal Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.

226. van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.

227. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.

228. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-3694. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.

229. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.

230. ACR–ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2011. Available at:  
<http://www.acr.org/~media/EABB986BC4FF4A78B53B001A059F27B3.pdf>. Accessed September 10, 2012.

231. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer* 2011. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.

232. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.

233. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensitymodulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.

234. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.

235. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.

236. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.

237. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.

238. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.

239. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional

analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.

240. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.

241. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.

242. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.

243. Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2765-2770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.

244. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.

245. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.

246. Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-3292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310771>.

247. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-4019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.

248. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.

249. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.

250. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:e362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.

251. El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:110-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.

252. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.

253. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-2456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.

254. Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011;254:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.

255. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.

256. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.

257. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.

258. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.

259. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
260. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
261. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.
262. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.
263. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.
264. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.
265. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
266. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.
267. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.
268. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.
269. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.
270. Tan BR, Zabal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2009:497. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=63&abstractID=10593](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10593).
271. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.
272. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
273. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
274. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.
275. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
276. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.
277. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27:1849-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.
278. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.

279. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3508. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3508](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3508).
280. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.
281. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? J Gastrointest Surg 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.
282. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.
283. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol 2005;91:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.
284. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). Genentech, Inc.; 2011. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125085s02381bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125085s02381bl.pdf). Accessed June 5, 2012.
285. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1830-1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.
286. 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;206:96-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
287. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2011;305:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285426>.
288. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous Thromboembolic Events With Chemotherapy Plus Bevacizumab: A Pooled Analysis of Patients in Randomized Phase II and III Studies. J Clin Oncol 2011;29:1757-1764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422411>.
289. Ooi A, Takehana T, Li X, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. Mod Pathol 2004;17:895-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143334>.
290. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
291. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
292. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
293. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
294. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
295. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.
296. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. J Clin Oncol 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
297. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
298. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med 2011;154:37-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200037>.
299. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated



with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.

300. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.

301. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.

302. Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.

303. 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. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/4001](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001).

304. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.

305. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125084s225lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125084s225lbl.pdf). Accessed August 31, 2012.

306. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2012. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125147s0148lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125147s0148lbl.pdf). Accessed August 31, 2012.

307. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.

308. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D Tumor Mutations With Outcome in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Chemotherapy With or Without Cetuximab. *J Clin Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.

309. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.

310. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.

311. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol* 2010;17:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.

312. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.

313. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.

314. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/3570](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570).

315. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.

316. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.

317. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.

318. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.

319. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.

320. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of

Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.

321. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.

322. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.

323. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.

324. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.

325. Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *ASCO Meeting Abstracts* 2011;29:3523. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/3523](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523).

326. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.

327. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-1768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.

328. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-6069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.

329. Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.

330. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.

331. Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1583-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748454>.

332. Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.

333. 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;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.

334. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.

335. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.

336. Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3507. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3507](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3507).

337. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.

338. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.

339. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10. *J Clin Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.

340. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
341. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
342. Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.
343. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.
344. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.
345. Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). *Rev Recent Clin Trials* 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.
346. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.
347. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.
348. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of riskadapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
349. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.
350. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.
351. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
352. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.
353. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.
354. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006;15:1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891116>.
355. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.
356. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.
357. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>.
358. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.
359. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
360. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.
361. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1175-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207667>.

362. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993;20:506-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211198>.
363. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597512>.
364. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1937-1947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389321>.
365. Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:895-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847362>.
366. Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy. *Med Oncol* 2010;27:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415534>.
367. Das P, Delclos ME, Skibber JM, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695792>.
368. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1129-1139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414206>.
369. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer : patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.
370. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.
371. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.
372. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
373. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.
374. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.
375. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg* 2008;95:1020-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563786>.
376. Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.
377. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
378. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.
379. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.
380. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.
381. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.
382. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
383. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281; quiz 313-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
384. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. 2006. Available at: <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309095956>.