



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

结肠癌临床实践指南(中国版)

2009年 第一版

(源自英文版 V.2.2009)

www.nccn.org

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2009. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Guideline 2009 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Guideline, V.2.2009 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

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

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

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of Pfizer Investment Co., Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Guideline 2009.

NCCN结肠癌专家组成员

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

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

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

Yi-Jen Chen, MD, PhD §
City of Hope

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

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Anne Covey, MD ϕ
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

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

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

Marwan G. Fakih, MD †
Roswell Park Cancer Institute

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

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

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

Krystyna Kiel, MD §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

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

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

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

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

Sujata Rao, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

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

Leonard Saltz, MD † ‡ ρ
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

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

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

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

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

Christopher Willett, MD §
Duke Comprehensive Cancer Center

† 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

□ 胃肠科

ϕ 诊断/介入放射科

* 编委会成员

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

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

NCCN结肠癌临床实践指南（中国版）专家组

组长：

万德森
中山大学附属肿瘤医院

李 进
复旦大学附属肿瘤医院

成员（按拼音排序）：

巴 一
天津医科大学附属肿瘤医院

顾 晋
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

管忠震
中山大学附属肿瘤医院

何友兼
中山大学附属肿瘤医院

季加孚
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

李晔雄
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

林 锋
广东省人民医院

刘云鹏
中国医科大学附属第一医院

秦叔逵
中国人民解放军第八一医院

执笔人（按拼音排序）：

蔡三军
复旦大学附属肿瘤医院

徐瑞华
中山大学附属肿瘤医院

郑 树
浙江大学医学院附属第二医院

沈 琳
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

王金万
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

王雅杰
第二军医大学附属长海医院

徐建明
中国人民解放军三〇七医院

于世英
华中科技大学同济医学院附属同济医院

余子豪
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

张 力
中山大学附属肿瘤医院

章 真
复旦大学附属肿瘤医院

目录

[NCCN结肠癌专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#)

临床表现和主要治疗:

- [带蒂息肉\[腺瘤（管状、绒毛管状或绒毛状）\]伴浸润癌（COL-1）](#)
- [广基息肉\[腺瘤（管状、绒毛管状或绒毛状）\]伴浸润癌（COL-1）](#)
- [适合手术切除的结肠癌（COL-2）](#)
- [怀疑或确诊的转移性大肠腺癌（COL-5）](#)

[病理分期、辅助治疗及监测（COL-3）](#)

[复发和检查（COL-9）](#)

[病理评估原则（COL-A）](#)

[手术治疗原则（COL-B）](#)

[晚期或转移性结肠癌的化疗（COL-C）](#)

[II期结肠癌危险性评估原则（COL-D）](#)

[辅助治疗原则（COL-E）](#)

[放射治疗原则（COL-F）](#)

[随诊原则（COL-G）](#)

[分期](#)

[讨论](#)

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

NCCN对证据和共识的分类:

除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN证据和共识的分类](#)

声明:

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

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

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

指南更新概要

2009年中国版与2008年中国版相比，主要变化包括：

COL-3

- T3, N0, M0 (无高危因素) 推荐的辅助治疗选项中删去5-FU/LV/奥沙利铂。
- 增加指向随诊原则 (COL-G) 的链接。

COL-4

- 增加指向随诊原则 (COL-G) 的链接。

COL-5

- 诊断检查中加入“多学科专家联合评价，包括1名有丰富肝胆和肺转移瘤切除经验的外科医生”。
- 删除MRI的推荐，增加脚注“t”，表明仅在增强CT不能满足要求的情况下考虑增强MRI检查。
- 不可切除的病灶包括“有可能逆转的”和“不可逆转的”。手术治疗原则 (COL-B 3-2) 部分有进一步的指引及其分类描述。
- 增加脚注A，“在中国，仅对有可能使用西妥昔单抗或帕尼单抗的患者，检测肿瘤KRAS基因状态”。※

COL-6

- 可切除的转移癌增加下列初始治疗的选择：FOLFOX/FOLFIRI/CapeOX ± 西妥昔单抗（仅KRAS野生型基因）。
- 新辅助化疗增加“2~3个月”的说明。
- 肝动脉灌注的推荐从正文移到脚注“x”。

COL-7

- 不可切除的转移癌增加下列初始治疗的选择：FOLFOX/FOLFIRI/CapeOX ± 西妥昔单抗（仅KRAS野生型基因）。

- 初始治疗增加FOLFOXIRI方案 (2B类)。
- 初始治疗后增加“每2个月重新评价是否已转化为可切除病灶”的建议。
- 肝动脉灌注的建议从正文移到脚注“x”。

COL-9

- 增加脚注“z”，建议检测KRAS基因并参考病理评估原则。

COL-10

- 初始治疗后增加“每2个月重新评价是否已转化为可切除病灶”的建议。
- 增加脚注“z”，建议检测KRAS基因并参考病理评估原则。
- 肝动脉灌注的建议从正文移到脚注“x”。
- “观察”的选项从脚注移到正文初始治疗后的位置。中国专家对于“观察”增加脚注B，“对于不能耐受化疗或没有合适治疗的患者，可以考虑观察”。※
- 增加脚注“bb”，表明疗程一般不超过6个月。

COL-11

- 新辅助化疗增加“2~3个月”的说明。
- 肝动脉灌注的建议从正文移到脚注“x”。
- “观察”的选项从脚注移到正文初始治疗后的位置。中国专家对于“观察”增加脚注B，“对于不能耐受化疗或没有合适治疗的患者，可以考虑观察”。※
- 增加脚注“bb”，表明疗程一般不超过6个月。

COL-A 4-3

- 增加KRAS基因突变检测部分，进一步规范检测和结果的应用。

[转下页](#)

指南更新概要

2009年中国版与2008年中国版相比，主要变化包括：

COL-A 4-4

- 增加参考文献34~36作为KRAS检测的依据。

COL-B 3-2

肝转移——增加以下条目：

- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据肝切除术或结肠切除术的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同，两者可同期切除或分期切除。
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不宜切除时，可考虑术前门静脉栓塞或分期肝切除等方法。
- 有些机构对化疗耐药/无效、无明显全身转移的部分患者采用动脉栓塞疗法（3类）。
- 适形外照射放疗不推荐使用，除非患者有症状或参与临床试验。

肺转移——增加以下条目：

- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融治疗。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分期切除。

新增部分——此部分内容为关于如何评价患者是否转化为可切除的建议。

COL-B 3-3

- 增加参考文献6、10~13、28~31作为COL-B 3-2的依据。

COL-C 6-1

- 患者可耐受高强度治疗——增加以下初始治疗的选择：FOLFOX/FOLFIRI/CapeOX ± 西妥昔单抗（仅KRAS野生型基因）、

FOLFOXIRI（2B类）。

- 患者使用FOLFOXIRI进展以后，建议使用西妥昔单抗或帕尼单抗。 ※
- 增加脚注6：说明如西妥昔单抗被用于初始治疗，则在二线治疗或后续治疗中不应使用西妥昔单抗和帕尼单抗。

COL-C 6-2

- 患者不能耐受高强度治疗——增加西妥昔单抗（2B类）的选择。

COL-C 6-3

- 增加脚注5：不推荐联合应用1种以上生物制剂。
- 增加脚注6：说明如西妥昔单抗被用于初始治疗，则在二线治疗或后续治疗中不应使用西妥昔单抗和帕尼单抗。
- 增加脚注11：FOLFOXIRI联合生物制剂尚无有效数据支持。

COL-F

修改以下条目：

- 调强放疗（IMRT）或断层放疗仅用于临床试验。

增加以下2项条目：

- 有些机构对化疗耐药/无效、无明显全身转移的部分患者采用动脉栓塞疗法（3类）。
- 适形外照射放疗不推荐使用，除非患者有症状或参与临床试验。

COL-G

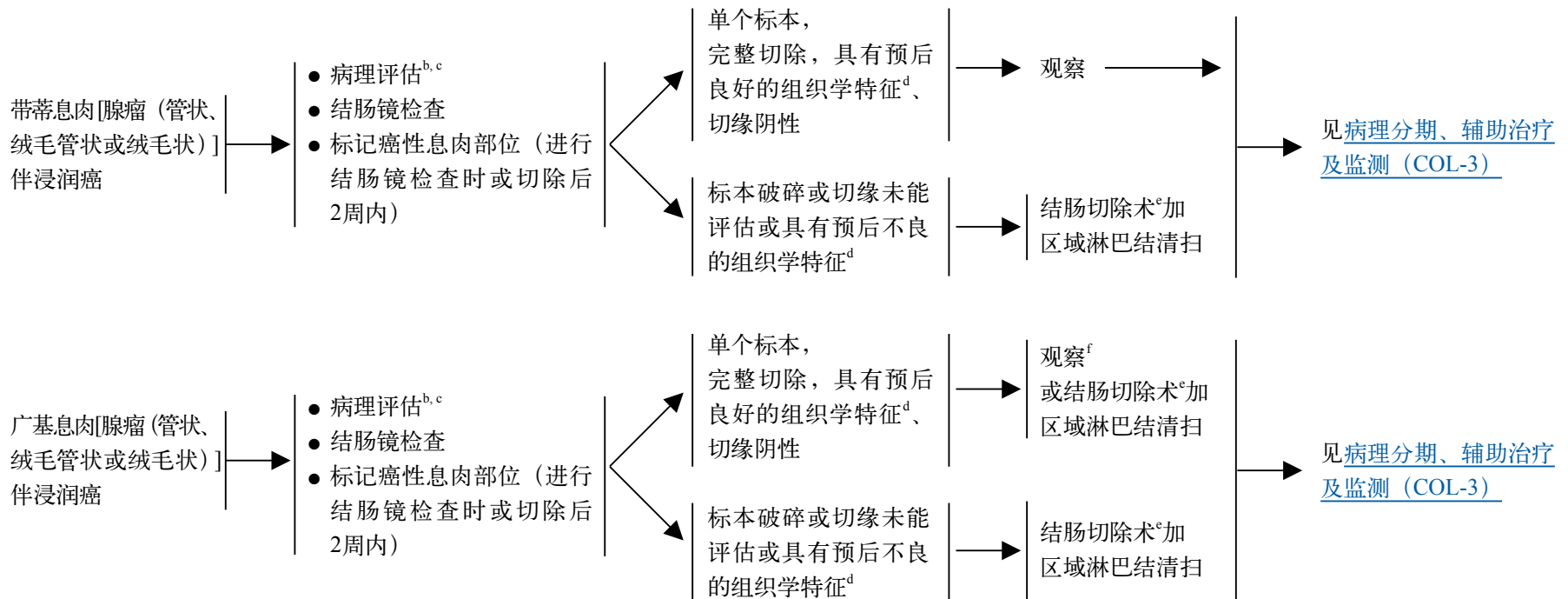
- 指南新增随诊原则。

临床表现^a

检查

结果

手术



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

^b 确定存在浸润癌(pT1)。pTis在生物学上没有转移的潜能。

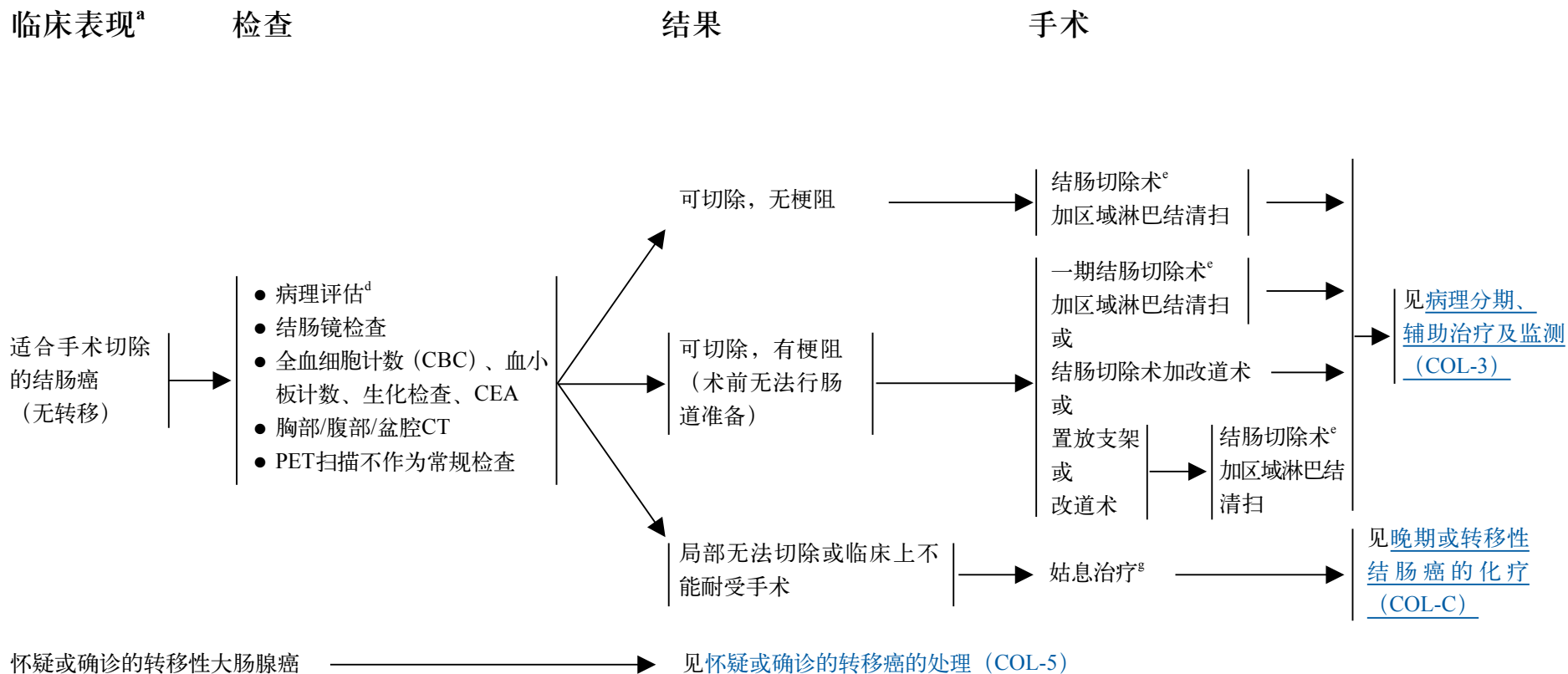
^c 目前还未确定分子标志物是否对制订治疗决策(预测性标志物)和判断预后有用。College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

^d 见[病理评估原则\(COL-A\)](#)——内镜下切除的恶性息肉。

^e 见[手术治疗原则\(COL-B 3-1\)](#)。

^f 可以考虑观察, 但需意识到淋巴结转移风险会增加10%~15%。Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1991;34(4):323-8.

结肠癌



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

^d 见病理评估原则 (COL-A)——适合手术切除的结肠癌、病理分期和淋巴结评估。

^e 见手术治疗原则 (COL-B 3-1)。

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

病理分期^d

辅助治疗^{h,j}

监测^o

Tis; T1, N0, M0;
T2, N0, M0

无

T3, N0, M0ⁱ
(无高危因素)

考虑卡培他滨^{k,l}或5-FU/
甲酰四氢叶酸 (LV)^{k,l}
或UFT ※
或
临床试验
或
观察^k

T3, N0, M0有全身复发高
危因素(肿瘤分级3~4级、
淋巴管/血管浸润、肠梗
阻、受检淋巴结<12个);
或T4, N0, M0; 或T3伴局
部穿孔或距离切缘较近, 切
缘性质不确定或阳性

5-FU/LV/奥沙利铂^{k,l,m,n}
或卡培他滨^{k,l,n}
或5-FU/LV^{k,l,n}
或
临床试验
或
观察^k

- 病史和体检, 每3~6个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 共5年。
- 对T2或更大的肿瘤, 监测CEA^p, 每3~6个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 共5年。
- 有复发高危因素的患者, 可考虑行胸部/腹部/盆腔CT检查, 每年1次, 共3年^{o,q}。
- 1年内进行结肠镜检查^a, 如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后3~6个月检查:
 - 若发现异常, 需在1年内复查;
 - 若未发现晚期腺瘤^r, 则3年内复查, 然后每5年1次^s。
- PET扫描不作常规推荐
- 见[随诊原则 \(COL-G\)](#)

见[复发的检查 \(COL-9\)](#)

[淋巴结阳性见COL-4](#)

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

^d 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——病理分期。

^h 尚无证据支持对I期患者进行辅助治疗, 然而某些有高危因素(淋巴/血管浸润、组织学低分化、淋巴结采样不足)的II期患者应考虑为高危, 有必要讨论是否化疗。

ⁱ 将受检淋巴结数目<12个的患者诊断为N0并非最佳分期方法, 这些患者应被归入高危组。见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——淋巴结评估。

^j 尚缺乏足够证据支持分子标志物作为是否进行辅助治疗的指标。

^k 见[II期结肠癌危险性评估原则 \(COL-D\)](#)。

^l 见[辅助治疗原则 \(COL-E\)](#)。

^m 治疗选择包括FOLFOX(5-FU静推、LV、奥沙利铂)或FLOX(5-FU静推、LV、奥沙利

铂)。将不同的临床研究进行交叉研究比较, 发现FLOX方案的3~4度腹泻发生率高于FOLFOX方案。

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

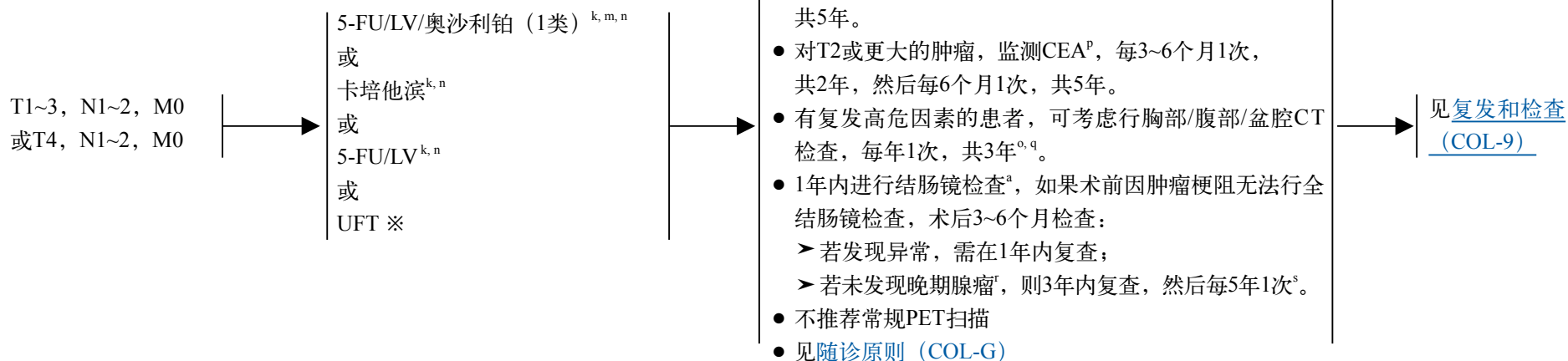
^o Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519.

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

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

^r 绒毛状腺瘤, 直径大于1 cm, 或有高级别不典型增生。

^s 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.

病理分期^d辅助治疗^j监测^o

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

^d 见[病理评估原则 \(COL-A\)](#)——病理分期。

^j 尚缺乏足够证据支持分子标志物作为是否进行辅助治疗的指标。

^k 见[II期结肠癌危险性评估原则 \(COL-D\)](#)。

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

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

^o Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23(33):8512-8519.

^p 如果患者适合接受进一步干预。在中国, 推荐的监测间隔为3个月。※

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

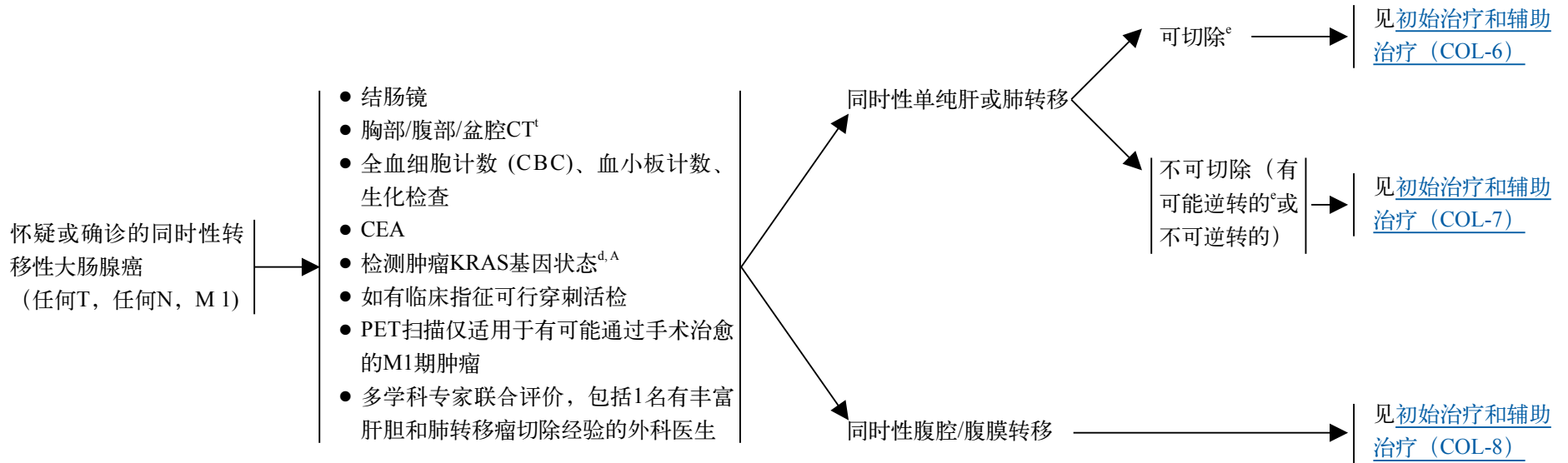
^r 绒毛状腺瘤, 直径大于1 cm, 或有高级别不典型增生。

^s 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.

临床表现

检查

结果



^d 见病理评估原则 (COL-A 4-3) ——KRAS突变检测。

^e 见手术治疗原则 (COL-B 3-2)。

^t 应为增强CT检查, 若CT检查不能满足要求, 则考虑增强MRI检查。

^A 在中国, 仅对有可能使用西妥昔单抗或帕尼单抗的患者, 检测肿瘤KRAS基因状态。*

初始治疗

可切除的^a、同时性单纯肝或肺转移

结肠切除术,同期或分期切除肝或肺转移灶
或
新辅助治疗(2~3个月)^u(FOLFIRI/ FOLFOX/ CapeOX^v±贝伐单抗^{w,§}或FOLFIRI/FOLFOX/ CapeOX^v±西妥昔单抗[仅KRAS野生型基因]^d),随后同期或分期行结肠切除术及转移瘤切除
或
结肠切除术,随后化疗^u(FOLFIRI/ FOLFOX/ CapeOX^v±贝伐单抗^{w,§}或FOLFIRI/FOLFOX/ CapeOX^v±西妥昔单抗[仅KRAS野生型基因]^d)和转移瘤分期切除

辅助治疗

(转移灶已切除,推荐6个月)

对晚期结肠癌采用有效的化疗方案[见晚期或转移性结肠癌的化疗(COL-C)]^x(2B类)
或
如果患者已接受新辅助治疗,可考虑观察或缩短化疗周期

监测

如果患者为IV期,无残存肿瘤:

- CEA检测,每3个月1次,共2年,然后每6月1次,连续3~5年
- 胸部/腹部/盆腔CT,每3~6个月1次,持续2年,然后每6~12个月1次,共计5年
- 1年内进行结肠镜检查^a,如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查,术后3~6个月检查:
 - 若发现异常,需在1年内复查;
 - 若未发现晚期腺瘤^r,则3年内复查,然后每5年1次^s。

→ [复发\(COL-9\)](#)

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

^d 见[病理评估原则\(COL-A 4-3\)](#)——KRAS突变检测。

^e 见[手术治疗原则\(COL-B 3-2\)](#)。

^r 绒毛状腺瘤,直径大于1 cm,或有高级别不典型增生。

^s 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.

^u 对计划行术前治疗的患者,应在治疗开始8~10周内进行手术评估,以使肝毒性降到最低。

^v 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲,其标准方案为:卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m²,每日2次,连续14天,每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗时毒性较欧洲患者大(其他氟嘧啶类药物亦是如此),因而对北美患者可能需降低卡培他滨的剂量。但降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

^w 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其他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。

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

[§] 国内尚未批准。※

初始治疗

不可切除的、同时性单纯肝或肺转移

- 全身治疗^u [FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX^v ± 贝伐单抗^{w, s} 或 FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX^v ± 西妥昔单抗 (仅KRAS野生型基因)^d 或 FOLFOXIRI (2B类)]
- 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^e。

每2个月^u重新评价是否已转化为可切除病灶^e

转为可切除^e
或
仍为不可切除

同期或分期切除结肠和转移灶^e

见晚期或转移性结肠癌的化疗 (COL-C)

辅助治疗

(推荐6个月)

对晚期结肠癌采用有效的化疗方案 (见晚期或转移性结肠癌的化疗 (COL-C))^x (2B类)
或
如果患者已接受新辅助治疗, 可考虑观察或缩短化疗周期

监测

如果患者为IV期, 无残存肿瘤:

- 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
- 胸部/腹部/盆腔CT, 每3~6个月1次, 持续2年, 然后每6~12个月1次, 共计5年
- 1年内进行结肠镜检查^a, 如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后3~6个月检查:
 - 若发现异常, 需在1年内复查;
 - 若未发现晚期腺瘤^r, 则3年内复查, 然后每5年1次^s

复发 (见COL-9)

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

^d 见 [病理评估原则 \(COL-A 4-3\)](#) —— KRAS突变检测。

^e 见 [手术治疗原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

^r 绒毛状腺瘤, 直径大于1 cm, 或有高级别不典型增生。

^s 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.

^u 对计划行术前治疗的患者, 应在治疗开始8~10周内进行手术评估, 以使肝毒性降到最低。

^v 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲, 其标准方案为: 卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m², 每日2次, 连续14天, 每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗时毒性较欧洲患者大 (其他氟嘧啶类药物亦是如此), 因而对北美患者可能需降低卡培他滨的剂量。但降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

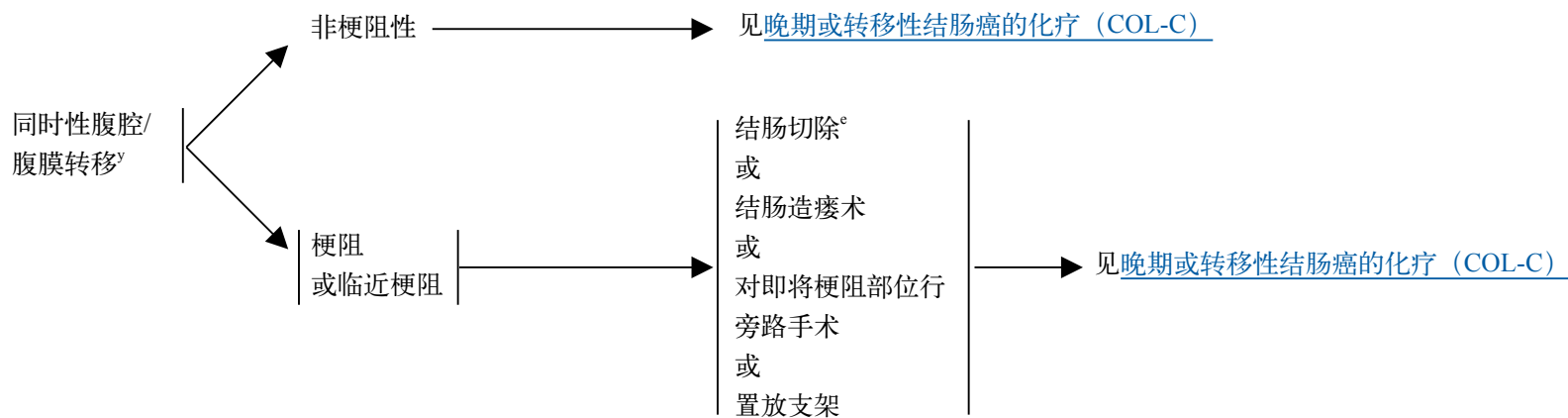
^w 在术前或术后给予贝伐单抗联合5-FU为基础方案的安全性尚未充分评估。末次使用贝伐单抗6周以后才能进行择期手术, 术后至少6~8周才能重新开始使用贝伐单抗。65岁以上的患者使用贝伐单抗后中风和其他动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。

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

^s 国内尚未批准。※

结果

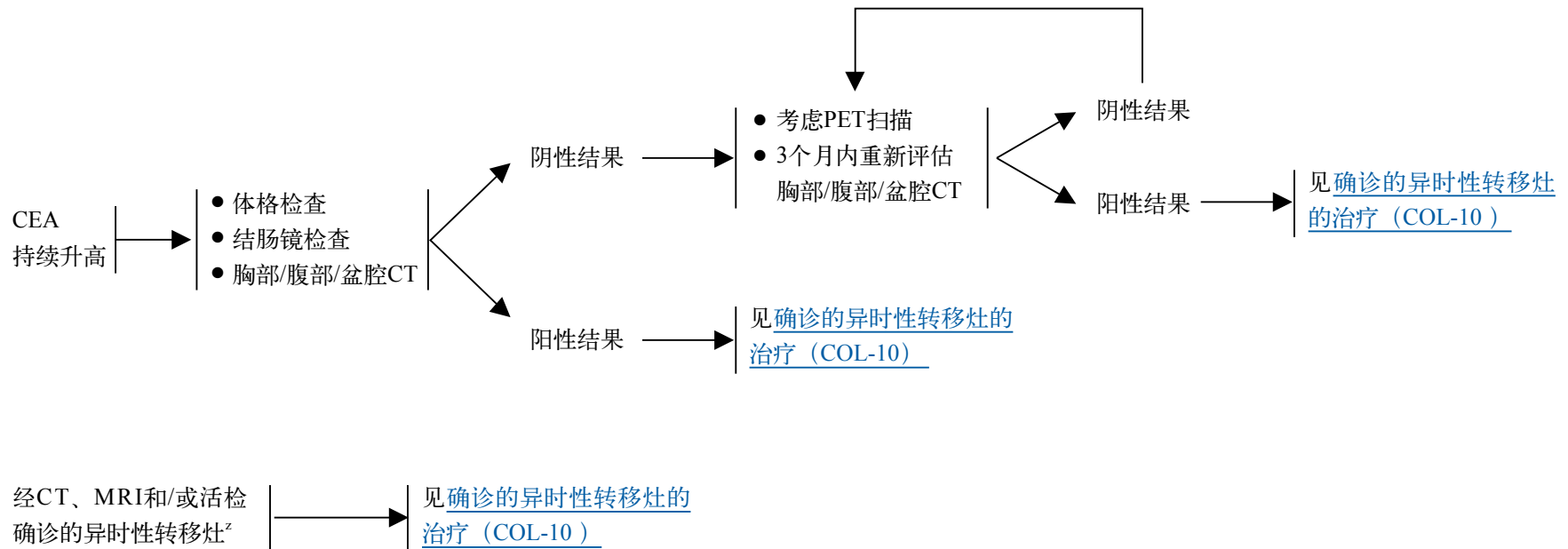
初始治疗



[°] 见手术治疗原则 (COL-B 3-2)。

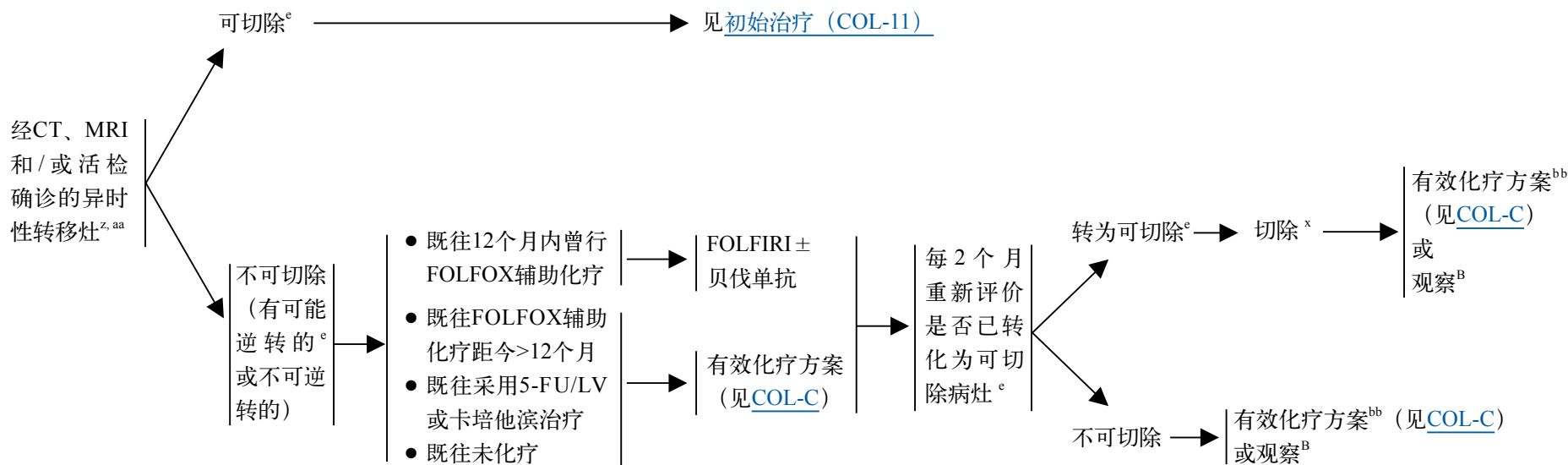
^y 积极的肿瘤细胞减灭术和/或腹腔内化疗，不推荐用于临床试验以外的情况。

复发 检查



² 检测肿瘤KRAS基因状态。见[病理评估原则 \(COL-A 4-3\)](#)——KRAS突变检测。

初始治疗



^e 见手术治疗原则 (COL-B 3-2)。

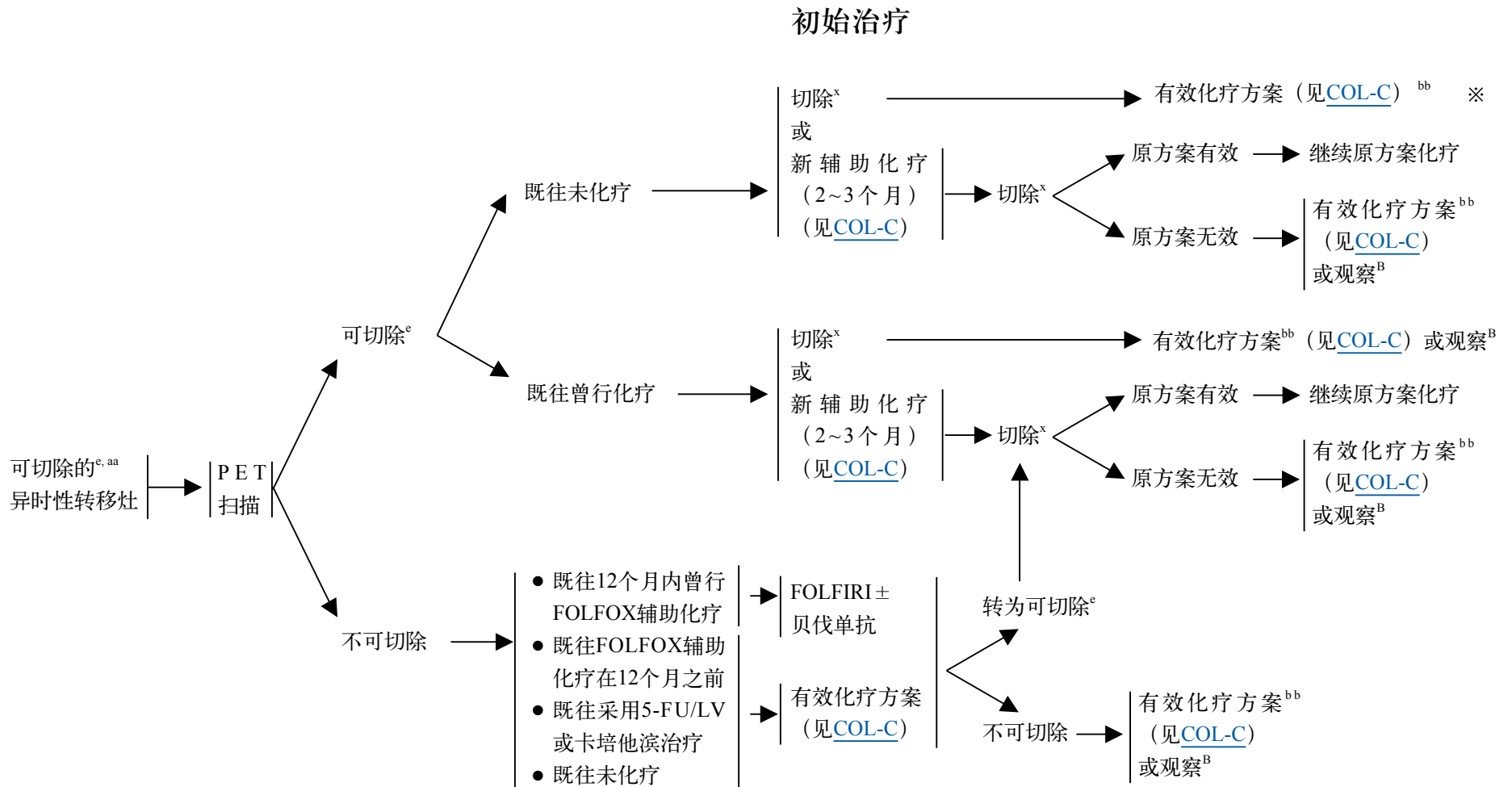
^x 在肝动脉灌注的手术和化疗方面都有经验的机构内，还可选用肝动脉灌注治疗 ± 全身5-FU/LV化疗 (2B类)。

^z 检测肿瘤KRAS基因状态。见病理评估原则 (COL-A 4-3) ——KRAS突变检测。

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

^{bb} 疗程一般最多不超过6个月。

^B 对于不能耐受化疗或没有合适治疗的患者，可以考虑观察。※



^e 见手术治疗原则 (COL-B 3-2)。

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

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

^{bb} 疗程一般最多不超过6个月。

^B 对于不能耐受化疗或没有合适治疗的患者, 可以考虑观察。*

病理评估原则 (4-1)

内镜下切除的恶性息肉

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

适合切除的结肠癌

- 组织学证实的原发于结肠的恶性肿瘤。

病理分期

- 病理报告中应该包括：
 - 肿瘤分化程度
 - 肿瘤浸润深度 (T)
 - 检出淋巴结数目以及阳性淋巴结数目 (N)
 - 近端、远端及腹膜切缘（放射状）的情况^[8-9]

见分期 (ST-1)

[淋巴结评估和前哨淋巴结见COL-A 4-2](#)

[KRAS突变检测见COL-A 4-3](#)

[脚注见COL-A 4-4](#)

病理评估原则 (4-2)

淋巴结评估

- AJCC和美国病理医师协会建议至少需检出12枚淋巴结才能准确判断II期结直肠癌^[8-10]。但是文献报道的最低要求常不统一，分别有>7枚、>9枚、>13枚、>20枚和>30枚^[11-19]。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^[12]。对II期结肠癌（pN0），如果初始检查不能找到12枚淋巴结，推荐病理医生应该重新解剖标本，重新送检更多的疑似淋巴结的组织。如果最终还是找不够12枚淋巴结，应在报告上加注说明，表明已经尽力解剖淋巴结。病理医生应努力检查尽量多的淋巴结。已有证据表明，转移阴性的淋巴结数目是III B期和III C期结肠癌的独立预后因素^[20]。

前哨淋巴结和由免疫组化（IHC）检出的微转移

- 检出前哨淋巴结后可以更详细的组织学和/或IHC检查，以明确是否存在转移癌。有文献报道对其进行连续切片HE染色和/或IHC染色检测CK阳性的细胞。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未就“什么是真正的转移”达成共识。把孤立的肿瘤细胞（ITC）视为真正的微转移（肿瘤小于2 mm而大于0.2 mm）会令人混淆。单独使用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^[21-25]。尽管第六版AJCC癌症分期手册^[26]将小于0.2 mm的肿瘤细胞簇视为孤立的肿瘤细胞（ITC），为pN0而非转移性癌，但有学者对此提出异议；一些学者认为大小不该影响转移性癌的诊断，他们认为那些具有生长证据（例如腺体样分化、淋巴窦肿胀或者间质反应）的肿瘤灶，不论大小如何，皆应诊断为淋巴结转移^[27]；Hermanek等^[28]提议将ITC定义为不具备窦外间质增殖或反应、不接触或浸润血管淋巴管壁的孤立的肿瘤细胞或小细胞簇（丛生的细胞从不超过几个）。
- 有些研究指出，HE染色确诊的II期（N0）结肠癌中，若IHC发现淋巴结中有CK阳性的细胞则预后较差。但也有其他研究未观察到此差异。在这些研究中，ITC被归入微转移范畴^[29-33]。
- 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^[21-25, 29-33]。

[恶性息肉、适合手术切除的结肠癌和病理分期见COL-A 4-1](#)

[KRAS突变检测见COL-A 4-3](#)

[脚注见COL-A 4-4](#)

病理评估原则 (4-3)

KRAS突变检测

- KRAS基因编码区第2外显子的12和13密码子突变预示肿瘤对靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 的抗体治疗无反应^[34, 35]。
- 12和13密码子突变的检测应在经1988年临床实验室改进修订案 (CLIA-88) 认证, 有能力进行复杂的临床检验 (分子病理学) 的实验室进行。具体方法不限 (基因测序、杂交等均可)。
- 检测所需标本可采用福尔马林固定、石蜡包埋。标本可以是原发性结直肠癌组织和/或转移灶, 有文献报道2种标本的KRAS突变情况相似^[36]。

[脚注见COL-A 4-4](#)

病理评估原则 (4-4)

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 Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- ⁹ Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- ¹⁰ Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for pN0. *Cancer* 2001;92(2):452.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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 1110 colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3570-3575.
- ²¹ 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.
- ²² Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004;31:374-81.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Greene FL, Page D, Balch C, et al (editors) Springer, New York, 2002:227.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Hermanek P, Hüller RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668-2673.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ 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 Research* 2008;14:4830-4835.

手术治疗原则 (3-1)

结肠切除术

- 淋巴结切除术
 - 标示供养血管起源处的淋巴结并送病理学检查。
 - 如果怀疑切除野以外的淋巴结有转移应该活检或摘除。
 - 遗留阳性淋巴结视为不完全 (R2) 切除。
 - 至少应该检查12个淋巴结以明确II期结肠癌 (T3~4, N0)。
 - 即使对于III期结肠癌, 淋巴结数目仍与生存期相关^[1]。
- 基于以下标准, 可考虑腹腔镜支持下的结肠切除术^[2]:
 - 手术医师对腹腔镜支持下的结直肠手术有经验^[3,4]。
 - 无直肠疾病或无手术禁忌的腹腔粘连。
 - 无局部晚期或转移性肿瘤。
 - 无肿瘤引起的急性肠梗阻或穿孔的征象。
 - 需要进行全腹部探查^[5]。
 - 考虑术前标记小病灶。
- 对遗传性非息肉性结肠癌 (HNPCC) 携带者的处理:
 - 对于有明确的结肠癌家族史或年轻患者 (<50岁) 考虑行更广泛的结肠切除术。见[NCCN结直肠癌筛查指南](#)。
- 完全切除才可被认为是治愈性的。

[转移灶可手术切除的标准及手术中的局部治疗见COL-B 3-2](#)

[脚注见COL-B 3-3](#)

手术治疗原则 (3-2)

转移灶可手术切除的标准

肝转移

- 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^[6]。
- 原发灶必须能根治性切除（R0）。无肝外不可切除病灶^[7-10]。不推荐减瘤手术（达不到R0切除）方案^[6]。
- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据肝切除术或结肠切除术的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同，两者可同期切除或分期切除^[11]。
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不宜切除时，可考虑术前门静脉栓塞^[12]或分期肝切除^[13]等方法。
- 肝切除是结直肠癌可切除肝转移瘤的一种治疗方法^[14]。
- 消融技术可单独应用或与切除相结合^[14]。
- 孤立肝转移的预后优于多发肝转移^[15]。
- 有些机构对化疗耐药/无效、无明显全身转移的部分患者采用动脉栓塞疗法（3类）。
- 适形外照射放疗不推荐使用，除非患者有症状或参与临床试验。
- 某些患者可以考虑多次切除^[16]。

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^[17-20]。
- 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^[21-24]。
- 某些患者可考虑多次切除^[25]。
- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融治疗。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分期切除。

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^[26-29]。
- 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^[30]。
- 有可能转化的患者术前化疗应选用能获得高缓解率的药物^[31]。

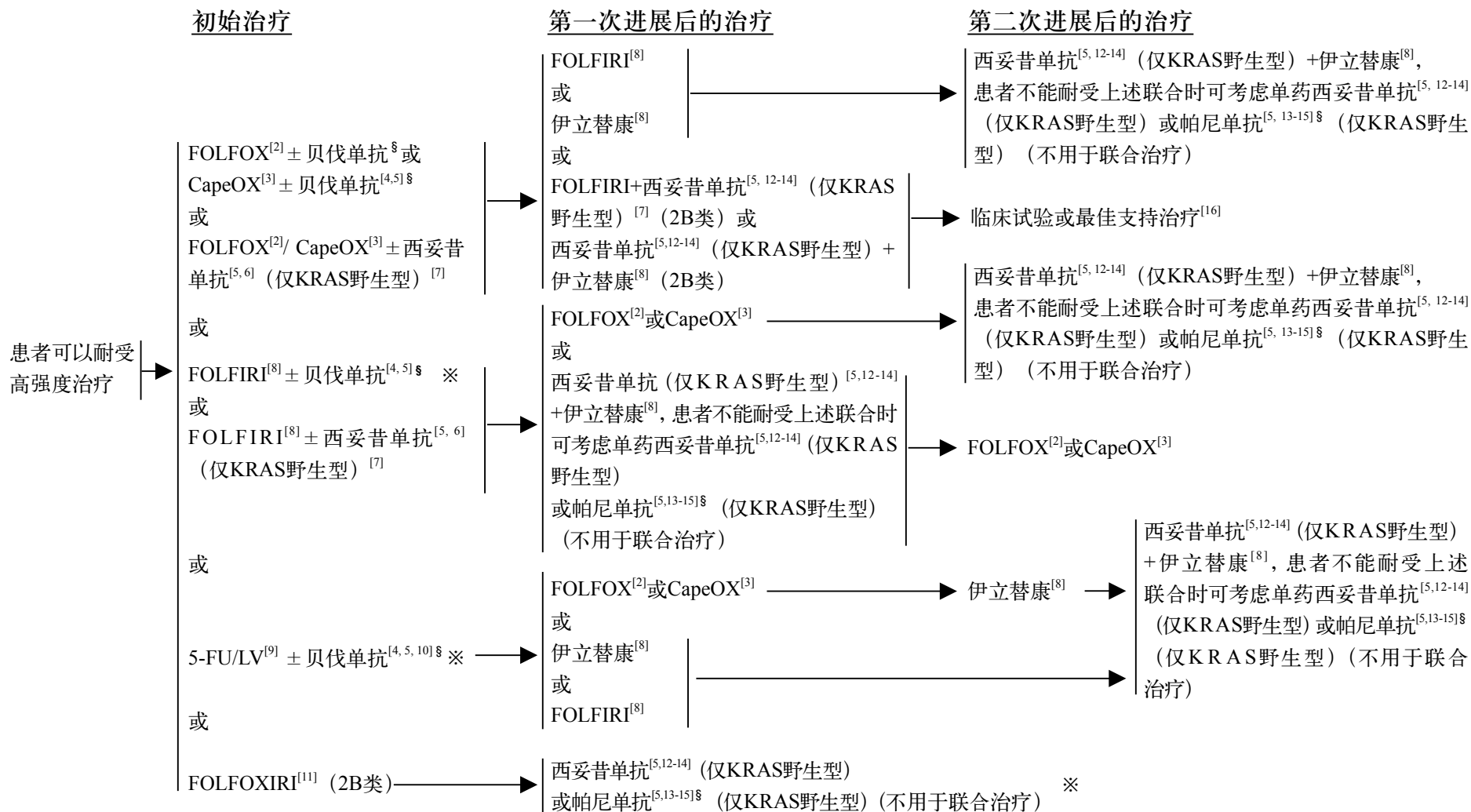
[脚注见COL-B 3-3](#)

手术治疗原则 (3-3)

参考文献

- ¹ LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- ² The Clinical Outcomes of Surgical therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
- ³ Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
- ⁴ Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995:51-56.
- ⁵ Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994:208-213.
- ⁶ 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.
- ⁷ Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med* 1998;129:27-35.
- ¹⁶ Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- ²¹ 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.
- ²² Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- ²³ Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.

治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗^[1] (6-1)



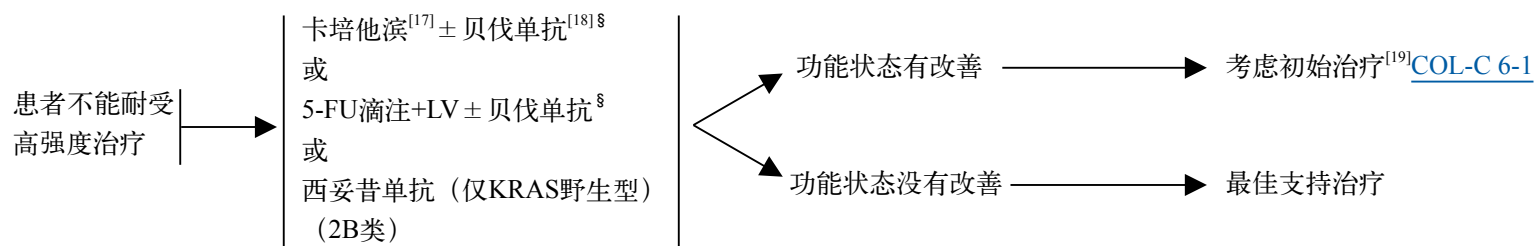
患者不能耐受高强度治疗见COL-C 6-2

脚注见COL-C 6-3

§ 国内尚未批准。

治疗延续——晚期或转移性结肠癌的化疗^[1] (6-2)

初始治疗



[脚注见COL-C 6-3](#)

§ 国内尚未批准。

晚期或转移性结肠癌的化疗 (6-3)

¹ 化疗的参考文献见[化疗方案及参考文献 \(COL-C 6-4\)](#)。

² 若FOLFOX或CapeOX治疗3个月或更早出现严重(>3度)的神经毒性时,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.

³ 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/m²,每日2次,连服14天,每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大(其他氟嘧啶类药物亦如此),因而对北美患者可能需降低卡培他滨的剂量。但降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。对于体力状态评分良好的患者,推荐卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m²,每日2次,在第一周期密切监测毒性反应,如有指征可调整剂量。

⁴ 尚无前瞻性的证据支持用含贝伐单抗的一线方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐单抗作为二线治疗,此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐单抗,则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐单抗二线治疗。65岁以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和其他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。

⁵ 不推荐联合应用1种以上生物制剂。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin/bevacizumab +/- panitumumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer from a randomized, controlled trial (PACCE). 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 273. 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.

⁶ 如西妥昔单抗被用于初始治疗,则在二线治疗或后续治疗中不应使用西妥昔单抗和帕尼单抗。

⁷ 见[病理评估原则 \(COL-A 4-3\)](#)——KRAS突变检测。

⁸ 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。

⁹ 首选静脉滴注5-FU。5-FU推注与奥沙利铂或伊立替康的联合使用并不合适。

¹⁰ 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。

¹¹ FOLFOXIRI联合生物制剂尚无有效数据支持。

¹² 推荐西妥昔单抗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检测具有预测价值,因此不推荐常规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 尚无资料支持帕尼单抗与化疗联合。

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 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。

¹⁸ 使用贝伐单抗疾病进展后不推荐常规使用贝伐单抗和西妥昔单抗的联用。

¹⁹ 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。

晚期或转移性结肠癌的化疗 (6-4)

化疗方案

FOLFOX**FOLFOX4**

奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

LV 200 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天和第2天

之后5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后600 mg/m²持续静脉滴注22小时, 第1天和第2天

每2周重复^[1]

mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

LV* 400 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

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

每2周重复^[2,3]

CapeOX^[3,4]

奥沙利铂130 mg/m², 第1天

卡培他滨850~1,000[‡] mg/m², 每日2次, 持续14天

每3周重复

* 左旋LV的剂量为200 mg/m², 等效剂量为400 mg/m²的LV。

† NCCN建议化疗医嘱以24小时为单位 (如1,200 mg/m²/d共2天, 而不是2,400 mg/m²滴注46小时), 以最大程度减少医疗差错。

‡ 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲, 标准方案为: 卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m²每日2次, 连续14天, 每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大 (其他氟尿嘧啶类药物亦是如此), 因而对北美患者可能需降低卡培他滨的剂量。但降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

§ 国内尚未批准。※

FOLFIRI^[5,6]

伊立替康180 mg/m²静脉滴注30~120分钟, 第1天

LV 200 mg/m²与伊立替康同时滴注, 持续时间相同, 在5-FU之前, 第1天和第2天

5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后600 mg/m²持续静脉滴注22小时, 第1天和第2天
每2周重复

伊立替康180 mg/m²静脉滴注30~120分钟, 第1天

LV* 400 mg/m²与伊立替康同时滴注, 持续时间相同, 第1天

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

每2周重复

贝伐单抗[§] +含5-FU的方案^[7,8,9]:

贝伐单抗[§] 5 mg/kg静脉滴注, 每2周重复+

5-FU+LV

或FOLFOX^[10]

或FOLFIRI

贝伐单抗[§] 7.5 mg/kg静脉滴注, 每3周重复+CapeOX^[4]

[脚注见COL-C 6-6](#)

[其他化疗方案见COL-C 6-5](#)

晚期或转移性结肠癌的化疗 (6-5)

化疗方案

卡培他滨^[11]

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

静脉推注或滴注5-FU/LV

Roswell-Park方案^[12]

LV 500 mg/m²静脉滴注2小时, 第1、8、15、22、29和36天
5-FU 500 mg/m²在LV滴注开始1小时后静脉推注, 第1、8、15、22、29、36天
每8周重复

双周方案^[13]

LV 200 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天和第2天
5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后600 mg/m²持续静脉滴注22小时, 第1天和第2天
每2周重复

简化的双周静脉用5-FU/LV方案 (sLV5FU2)^[14]

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

每周方案

LV 20 mg/m²静脉滴注2小时
5-FU 500 mg/m²在LV滴注开始1小时后静脉推注
每周重复^[15]
LV 500 mg/m², 5-FU 2,600 mg/m² 24小时滴注
每周重复^[16]

* 左旋LV的剂量为200 mg/m², 等效剂量为400 mg/m²的LV。

[†] NCCN建议化疗医嘱以24小时为单位 (如1,200 mg/m²/d共2天, 而不是2,400 mg/m²滴注46小时), 以最大程度减少医疗差错。

[§] 国内尚未批准。※

FOLFOXIRI^[17]

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

伊立替康^[18, 19]

伊立替康125 mg/m²静脉滴注30~90分钟, 第1、8、15、22天
每6周重复

伊立替康300~350 mg/m²静脉滴注30~90分钟, 第1天
每3周重复

西妥昔单抗 (仅KRAS野生型) ± 伊立替康^[20]

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²滴注, 然后每周250 mg/m²
或

西妥昔单抗500 mg/m²静脉滴注, 每2周重复^[21]

±
伊立替康300~350 mg/m²静脉滴注, 每3周重复

或
伊立替康180 mg/m²静脉滴注, 每2周重复

或
伊立替康125 mg/m²静脉滴注, 每周1次 × 4次
每6周重复

西妥昔单抗 (仅KRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²滴注, 然后每周250 mg/m²滴注

帕尼单抗^[22] (仅KRAS野生型)[§]

帕尼单抗6 mg/kg静脉滴注60分钟, 每2周重复

脚注见COL-C 6-6

晚期或转移性结肠癌的化疗 (6-6)

化疗参考文献

- ¹ Goldberg R, 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(1):23-30.
- ² Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002; 87: 393-399.
- ³ Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. First efficacy and safety results from Xelox-1/NO16966, a randomized 2 x 2 factorial phase III trial of Xelox vs Folfox4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*;17(suppl 9):late breaking abstract #3.
- ⁴ 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。
- ⁵ Douillard J, Cunningham D, Roth A et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-1047.
- ⁶ Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-inFUision 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- ⁷ Kabbinavar 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 (16): 3706-3712.
- ⁸ Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3502-3508.
- ⁹ Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be inFUised safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695.
- ¹⁰ Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium;Abstract 169a.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ de Gramont A, Bosset C, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous inFUision for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.
- ¹⁴ Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-inFUision 5-FU fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1343-1347.
- 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(8):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;355:1041-1047.
- ¹⁷ Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of inFUisional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with inFUisional 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(5): 807-814.
- ²⁰ 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.
- 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.

II期结肠癌危险性评估原则^{1, 2, 3]}

- 询问患者想了解多少关于预后的信息。
- 患者与医生讨论治疗的潜在利弊。这应包括讨论支持治疗的证据、从间接证据推断临床受益、治疗相关的并发症、高危预后因素和患者意愿。
- 当决定是否进行辅助治疗时，以下因素需考虑在内：
 - 术后检出的淋巴结数目
 - 不良预后因素（如T4、穿孔、肿瘤周围淋巴管/血管浸润、组织学分化差）
 - 评估其他合并症和预期寿命
- 辅助化疗对生存率的提高不超过5%。

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;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 evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004;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;22:1797-1806.

辅助治疗原则 (3-1)

5-FU/LV

- LV 500 mg/m²静脉滴注2小时, 每周1次×6
5-FU 500 mg/m²在LV滴注开始1小时后静脉推注, 每周1次×6
每8周重复, 共4个周期^[1]
- 5-FU 370~400 mg/m²+LV 200 mg/m²每日1次×5, 每28天重复, 共6个周期^[2]

卡培他滨^[3]

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

FLOX^[4] (2B类)

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

* 左旋LV的剂量为200 mg/m², 等效剂量为400 mg/m²的LV。

** NCCN建议化疗医嘱以24小时为单位 (如1,200 mg/m²/d共2天, 而不是2,400 mg/m²滴注46小时), 以最大程度减少医疗差错。

FOLFOX4

奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天
LV 200 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天和第2天
5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后600 mg/m²持续静脉滴注22小时, 第1天和第2天
每2周重复^[5,6]

mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天
LV* 400 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天
5-FU 400 mg/m²静脉推注, 第1天, 然后1,200 mg/m²/d×2持续静脉滴注 (总量2,400 mg/m², 滴注46~48小时) **
每2周重复^[7,8]

[脚注见COL-E 3-2](#)

[辅助治疗其他原则见COL-E 3-3](#)

辅助治疗原则 (3-2)

- ¹ 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.
- ² Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345(8955):939-944.
- ³ Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
- ⁴ 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 NSABPC-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204.
- ⁵ 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.
- ⁶ de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. *J Clin Oncol* 2007;25:18S (June 20 suppl). Abstract 4007.
- ⁷ Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002;87:393-399.
- ⁸ Welles L, Hochster H, Ramanathan R et al. Preliminary results of a randomized study of safety and tolerability of three oxaliplatin-based regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer ("Tree" study). *J Clin Oncol* 2004;23:Abstract 3537.

辅助治疗原则 (3-3)

- 在III期患者中，卡培他滨与5-FU 推注/LV的疗效相当^[1]。这是从现有资料中得出的推论。
- FOLFOX在III期患者中疗效更好^[2, 3]。FOLFOX应用于高危或中危II期也是合理的，但不适用于预后良好或低危的II期患者。FLOX是FOLFOX的一个替代方案^[4]。
- 5-FU推注/LV/伊立替康不应用于辅助治疗^[5]。尚无证据显示5-FU滴注/LV/伊立替康 (FOLFIRI) 的疗效优于5-FU/LV^[6, 7]。在辅助治疗中尚无资料支持卡培他滨的联合方案。

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 de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. J Clin Oncol 2007; 25:18S (June 20 suppl). Abstract 4007.

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

⁵ Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol 2004;22:Abstract 3500.

⁶ Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing inFUused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA in stage III colon cancer patients (PETACC3). J Clin Oncol 2005;23:No 16S(june 1 suppl). Abstract 8.

⁷ Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 versus LV5FU2 alone in high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/ FFCD98O2). J Clin Oncol 2005;23:No 16S(june 1 suppl). Abstract 3502.

放射治疗原则

- 放射野应包括肿瘤床，经由术前放射影像检查和/或手术标记夹确定。
- 放射剂量为：
 - 45~50 Gy，分25~28次照射。
 - 对于距离切缘较近或切缘阳性者给予追加剂量。
 - 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给予。
- 调强放疗（IMRT）或断层放疗仅用于临床试验。
- 对于T4或复发的肿瘤患者，如有可能应考虑将术中放疗（IORT）作为额外的追加剂量手段。对这些患者进行术前放疗有助于增加肿瘤的可切除性。如果不能进行IORT，可以考虑在辅助化疗之前进行低剂量外照射。
- 有些机构对化疗耐药/无效、无明显全身转移的部分患者采用动脉栓塞疗法（3类）。
- 适形外照射放疗不推荐使用，除非患者有症状或参与临床试验。

随诊原则

结直肠癌长期随访 (3-1)

结直肠癌随诊：

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

癌症筛查建议：

- 乳腺癌
 - 鼓励定期自我乳腺检查（可选）。
 - 20~40岁女性每1~3年进行临床乳腺检查。
 - 40岁开始每年进行临床乳腺检查 + 乳腺X光检查。
 - 高危女性（终身患乳腺癌的风险大于20%）应每年行乳腺MRI和X光检查。
 - 见[NCCN乳腺癌筛查和诊断指南](#)。
- 宫颈癌
 - 30岁以下女性每年进行1次常规宫颈刮片检查，或每2年1次液基细胞学检查。

- 30岁以上若已有连续3次宫颈细胞学检查阴性，改为每2~3年筛查1次。
- 30岁及30岁以上女性可选择宫颈细胞学检查同时行人乳头瘤病毒（HPV）DNA检查。
- 若宫颈细胞学及HPV DNA检查均为阴性，则改为每3年筛查1次。
- HPV感染者进行医学咨询。
- 70岁以上女性若过去10年检查无异常或连续3次检查正常，可停止筛查。
- 接受经腹全子宫切除的女性无须行宫颈癌筛查。
- 见[NCCN宫颈癌筛查指南](#)。
- 前列腺癌
 - 50岁开始每年1次前列腺特异抗原（PSA）检测及直肠指检（DRE）。
 - 高危男性（非洲裔美国人及前列腺癌家族史者）：40岁开始每年1次PSA检测及DRE。
 - 见[NCCN前列腺癌早诊指南](#)。

[转下页](#)

¹ American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:

http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp, Accessed September 21, 2008.

随诊原则
结直肠癌长期随访 (3-2)

疾病及治疗的远期后遗症的处理²⁻⁶：

- 慢性腹泻或失禁
 - 考虑止泻药、硬化大便药、调节饮食及成人尿布。
- 奥沙利铂相关神经病变
 - 若有持续疼痛，考虑给予加巴喷丁和/或三环类抗抑郁药。
- 盆腔放疗后骨质病变
 - 盆腔放疗后检查骨质密度及排除有骨盆疼痛者盆腔骨折的可能。
- 盆腔放疗后性功能障碍
 - 盆腔放疗者勃起障碍和性交痛的筛查。
 - 症状持续者转诊至泌尿科和妇科医生。

免疫接种⁷：

- 每年接种三价灭活流感疫苗。
- 接种肺炎球菌疫苗，必要时可复种。

常规体检和筛查：

- 监测胆固醇、血压和血糖。
- 必要时检查骨质密度。
- 常规口腔检查。
- 常规防晒。
- 必要时进行抑郁症筛查。

[转下页](#)

² Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110: 2075-2082.

³ Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995;38:361-369.

⁴ Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1995;64: 293-302.

⁵ Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 2004;22: 2909-2917.

⁶ Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. JAMA 2005; 294: 2587-2593.

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

随诊原则

结直肠癌长期随访 (3-3)

健康生活习惯建议^[8-11]:

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

长期生存患者的建议和转诊至社区医生^[12]:

- 病历详细记录患者所有的治疗, 包括手术、放疗、化疗。
- 详细记录患者可能出现的临床表现, 包括急性毒性反应的预计缓解时间, 治疗的远期疗效及可能出现的治疗远期后遗症。
- 随诊方案的建议。
- 明确转诊的适宜时机以及社区医生和肿瘤科医生各自的职责。

⁸ American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention,

http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED, Accessed September 21, 2008.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Dignam JL, Polite BN, Yothers G, et al. Body Mass Index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. J Natl Cancer Inst 2006;98:1647-54.

¹² Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.

分期

表1

美国癌症联合委员会 (AJCC) 结直肠癌TNM分期系统*

原发肿瘤 (T)

Tx	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌: 局限于上皮内或侵犯粘膜固有层 [†]
T1	肿瘤侵犯粘膜下层
T2	肿瘤侵犯固有肌层
T3	肿瘤穿透固有肌层抵达浆膜下层, 或浸润未被腹膜覆盖的结肠周围或直肠周围组织
T4	肿瘤直接侵犯其他器官或组织结构, 和/或穿透脏层腹膜 [‡]

区域淋巴结 (N)[§]

Nx	区域淋巴结无法评估
N0	区域淋巴结无转移
N1	1~3枚区域淋巴结转移
N2	4枚或4枚以上区域淋巴结转移

分期分组

分期	T	N	M	Dukes分期 [¶]	MAC [¶]
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1~T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3~T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	任何T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	任何T	任何N	M1	-	D

远处转移 (M)

Mx	远处转移无法评估
M0	无远处转移
M1	有远处转移

组织学分级 (G)

Gx	分化程度不能被评估
G1	高度分化
G2	中度分化
G3	低度分化
G4	未分化

* 经美国癌症联合委员会 (AJCC, Chicago, Illinois) 允许后使用。此分期的出处为Springer-Verlag New York于2002年出版的《AJCC癌症分期手册》第六版。(详细信息请登陆www.cancerstaging.net。)任何对该资料的引用都应该注明AJCC为原出处。未经代表AJCC的Springer-Verlag New York书面允许, 不得再次使用或分发包含此信息材料。

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

[‡] T4的直接侵犯包括穿透浆膜侵犯其他肠段, 如盲肠癌侵犯乙状结肠。肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为T4。然而, 若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为pT3。V和L亚分期用于表明血管和淋巴管浸润。

[§] 位于原发肿瘤肠旁脂肪组织内孤立的、镜下未见残存淋巴结结构的肿瘤结节: 若肉眼上有淋巴结的光滑外观, 仍按照N分期归入区域淋巴结转移; 若外观不规则, 则按照T分期, 此时很有可能表明有血管浸润, 因此需标记为V1(镜下血管浸润)或V2(肉眼血管浸润)。

[¶] Dukes B期包括预后较好(T3, N0, M0)和预后较差(T4, N0, M0)两类患者, Dukes C期也同样(任何T, N1, M0和任何T, N2, M0)。MAC是改良Astler-Coller分期。

注: 前缀y用于有新辅助治疗患者, 前缀r用于复发患者。

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概要

在美国人最常见的肿瘤中，结直肠癌排在第3位。2008年估计将有108,070例新发结肠癌和大约40,780例新发直肠癌。同年，估计将有49,960例患者死于结肠癌和直肠癌^[1]。尽管统计结果如此，在过去30年里，结肠癌的死亡率还是有所下降，这可能是由于筛查增加了结肠癌早期诊断率以及治疗手段的改善。

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

参考本指南时，临床医生应该了解几件事。第一，本指南使用TNM分期系统（表1）^[2]。其次，除非在文本或流程图中另有说明，专家组对本指南的所有建议都达成2A类共识（参见共识分类）。专家组一致认为，相对于经典的或已经接受的治疗方案而言，让患者参加临床试验进行治疗是更好的选择。对于晚期和局部晚期正在进行联合治疗的患者尤其如此。

风险评估

在美国大约有1/3的结肠癌患者具有家族聚集性^[3]，新诊断的结直肠腺瘤^[4]或浸润性结直肠癌^[5]患者的一级亲属患结直肠癌的风险增加。因此，对于结肠癌患者，尤其50岁或更年轻的患者，以及怀疑遗传性非息肉病性结直肠癌（HNPCC）、家族性腺瘤性息肉病（FAP），或轻型FAP的患者，应该询问家族史，详细情况见[NCCN结直肠癌筛查临床实践指南](#)。

分期

美国癌症联合委员会（AJCC）癌症分期手册第6版^[2,6]对结肠癌和直肠癌分期系统进行了多处修改（ST-1）。在该版本分期系统中，结肠或直肠周围脂肪组织中光滑的转移性结节考虑为淋巴结转移，并且应该纳入N分期之中。肿瘤周围脂肪组织中边界不规则的转移性结节则考虑为血管浸润。

II期再细分为IIA期（原发肿瘤为T3）和IIB期（原发肿瘤为T4）。III期再细分为IIIA期（T1~T2，N1，M0）、IIIB期（T3~T4，N1，M0）和IIIC期（任何T，N2，M0）。N1和N2的差别在于淋巴结受累的数目：N1期为1~3枚区域淋巴结阳性，而N2期为4枚或4枚以上区域淋巴结阳性。

对肿瘤监测、流行病学和最终结果（SEER）资料中1991~2000年的119,363例结肠癌患者的一项分析显示，各分期的5年生存率分别为：I期为93.2%，IIA期为84.7%，IIB期为72.2%，IIIA期为83.4%，IIIB期为64.1%，IIIC期为44.3%，IV期为8.1%^[7]。本研究中有分期和预后之间缺乏相关性之处（例如，IIIA期患者的生存率比IIB期患者高），这可能与IIIA期患者更多接受辅助治疗等多项因素有关^[8]。

结肠癌分期还包括远处转移的评估（M），当存在一个或多个远处转移灶（M1）时，分期为IV期^[6]。

AJCC分期系统第6版建议外科医生将肿瘤浸润最深的区域在标本上标记出来，这样病理医生就可以直接评价放射状切缘的情况。该系统还鼓励外科医生对切除的完整性进行评分：（1）肿瘤完全切除且所有切缘阴性时为R0；（2）肿瘤切除不完全且有显微镜下切缘受累及时为R1；（3）肿瘤切除不完全且有肉眼可见的肿瘤残留灶时为R2。

病理

结直肠癌的分期通常是在外科医生进行腹部探查和病理医生对手术标本进行检查之后才进行。病理报告中应该包括的诊断标准如下：肿瘤分级；肿瘤浸润深度和邻近组织结构受累范围（T）；区域淋巴结的评估数量；阳性区域淋巴结的数量（N）；对是否存在其他器官、腹膜或区域外淋巴结的远处转移的评估（M）^[6,9]，以及近端、远端和腹膜切缘的状况^[6,10]。

AJCC和CAP建议对II期结直肠癌的精确诊断最少应该评估12个淋巴

结^[6,11,12]。淋巴结取材的数量随患者的年龄、性别和肿瘤分级或部位的不同而不同^[13-15]。手术切除的范围和质量以及标本病理学检查也会对淋巴结数量有影响^[16-18]。

结肠癌前哨淋巴结评估的潜在益处主要在于通过对前哨淋巴结中微小转移灶的检测，可以获得更精确的淋巴结分期^[19]。现在已经有通过HE染色检测小灶性分布的肿瘤细胞、或通过免疫组化分析特定肿瘤抗原以评估前哨淋巴结微小转移灶的研究报道^[19-23]。虽然这些研究结果看来很有希望，但是在定义“真正”有临床意义的转移癌上尚未达成一致。有些研究认为免疫组化法检测到单个肿瘤细胞和“孤立的肿瘤细胞（ITC）”就是存在微转移。目前，前哨淋巴结和单用免疫组化法检测癌细胞仍属研究性质，将其研究结果应用于临床决策时应谨慎处理。

临床表现和治疗

恶性息肉的诊断和处理

对于在内窥镜下切除的腺瘤样息肉或绒毛状腺瘤，医生在决定手术切除之前应该行病理切片检查，并与患者商量^[24]。恶性息肉的定义是肿瘤穿透粘膜肌层到达粘膜下层（pT1）。相反，没有浸润到粘膜下层的息肉归类为原位癌（pTis），因此被认为不会发生区域淋巴结转移^[6]。专家组建议，在进行结肠镜检查时如果怀疑有癌变，或者在息肉切除2周内得到病理证实时，应该在结肠息肉部位放置标记物。浸润癌和腺瘤（管状、绒毛管状或绒毛状）患者，如果结肠镜下息肉切除完全且组织学特征良好，则不需对蒂部或广基息肉进一步进行手术治疗^[25]。组织学特征良好指分级为1级或

2级、无血管淋巴侵犯，且切缘阴性。然而，除了可选择进行临床观察外，对于完全切除的单一广基息肉，尽管组织学特征良好且切缘阴性，专家组建议也可选择结肠切除术治疗，因为有报道显示，这些广基息肉发生淋巴结转移的风险为10%^[26]。对于带蒂或广基息肉来说，不良的组织学特征为：肿瘤分级为3级或4级，血管淋巴侵犯，或切缘阳性。应该指出的是，目前对切缘阳性的定义还没有统一意见。切缘阳性曾经定义为在手术切缘1~2 mm范围内存在肿瘤，以及电凝切除标本的横断面切缘中存在肿瘤细胞^[24,27-29]。带蒂或广基息肉的摘除标本破碎或切缘无法评估时，或病理特征不良时，建议进行结肠切除术和淋巴结清扫^[24,30,31]。腹腔镜手术是治疗选择之一（见浸润性非转移性结肠癌的诊断和治疗部分）。所有进行了息肉切除术的患者应该进行全程结肠镜检查，以排除同时存在其他息肉的可能，并适当进行内镜随访监测^[32]。I期患者不建议进行辅助化疗。

浸润性非转移性结肠癌的诊断和治疗

浸润性结肠癌患者需要进行全面的分期检查，包括病理组织学检查、全程结肠镜检查、全血细胞计数、血小板检查、生化和癌胚抗原（CEA）检查、以及基线时胸部、腹部和盆腔CT扫描^[33]。专家组一致认为，基线时在没有远处转移的证据时，PET扫描不需要常规进行，也不应作为一般监测的手段。如果CT或MRI扫描发现可疑的异常之处，可进行PET扫描进一步明确。PET扫描并不适用于1 cm以下的病灶，这样的病灶通常无法通过PET检测到。对于可以切除的结肠癌，外科治疗方法是结肠切除术加区域淋巴结清扫^[34]。结肠切除的范围应该根据肿瘤部位、切除肠段和包含区域淋巴结的动脉弓等因素来决定。确诊II期结肠癌最少需要检测12个淋巴结^[6]。其他淋巴结，如位于肿瘤供养血管起始部的淋巴结（如尖淋巴结）以及切

除范围以外的可疑淋巴结，也应该进行活检或切除。

INT-0089组间试验研究了高危II/III期结肠癌患者的辅助化疗，对该试验的二次分析显示，结直肠癌分期的准确性与淋巴结切除的数量相关^[35]。而且分析结果还显示，淋巴结活检数量与患者生存期延长有关，对淋巴结阳性和阴性的患者均如此^[14]，且活检淋巴结中阳性淋巴结所占比率（LNR）是肿瘤复发和总生存期有统计意义的预后因素^[36]。但是，LNR对于评估淋巴结数目<10个的患者并没有显示出预后价值^[36]，专家组也未考虑用其替代对足够数量的淋巴结的评估。而且，数项人群研究的结果表明，生存期的改善与12（或13）个或更多的淋巴结检测有关^[15,18,37]。手术应达到完全切除（被认为治愈性），而残留的阳性淋巴结意味着不完全切除（R2）。对于考虑为N0但淋巴结切除数量<12个的患者，其分期是不精确的，应视为高危患者。

腹腔镜结肠切除术已经发展为结肠癌外科治疗方法之一。有一项欧洲（巴塞罗那）的临床试验显示腹腔镜手术具有生存优势，但是该研究入组患者的数量较少^[38]。最近，对于随机分配至开腹手术组和腹腔镜辅助手术组行根治性手术的患者，一项1,248例结肠癌患者的研究（COLOR试验）^[39]显示两组的3年无癌生存率无明显差异；纳入794例结直肠癌患者的CLASICC研究^[40]显示两组的3年总生存率、无病生存率（DFS）和局部复发率也无明显差异。总共有872例可治愈性结肠癌^[41,42]患者被随机分配到开腹手术组和腹腔镜辅助结肠切除术组的另一项试验（COST研究）也报道了同样的结果。中位随访7年后，两组的5年肿瘤复发率和5年总生存率相近。而且，近期一些荟萃分析也支持这2种手术方法对结肠癌患者的局部复发和生存的远期效果相当^[43-45]。然而，COLOR试验根据住院病例数的一个亚组分析比较了两组患者

的短期终点（如中转开腹的比例、切除淋巴结的数量和并发症的数量），结果显示，住院病例数量大的医院腹腔镜手术有显著优势^[46]。其他可能会影响比较两者治疗结肠癌的随机研究结果的因素也有所报道^[47,48]。

专家组建议，满足下列标准时可考虑进行腹腔镜结肠切除术：腹腔镜辅助结肠切除术由有经验的外科医生主刀^[49,50]，非直肠、横结肠病灶且没有不宜手术的腹部粘连，没有局部晚期或转移性病灶存在，没有肿瘤引起的急性肠梗阻或穿孔，需要进行全腹探查^[51]。

对于可切除的梗阻性结肠癌，建议行改道手术后再行结肠切除术，或支架置入术后行结肠切除术。如果局部肿瘤无法切除或因内科疾病无法进行手术治疗，应该考虑进行姑息治疗，包括对无法控制的出血灶进行化疗和/或放射治疗、对梗阻部位予支架置入或予支持治疗。

可切除结肠癌的辅助化疗

人们对结肠癌术后的辅助治疗一直有很大兴趣^[52-54]。欧洲MOSAIC试验比较了FOLFOX4方案（静脉滴注5-FU、LV、奥沙利铂）与5-FU/LV方案辅助治疗2,246例完全切除的II期和III期结肠癌患者的疗效。该研究中位随访3年^[55]、4年^[56]和6年^[57]的结果已经报道。III期患者的5年DFS分别为：5-FU/LV组58.9%，FOLFOX4组66.4%（ $P=0.005$ ）。II期患者的5年DFS分别为：5-FU/LV组79.9%，FOLFOX4组83.7%（ $P=0.258$ ）。根据这些结果，推荐FOLFOX4或改良的FOLFOX6方案用于治疗III期结肠癌（1类）。最近的一项分析结果增强了该建议的依据，这项研究结果来自18个结肠癌辅助治疗随机临床试验的20,898例患者的个体资料，结果显示，在5-FU为基础的结肠癌辅助化疗临床试验中，随访2年和3年的无病生存率是一个合适的观

察指标^[58,59]。此外，FOLFOX方案治疗的III期患者随访6年的总生存率（风险比：0.80；95% CI：0.66~0.98； $P=0.029$ ）明显高于5-FU/LV方案治疗的患者^[57]。虽然FOLFOX治疗患者的3度外周感觉神经毒性的发生率为12.4%，但远期安全性结果表明其中大多数患者逐渐恢复。但是FOLFOX治疗患者4年的神经毒性发生率为12%，意味着奥沙利铂引起的神经毒性在一些患者中可能是无法完全恢复的^[57]。

经过临床试验研究的早期结肠癌的其他辅助治疗方案包括5-FU为基础的方案加伊立替康、非FOLFOX的5-FU方案联合奥沙利铂、以及卡培他滨单药治疗。美国CALGB C89803组间试验比较了伊立替康加推注5-FU/LV方案（IFL方案）和单用5-FU/LV治疗III期结肠癌的疗效^[60]。与5-FU/LV组相比，IFL组的总生存率（ $P=0.74$ ）或DFS（ $P=0.85$ ）均没有提高。然而，IFL组发生中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热和死亡的比例更大^[61]。此外，FOLFIRI（静脉滴注5-FU、LV、伊立替康）方案用于辅助治疗并不优于5-FU/LV方案^[62,63]，尽管有1项研究显示在添加伊立替康后有改善的趋势^[62]。一项随机III期临床试验（NSABP方案C-07）比较了FLOX（推注5-FU/LV/奥沙利铂）方案和FULV（推注5-FU/LV）方案在延长DFS方面的效果，试验对象为2,407例II期或III期结肠癌患者^[64,65]。FLOX组和FULV组的3年DFS分别为76.1%和71.8%、4年DFS分别为73.6%和67.0%，提示在每周FULV方案基础上加用奥沙利铂显著提高了II期或III期结肠癌患者的4年无病生存率（ $P=0.0034$ ）。FLOX组发生3度NCI-Sanofi感觉神经毒性、肠壁增厚引起的腹泻或脱水比FULV组多，并且试验间的交叉比较显示，FLOX组的3/4度腹泻发生率大大高于FOLFOX组。例如，在MOSAIC试验中^[57]，FOLFOX组和静脉滴注5-FU/LV组发生3/4度腹泻的比例分别为10.8%和6.7%，而NSABP C-07试验^[65]中，FLOX组和推注5-FU/LV组发生3/4度腹泻的比例分别为38%和32.2%。口服卡

培他滨单药作为III期结肠癌的辅助治疗时，其无病生存率和总生存率至少与推注5-FU/LV方案相当（Mayo Clinic方案），两组患者DFS和OS的风险比分别为0.87（95% CI: 0.75~1.00）和0.84（95% CI: 0.69~1.01）^[66]。

辅助化疗对II期结肠癌患者的影响已经在数个临床试验和实践研究中进行了分析。一项荟萃分析对5项临床试验进行了分析，这5项试验将II期和III期结肠癌患者随机分配到单用手术组或手术后5-FU/LV辅助治疗组，结果显示辅助治疗的大部分效果体现在III期患者身上^[67,68]。同样，对7项临床随机试验的汇总分析结果显示，早期结肠癌手术后区域淋巴结阳性的患者亚组经5-FU为基础的辅助化疗后，总生存率明显比未经化疗的患者高，但是淋巴结阴性的患者则没有这种现象，这说明辅助化疗对淋巴结状况高危的患者更有益^[69]。这些临床试验的结果得到了社区医疗资料的支持。一项研究利用SEER数据库分析了II期结肠癌患者的结果，患者按是否经过辅助化疗分为2组，其5年总生存率（分别为78%和75%）没有显著差异，与未接受辅助治疗的患者相比，接受辅助治疗的患者生存风险比为0.91（95% CI: 0.77~1.09）^[70]。

专家组建议III期（T1~4，N1~2，M0）结肠癌患者在手术治疗后进行6个月辅助化疗。可选的治疗方法有：5-FU/LV/奥沙利铂作为标准治疗（1类）^[55-57,64,65]、卡培他滨单药（2A类）^[66]或5-FU/LV（2A类；对于自觉不适合奥沙利铂治疗的患者）^[67,71,72]。专家组得出结论，每周一次推注IFL方案不能作为结肠癌的辅助治疗。最近发表的QUASAR试验表明，5-FU/LV方案治疗的II期患者生存率改善小但有显著的统计学意义^[73]。高危II期（T3~T4，N0，M0）患者——定义为存在不良预后因素，包括肿瘤为T4（IIB期）、组织学分级差（3级或4级）、肿瘤周围淋巴血管侵犯、肠梗阻、T3伴有局部穿孔或封闭、切缘不确定或阳性、淋巴结活检数量不

足（少于12个）——应该考虑辅助化疗^[10,74]，方案为5-FU/LV/奥沙利铂、5-FU/LV、或卡培他滨单药（这三种方案均为2A类）。MOSAIC试验的亚组分析结果显示，与5-FU/LV方案相比，FOLFOX方案治疗的II期患者随访6年的DFS并没有显著改善（风险比：0.84；95% CI: 0.62~1.14； $P=0.258$ ）。然而亚组分析显示，与5-FU/LV方案相比，高危II期患者采用FOLFOX4方案治疗的DFS有改善趋势（风险比：0.74；95% CI: 0.52~1.06），这表明这部分患者可能会从FOLFOX方案的治疗中获益^[57]。但MOSAIC试验^[57]并没有发现FOLFOX方案治疗低危II期患者优于5-FU/LV方案。根据这些结果以及以奥沙利铂为基础化疗可能带来的远期后遗症，专家组并不考虑将FOLFOX方案作为II期无高危因素患者适宜的辅助治疗。临床上决定II期患者是否要应用辅助治疗时，应由医生和患者进行个体化讨论，沟通的内容要包括对病情特点的说明、治疗效果及可能的毒性反应的证据，主要由患者自己选择^[74,75]（见II期结肠癌危险性评估原则）。对于T4期肿瘤浸润固定组织结构以及局部复发的病灶，应该考虑在进行以5-FU为基础的化疗同时进行放疗。照射野的设置应该参考术前影像学检查结果和/或术中放置的银夹。当对正常组织的毒性的风险较高时，可以考虑进行调强放疗（IMRT），这种方法通过计算机成像技术，使放射线聚焦在肿瘤部位，从而降低对正常组织的毒性^[76]。有关正在进行的早期结肠癌临床试验的汇总已发布^[77]。

转移灶的处理原则

大约50%~60%的结直肠癌患者在确诊时已发生转移^[78,79]。IV期结肠癌（任何T，任何N，M1）或复发的患者可以同时发生肝脏或肺转移或腹膜转移。大约15%~25%的结直肠癌患者同时伴有肝脏转移，其中80%~90%的患者初次评估时肝脏转移灶无法手术切除^[78,80-82]。转移灶更常在结直肠癌治疗

后异时性发生，肝脏是常见的转移部位^[83]。有一些证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常预示着更晚期的疾病状态和更差的预后。在一项回顾性研究中，155例患者因结直肠癌肝转移行肝切除术，同时性单纯肝转移患者与异时性肝转移患者相比，肝脏受累的部位更多 ($P=0.008$)，且发生两叶肝转移也更多 ($P=0.016$)^[84]。

据估计，死于结直肠癌的患者在尸检时超过一半发现有肝脏转移，对大多数这类患者而言，肝脏转移是主要的致死原因^[85]。对结直肠癌患者尸检报告的回顾分析结果显示，1/3患者仅有肝脏转移^[80]。此外，许多研究结果表明，未经手术治疗的肝转移患者5年生存率为零^[78,86]。而在一些研究中对经过选择的部分病例进行手术切除结直肠癌肝转移灶，结果显示这些患者有可能治愈，这也应该是许多结直肠癌肝转移患者的治疗目标^[78,87]。最近的研究报告显示，结直肠癌肝转移患者手术之后的5年生存率超过50%^[88,89]。因此，患者是否适宜手术，或是否有可能适宜手术，以及后继的转移性结直肠癌手术的选择，是处理结直肠癌肝转移的关键问题^[90]。

判断肝转移灶是否合适手术切除或可否外科治愈的标准正在演变中，人们逐渐将重点放在保留足够肝脏的同时获得阴性手术切缘上，而非其他一些标准，如肝转移灶的数量（见COL-B）^[91-94]。与那些更多关注姑息性治疗效果的其他指标如缓解率和DFS相比，可切除性有很大差别。实际上，可切除性这一指标关注的是手术治愈肿瘤的可能性^[95]；除非有可能切除所有已知病灶（R0切除），否则不进行手术切除，因为部分肝切除或减瘤手术对患者并没有益处^[79,93]。肝转移灶的外科治疗方法包括：术前门静脉栓塞，目的是提高术后残留肝脏的体积和功能；对于累及两叶的病灶行二期肝切除术；以及将消融技术与手术切除联合应用^[91,96]。只有病灶完全适合消融术

时，才考虑用消融技术切除病灶。当患者存在无法切除的肝外病灶时，不应该行肝转移灶切除术，并且肝动脉内栓塞术在临床试验之外不应常规使用。专家组一致认为，有可能切除的结直肠癌患者从一开始就由多学科团队进行评估，包括评估切除性状态的外科会诊（即，肝转移患者的会诊应包括1名有经验的肝外科医师）。

由于结直肠癌转移的患者初次诊断时大部分均属于无法手术切除的一类，因此术前化疗越来越多地使用，以缩小结直肠癌转移灶并将其转化为可切除的病灶（即，转化化疗）；也可用于转移灶可切除的患者（即，新辅助治疗）。这种方法的潜在优势包括：早期治疗微小转移灶、确定患者对化疗的反应（这具有预后意义，有助于术后治疗计划的制订）、避免对早期发生病情进展的患者采取局部治疗。潜在的不利之处包括：化疗引起肝脏损伤；由于可能发生病情进展，或达到完全缓解时手术切除范围难以分辨，从而错失手术切除的良机^[80,97]。而且，最近一项结直肠癌术前化疗的研究结果显示，经CT扫描评估为完全缓解的转移灶，大部分在病理检查中发现仍然存在癌细胞^[98]。因此在术前化疗期间，有必要经常进行评估，并且需要肿瘤内科医师、放疗医师、外科医生和患者保持密切联系，以便制订最佳治疗策略，获得最佳的术前化疗效果，并且有助于选择合适的外科干预时机^[99]。专家组建议术前治疗方案确定后，开始治疗8~10周内再次进行手术可切除性的评估。

尽管一些临床病理因素预测手术效果的能力有限^[78]，但这些因素与结直肠癌患者的不良预后有关，例如肝外转移灶的存在，无复发时间<12个月^[88,89,100-102]。然而，在决定是否给予术前化疗时，首先要评估转移性病灶的可彻底切除的程度。如果患者的病灶确定为可切除，且总体上具有

有利的预后特征时，首先行手术切除的益处会明显超过新辅助化疗缩小病灶带来的益处。而对于临界可切除的病灶，或最初无法切除、但如对化疗有反应则有切除可能的病灶，术前化疗更为适合。此外，术前化疗可能对以前未经化疗或最近12个月未经化疗的患者更有效。

术前治疗最重要的优点是有可能将最初无法手术切除的转移灶变为可以切除。在Pozzo等人的研究中，伊立替康联合5-FU/LV术前化疗使32.5%肝脏转移灶最初无法切除的患者能够进行肝脏切除手术^[92]。中位至疾病进展时间为14.3个月，中位随访19个月时所有患者均存活。在中北部肿瘤治疗组(NCCTG)主持的一项II期临床试验^[82]中，44例无法手术的肝转移患者经过FOLFOX4方案治疗，在经过中位6个月的化疗后25例(60%)肿瘤缩小，17例(40%，占治疗有效患者的68%)能够行手术治疗。另一项研究入组了1,439例最初无法手术的结直肠癌肝转移患者，1,104例采用化疗，335例(23%)行一期肝脏切除术。1,104例中138例(12.5%)对术前化疗(大部分含奥沙利铂)“疗效显著者”可以行二期肝切除术^[103]。这138例患者的5年生存率为33%。最近，一项回顾性研究对795例未经治疗的转移性结直肠癌患者进行了分析，这些患者均入组了评估含奥沙利铂的化疗方案效果的N9741组间随机性III期临床试验，结果显示，24例(3.3%)患者在化疗后可以行根治性肝切除术^[104]。该组患者的中位总生存期为42.4个月。

最近，贝伐单抗联合FOLFOX和FOLFIRI方案用于治疗无法切除的转移性肿瘤(见[COL-C](#)和[晚期或转移性结肠癌的化疗](#))有效导致这种联合用药方案开始用于术前治疗，尽管术前或术后应用贝伐单抗联合5-FU为基础的方案的安全性还没有得到充分评估。在2项随机性试验中，1,132例患者接受化疗联合或不联合贝伐单抗治疗作为转移性结直肠癌初始治疗。对其

进行的一项回顾性研究显示，接受含有贝伐单抗的方案治疗期间进行大手术的患者发生伤口愈合并发症的几率，比单用化疗期间进行大手术的患者高(分别为13%和3.4%， $P=0.28$)^[105]。然而，对于化疗加贝伐单抗或单用化疗结束后进行手术的患者来说，两组发生伤口愈合并发症的几率均较低(分别为1.3%和0.5%， $P=0.63$)。专家组建议，在最后一次贝伐单抗治疗和择期手术之间最少要有6周的间隔期(这正好是该药半衰期的2倍^[106])。这项建议得到了一项针对可能可切除的肝转移患者的单中心、非随机II期试验的进一步支持，试验显示术前5周停用CapeOX联用贝伐单抗治疗中的贝伐单抗组分(即，从治疗的第6个周期开始停用贝伐单抗)，出血和伤口并发症并没有增加^[107]。此外，一项回顾性试验^[108]评估了含奥沙利铂或伊立替康方案治疗结直肠癌肝转移患者行切除术前 ≤ 8 周或 > 8 周停用贝伐单抗的效果，发现出血、伤口或肝脏并发症没有显著差异。

其他与术前化疗有关的风险包括：当应用含奥沙利铂或伊立替康的化疗方案时，可能会发生脂肪肝或脂肪性肝炎^[99]。为了减少肝脏毒性的发生，应该在患者的病灶变为可切除的时候尽早进行手术治疗，通常在术前治疗开始后不超过3~4个月进行手术。

结直肠癌也可以发生肺转移^[109]。除了肝动脉灌注化疗(HAI)，大多数适用于结直肠癌肝转移的治疗措施也适用于肺转移。肝转移和肺转移灶的联合切除术曾经应用于选择性病例^[110]。大多数腹部/腹膜转移灶的治疗目的是姑息性的而不是根治性的。

虽然对结直肠癌肝脏或肺转移灶切除后进行辅助化疗的效果仅有有限的资料，但是专家组建议，对于大多数肝脏或肺转移灶切除术后的患者应

该进行一个疗程全身化疗，以增加消灭残留镜下转移灶的可能性。在肝切除手术中置入肝动脉灌注港或可移植泵，接着通过肝动脉直接对肝转移灶进行化疗（即，HAI），这种治疗方法已经作为一种治疗选择列入指南中（2B类）。一项随机研究显示肝脏切除术后，在进行全身化疗之外通过HAI应用氟脱氧尿苷+地塞米松±LV，这种治疗方法的2年生存率和至肝脏病灶进展时间优于单用全身化疗^[80,111]。但是，在2年之后的随访中两组患者的生存期差异无统计学意义^[80,112]。其他一些临床试验显示与全身化疗相比，HAI治疗的缓解率、至肝脏病灶进展时间明显改善，尽管大多数试验并没有显示HAI治疗具有生存优势^[80]。术前化疗病例选择中的一些不确定性也与HAI的应用有关^[87]。限制HAI应用的因素包括潜在的胆道毒性^[80]和对专业技术经验的要求。专家组一致认为，只有在HAI治疗的肿瘤外科和内科方面都有丰富经验的机构才可考虑行该操作。

尽管肝转移患者进行术前或术后化疗的优势还没有在随机临床试验中证实，但近期欧洲癌症研究和治疗组织（EORTC）的一项III期研究，对围手术期（术前和术后6个周期）FOLFOX4方案治疗起初肝脏转移灶无法切除的患者进行了评估，结果发现手术联合化疗与单用手术治疗相比，所有入选患者 and 所有进行切除术患者的3年无进展生存率（PFS）都有改善，提高的绝对百分比分别为8.1%（ $P=0.041$ ）和9.2%（ $P=0.025$ ）^[113]。

同时性转移灶的诊断和治疗

当怀疑同时性转移性腺癌来自大肠时（如结直肠癌肝转移），应进行的检查包括全程结肠镜检查、全血细胞计数、血小板检查、生化检查、癌胚抗原以及胸部、腹部和盆腔的CT扫描^[33]。专家组建议，所有转移性结肠癌患者在确诊转移灶时进行肿瘤KRAS检测（见MS-13的KRAS检测

讨论）。仅仅当前期的影像学检查提示存在有手术治愈可能的M1期病变时，专家组才建议进行术前PET扫描，并且PET扫描的目的是对未识别但有可能造成无法手术的转移灶进行评估。转移灶显然无法切除的患者不应进行术前PET扫描，PET扫描也不应用于评估化疗效果。转移性病灶手术可能治愈的标准也包括那些病灶最初无法切除或消融、但在术前化疗之后有可能手术治愈的患者。应该指出在绝大多数病例中，肝外转移灶的出现排除了通过手术切除治愈的可能性；“转为可切除性”多指仅发生肝转移的患者，因为重要结构的累及无法通过手术切除，除非通过化疗使病灶消退。注意，化疗后PET扫描结果可能短期内为阴性（例如存在坏死灶时）^[114]，因此专家组反对采用PET扫描来评估化疗效果。手术或感染导致组织存在炎症时，PET扫描结果可以出现假阳性^[114]。对于可能进行手术切除的M1期肝转移患者，可以将MRI增强扫描作为术前评估的一部分。例如，当PET和CT扫描结果对肝脏病灶的范围不一致时，MRI增强扫描可能有用。建议多学科治疗小组之间进行密切沟通。

可切除的同时性单纯肝脏或肺转移

如果患者可以接受手术治疗，并且判断肝脏或肺转移灶可以被切除，专家组推荐了下列方法供选择：结肠切除，同时或随后进行肝脏或肺切除术^[83,102]；先行新辅助化疗[例如与FOLFIRI、FOLFOX^[81]或CapeOX（卡培他滨、奥沙利铂）联合或不联合贝伐单抗]，继之同时或分期进行结肠切除术和肝脏或肺切除术；或先行结肠切除术，继之以新辅助化疗（方案同上）和分期切除转移灶。肺内有可手术切除的孤立性病灶的患者应该先进行结肠切除术，继之分期进行开胸手术和肺结节切除术。等待期最长可达2~3个月，有助于确定哪些患者更有可能因为转移病灶进展缓慢而从手术中获益。对于因原发肿瘤引起重度症状（如完全性肠梗阻）的患者，化疗开始前切除

原发结肠肿瘤是必要的；反之，并非必要。然而，采取新辅助化疗策略的优点包括有可能在手术前缩小原发肿瘤和转移灶，并且很大程度降低未切除的原发肿瘤导致并发症的几率^[81]。肝脏或肺转移灶完全切除的患者应该进行辅助化疗。专家组建议辅助治疗时间为6个月。推荐的辅助治疗方法包括：对晚期或转移性肿瘤进行有效的化疗（2B类）；当仅有肝脏转移灶时，进行HAI治疗，加或不加5-FU/LV全身化疗（2B类）或持续静脉输入5-FU。已经完成新辅助化疗的患者可以考虑观察或进行短程化疗。IV期且没有肿瘤证据（NED）的患者治疗后的随访问题见[治疗后监测](#)部分的叙述。

无法切除的同时性单纯肝脏或肺转移

对于肝脏或肺转移灶估计无法手术切除的患者，专家组的意见是根据相应转移性结肠的初始治疗方案进行化疗（例如FOLFIRI、FOLFOX或CapeOX联合或不联合贝伐单抗），努力使这些患者转变成能够接受手术者。当患者的病灶转变为可切除时，应该进行同期或分期结肠和转移灶切除术，继之进行辅助治疗，疗程最好达6个月。推荐的辅助治疗方法包括：对晚期或转移性肿瘤进行有效的化疗（2B类）；当仅有肝脏转移灶时，进行HAI治疗，加或不加5-FU/LV全身化疗（2B类）或持续静脉输入5-FU。已经完成术前化疗的患者可以考虑观察或进行短程化疗。如果同时性单纯肝脏或肺转移灶无法手术切除的患者有近期发生急性肠梗阻或明显出血的危险，应考虑首先行姑息性结肠切除术。应该指出，一线全身化疗刚开始甚至是在1或2周内即可改善症状，没有明显的、严重的症状时不应进行同时性原发灶的常规姑息性切除。这种情况下原发灶引起的并发症罕见，而且切除原发灶推迟了全身化疗的启动。不切除原发灶并不是贝伐单抗应用的禁忌证。切除原发灶不能降低贝伐单抗引起胃肠道穿孔的风险，因为一般来说，大肠穿孔尤其是原发灶引起的穿孔非常罕见。

如果所有可以测量的转移性病灶均可以治疗，那么在进行结肠切除术的同时也可以考虑对肝脏转移灶进行射频消融^[115]或冷冻治疗（2B类）。当无法切除的肝脏转移灶对全身治疗没有反应时应该进行解救治疗。IV期且没有肿瘤证据（NED）的患者治疗后的随访问题见[治疗后监测](#)部分的叙述。

同时性腹部/腹膜转移

对合并腹膜转移且发生肠梗阻的患者，外科治疗手段包括结肠切除、结肠造口术、或梗阻处的分流术或支架置入，继之对晚期肿瘤或转移灶进行化疗。对不伴有梗阻的转移灶，主要治疗方法为对晚期肿瘤或转移灶的化疗。目前，专家组认为弥漫肿瘤的减瘤术（即，腹膜剥除术）和围手术期腹腔热灌注化疗^[116,117]是探索性的，不推荐在临床试验以外应用。但是，专家组意识到需要进行随机临床试验来验证这些治疗方法的风险和益处。

异时性转移灶的诊断和处理

对于可切除或可能变成可切除的异时性转移肿瘤，建议进行PET扫描来确定病变的范围。这时候进行PET扫描可以快速确定转移灶的范围，并且可以确定可疑的肝外病灶，以避免不必要的手术治疗^[118]。和转移灶其他首要的鉴别方法一样，肿瘤标本（转移灶或原发肿瘤）应送KRAS基因型检测以确定抗EGFR药物是否可用于治疗患者（见MS-13的KRAS检测讨论）。

使异时性转移灶的处理有别于同时性转移灶的另2个因素是：对既往化疗史的评价、有无接受结肠切除术。转移灶可切除的患者可分为3类：未经化疗、12个月以内接受过化疗和12个月前接受过化疗。对于未经化疗、转移灶可切除的患者，主要的治疗方法包括先进行手术然后化疗，或新辅助化疗，继之手术和其他术后化疗。对于以前接受过辅助化疗的患者，最佳

的治疗顺序还不清楚。尤其是在接受前次化疗期间或之后12个月内出现复发或病情进展的患者，术前化疗的作用仍然不清楚。手术后建议更换有效的转移性结肠癌化疗方案进行辅助治疗。

根据断面影像检查或PET扫描诊断为肿瘤无法切除的患者，应该根据既往化疗史进行转移肿瘤的化疗。具体来说，在过去的12个月内经过FOLFOX方案化疗后肿瘤进展的患者，应该改用FOLFIRI方案化疗，并且可以在此基础上加贝伐单抗。化疗有效且病灶转变为可切除状态的患者应该进行手术切除肿瘤，肝脏转移灶可选用HAI治疗（HAI为2B类），继之以有效的化疗方案进行辅助治疗。如果转移灶仍然无法切除，则后面的治疗部分依赖于患者的体力状态评分（PS）。对PS 0~2分的晚期或转移癌患者，首选有效的化疗方案进行治疗。PS ≥ 3的患者给予最佳支持治疗。对于异时性转移肿瘤患者，不论转移灶可否切除，如患者之前已接受过所有有效的化疗方案治疗，那么最佳支持治疗也是一种选择。

晚期或转移性结肠癌的化疗

目前弥漫转移性的结肠癌治疗中可使用多种有效药物，可以单用或联合应用，包括：5-FU/LV、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂、贝伐单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗^[119-134]。这些药物公认的作用机制各有不同，包括干扰DNA复制、抑制血管内皮生长因子（VEGF）和表皮生长因子（EGF）受体的活性等^[135-138]。治疗药物的选择需根据以前使用过药物的类型和时限，以及各种药物毒性反应谱的不同。虽然治疗指南中列举的这些化疗方案均指明属于初始治疗，或用于第一次进展后治疗，或用于第二次进展后治疗，但是重要的是明确这些推荐方案反映的是连续的治疗过程，并且治疗顺序的界限并没有分得那么清楚^[121]。例如，如果奥沙利铂作为初始治疗方案

中的一种药物在应用12周时或不到12周就因神经毒性反应的增加而停止使用，其他药物的继续使用仍然可视为是一线治疗。在治疗初期应该考虑的原则包括：事先计划在出现或未出现病情进展情况下的更替治疗方案、制订对发生特定毒性反应的患者调整治疗方案的计划。例如，第一次病情进展后治疗方案的选择应该部分根据患者以前所接受的治疗（即将患者暴露于一定范围的细胞毒药物）。此外，评价这些方案对个体患者的效果和安全性不仅仅必须考虑方案的组成，还需包括剂量、给药计划和途径，以及手术治愈的可能性和患者的体力状况。

能够很好耐受高强度治疗的转移性肿瘤患者的初始治疗，专家组推荐4种可选的化疗方案：FOLFOX（例如FOLFOX4和mFOLFOX6）^[122,130,139-145]、CapeOX^[145-147]、FOLFIRI^[123,140,144,148]或5-FU/LV^[125,129,148-150]。专家组进一步建议在初始治疗中这些方案均应该与贝伐单抗联合应用。就转移性肿瘤的治疗而言，专家组一致认为FOLFOX加贝伐单抗和CapeOX加贝伐单抗可以交换使用^[145]，这2种联合用药方案以及FOLFIRI加贝伐单抗方案，是转移性结直肠癌初始治疗的标准方案。对于无法耐受奥沙利铂或伊立替康的患者，建议将5-FU/LV加贝伐单抗作为初始治疗方案，因为这个方案的毒性较少^[151-154]。

许多II期临床试验的结果显示，将5-FU/LV加贝伐单抗作为一线化疗方案，能够在单用5-FU/LV的基础上延长转移性结直肠癌患者的总生存期^[152,155]。对这些临床试验的联合分析结果显示，在5-FU/LV方案的基础上增加贝伐单抗可以使中位生存期延长到17.9个月，而单用5-FU/LV或5-FU/LV加伊立替康、不加贝伐单抗时，其中位生存期为14.6个月^[155]。有一项研究用贝伐单抗联合伊立替康/5-FU（IFL）方案治疗以前未经治疗的患者，结果也支持在结

结肠癌

直肠癌初始治疗中使用贝伐单抗^[154]。在这项关键性的临床试验中，贝伐单抗治疗组的生存期明显延长：分别为20.3个月和15.6个月（死亡风险比为0.66， $P<0.001$ ）。最近报道的一项随机、双盲、安慰剂对照的III期研究（NO 16966）头对头比较了CapeOX（卡培他滨1000 mg/m²，每天2次，共14天）和FOLFOX方案。中位随访期超过30个月时的研究结果显示，这两种方案用于转移性结直肠癌的初始治疗时，毒性反应和有效性均相似^[145,156]。虽然该研究对CapeOX加贝伐单抗和FOLFOX加贝伐单抗进行联合分析的结果显示，在这些方案基础上加用贝伐单抗后会无进展生存期延长（风险比：0.83；97.5% CI：0.72~0.95； $P=0.0023$ ），但是，加用贝伐单抗后增加的临床获益比一些早期试验中观察到的要少，对比NO 16966和其他试验的交叉研究表明两者的差异可能与退出率和治疗持续时间不同有关^[157]，尽管这种假说仅仅是推测性。而且在这项纳入了1,400例患者的随机研究中，无论贝伐单抗使用与否（见下文），缓解率都没有绝对差异，此结果发生在缓解后，因此不可能受到早期退出率的影响。评估FOLFOX方案或CapeOX方案加用贝伐单抗后效益的亚组分析结果显示，尽管两组患者的无进展生存期曲线非常相近，但只有CapeOX方案加用贝伐单抗后延长了无进展生存期，而FOLFOX方案组则没有^[158]。NO 16966试验的ITT人群分析显示与不含贝伐单抗组患者相比，含贝伐单抗组患者的中位总生存期并没有显著延长，分别为19个月和21.3个月（风险比：0.89；97.5% CI：0.76~1.03； $P=0.0769$ ）^[156]。BICC-C III期临床研究评估了3个含伊立替康方案加和不加贝伐单抗作为晚期结直肠癌一线治疗方案的效果，结果显示，FOLFIRI方案的有效性和安全性高于改良的IFL方案或CapeIRI方案（卡培他滨加伊立替康）^[159,160]。尽管这项试验提前结束，而且入组的患者数也没有达到预期值，但中位随访22.6个月的结果显示，FOLFIRI作为一线治疗方案时的无进展生存期明显延长，达到7.6个月，相比而言，改良IFL方案的无进展生存期为5.9个月（ $P=0.004$ ），

CapeIRI方案为5.8个月（ $P=0.015$ ），而3组的中位总生存期无明显差异。当FOLFIRI方案和改良IFL方案与贝伐单抗联合应用时，虽然PFS差异无统计学意义（ $P=0.28$ ），但分别延长至11.2个月和8.3个月。但中位随访34.4个月时，前组患者的总生存期（28.0个月）明显优于后组患者（19.2个月； $P=0.037$ ）^[160]。FOLFOX方案和FOLFIRI方案效果相当的证据来自一项交叉研究，在这项研究中，患者开始治疗时用FOLFOX方案或FOLFIRI方案，当病情进展时换用另一方案^[140]。这两种方案作为一线治疗时其缓解率和无进展生存期相似。进一步支持这个结论的证据来自一项III期临床研究，该研究比较了FOLFOX4方案和FOLFIRI方案治疗以前未经治疗的转移性结直肠癌时的效果和毒性^[144]。两组患者的缓解率、PFS和总生存期没有差异。目前正在进行一项III期研究评估了FOLFIRI方案联合应用贝伐单抗作为转移性结直肠癌初始治疗的疗效，这项研究结果还没有报道^[161]。

东部肿瘤协作组（ECOG）进行的E3200 III期临床随机研究结果提供了令人信服的证据，支持将贝伐单抗与化疗联合应用，用于晚期或转移性结肠癌的初始治疗，尽管这些证据是间接的。该研究结果证实，对于曾经接受过治疗、但未经贝伐单抗治疗的晚期结直肠癌患者，贝伐单抗联合FOLFOX4方案可以改善其生存期。FOLFOX4加贝伐单抗治疗组患者的中位总生存期为12.9个月，而单用FOLFOX4方案组为10.8个月（ $P=0.0011$ ）^[162]。不推荐单用贝伐单抗治疗，因为单用贝伐单抗的治疗效果比单用FOLFOX方案或FOLFOX加贝伐单抗方案低^[162]。虽然这项研究的对象包括以前曾经治疗过的患者，但是对于经贝伐单抗治疗后病情进展的患者，该试验结果并不能支持继续使用贝伐单抗。

老年患者接受贝伐单抗治疗后发生卒中和其他动脉血管事件的风险增

加^[106]。此外，贝伐单抗可能会干扰伤口的愈合^[105,106,153]（见[转移灶的处理原则](#)），胃肠道穿孔是贝伐单抗治疗结直肠癌患者相对罕见、但非常重要的一种并发症^[105,153]。既往腹腔内广泛手术（如腹膜剥除术）使患者易于出现胃肠道穿孔。一项小样本研究发现贝伐单抗治疗晚期卵巢癌患者时，胃肠道穿孔发生率相当高^[163]；这说明腹腔减瘤术可能是胃肠道穿孔的一个危险因素，而未手术的完整原发肿瘤并不见得会增加胃肠道穿孔的风险。

关于卡培他滨的毒性反应，专家组指出，肌酐清除率降低的患者可能会导致药物在体内蓄积^[164]，卡培他滨治疗组患者发生手足综合征的几率比推注或静脉滴注5-FU/LV组高^[153,164]，并且，北美地区患者对特定剂量卡培他滨的副反应发生率可能比其他国家患者高^[165]。卡培他滨的毒性反应可能需要调整用药剂量^[153,164,166]，并且需要密切监测接受卡培他滨治疗的患者，以便在特定副反应如手足综合征出现最早期症状时就对剂量进行调整。目前还不清楚当卡培他滨的剂量低于Saltz等人的研究^[156]中所用的1,000 mg/m²每天2次时，CapeOX加贝伐单抗方案的疗效是否仍与FOLFOX加贝伐单抗方案相当。

伊立替康相关的毒性反应包括早发性和迟发性腹泻、脱水和重度中性粒细胞减少^[167,168]。伊立替康通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶1A1（UGT1A1）进行代谢，这种酶也负责其他底物如胆红素的转化，它可以通过与特定的糖基基因结合而将底物转化为可溶性更高的形式。UGT1A1缺乏可因特定的基因多态性引起，可导致未结合胆红素积聚而引起相关症状，如I型和II型Crigler-Najjar综合征和Gilbert综合征。因此，伊立替康使用过程中应该谨慎，并且对Gilbert综合征或血胆红素水平升高的患者应该降低剂量^[169]。同样，编码UGT1A1的基因的某些基因多态性可以导致伊立替康活性代谢

物的葡萄糖醛酸化水平降低，引起药物在体内蓄积^[168,170]，尽管并非所有具有这些多态性的患者都会发生严重的伊立替康毒性反应^[170]。一种商业检测试剂可以用于检测UGT1A1*28等位基因，该等位基因会使基因表达降低，从而导致UGT1A1蛋白表达水平降低^[169]，在开普拓的使用说明标签上已增加了一条新的警告，即UGT1A1*28纯合子患者使用该药的起始剂量应该降低^[167]。接受伊立替康治疗的患者使用UGT1A1*28等位基因检测的实用方法已经出现^[170]，尽管对在临床实践中如何应用这种检测手段还没有制订相关指南。此外，对曾发生伊立替康毒性反应的患者，并不推荐其检测UGT1A1，因为无论检测结果如何，该患者都应减量使用伊立替康。使用奥沙利铂会增加外周感觉神经病变的发生率^[171]。OPTIMOX1研究的结果显示，所谓“打打停停”（stop-and-go）的方法即在间歇期停止使用奥沙利铂，可以降低神经毒性，但是不会影响FOLFOX方案作为转移性结直肠癌患者初始治疗的总生存率^[172]。因此，专家组建议调整这种药物使用时间/时机，作为限制其副反应的一种方法。为避免出现无法接受的神经毒性，强烈建议FOLFOX或CapeOX方案治疗3个月后或更早停用奥沙利铂，而该方案中的其他药物可继续使用直到肿瘤进展。当患者因为使用奥沙利铂发生神经毒性时，除非神经毒性近乎完全缓解，不应该继续用奥沙利铂治疗，但是对停用奥沙利铂以预防神经毒性的患者，可以再次使用该药。OPTIMOX2 II期试验将患者随机分为2组，一组接受FOLFOX方案（6个周期）诱导治疗，后停用所有化疗，直至肿瘤进展至基线水平时使用FOLFOX方案再诱导，另一组接受OPTIMOX1的方案（FOLFOX使用6个周期后停用奥沙利铂——预防或降低神经毒性，但继续使用5-FU/LV，直至肿瘤进展再使用奥沙利铂）^[173]。结果表明，与接受早期制定好的无化疗间隔期方案的患者相比，接受OPTIMOX1方案患者的总生存期有改善的明显趋势，两者的中位总生存期分别为19个月和26个月（ $P=0.0549$ ）。

结肠癌

专家组一致认为，静脉滴注5-FU方案比推注方案的毒性小，并且推注5-FU方案不宜与伊立替康或奥沙利铂联合应用。因此，专家组不再建议在治疗中的任何时候应用IFL（伊立替康+推注5-FU/LV）方案，并且从诊疗指南中删除了该方案，因为与BICC-C试验^[159]中的FOLFIRI方案和组间试验^[122]的FOLFOX方案相比，无论在治疗过程中的任何观察点，IFL方案的死亡率增加而缓解率降低。5-FU与伊立替康或奥沙利铂联合应用时应该通过静脉滴注，每2周1次^[129,148]，或选择卡培他滨^[126]。

接受基于5-FU/LV的治疗后初次病情进展患者的方案选择依赖于初次治疗方案，对于初次治疗使用了FOLFOX方案或CapeOX方案的患者，可选择FOLFIRI^[148]加或不加西妥昔单抗，以及伊立替康联用西妥昔单抗^[132]或单药治疗^[124]。初始治疗使用FOLFIRI为基础的方案的患者可以选择单用FOLFOX或CapeOX方案。初次病情进展的患者建议用FOLFOX方案或CapeOX方案，因为有研究结果证明这两种方案在初始治疗时的效果相当^[145]。初始治疗使用以FOLFIRI为基础的方案的患者还可选用西妥昔单抗加用伊立替康，对于不能耐受联用伊立替康的患者可选用西妥昔单抗或帕尼单抗单药治疗。初始治疗使用5-FU/LV不加奥沙利铂或伊立替康的患者，首次病情进展后的治疗可选用FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI或伊立替康单药治疗。

一项随机研究评估了FOLFIRI方案和FOLFOX6方案作为初始治疗的效果，并且明确了这两个方案在第一次病情进展后序贯使用另一组方案时的效果，结果显示，不管采用哪种用药顺序，其PFS或中位总生存期都没有差异^[140]。对最近的7项晚期结直肠癌III期临床试验进行联合分析的结果显示，在治疗过程中的某一阶段，使用所有3种细胞毒药物（即5-FU/LV、奥沙利铂和伊立替康），可以延长患者的中位生存期^[174]。而且这些药物使用的顺

序与总生存期无关。第一次病情进展后用单药伊立替康治疗可以明显延长总生存期，而最佳支持治疗^[175]或静脉滴注5-FU/LV治疗^[176]则相对来说效果较差。在Rougier等人的研究^[176]中，伊立替康治疗的中位生存期为4.2个月，5-FU的中位生存期为2.9个月（ $P=0.030$ ），而Cunningham等人的研究^[175]报道，伊立替康组的1年生存率为36.2%，支持治疗组为13.8%（ $P=0.001$ ）。此外，在N9841组间试验中，转移性结直肠癌患者第一次病情进展后，FOLFOX方案与伊立替康单药方案的总生存期没有显著差异^[177]。输注钙和镁盐可作为限制奥沙利铂神经毒性的一种方法。尽管这种方法的资料有限，但可考虑使用。

大量文献表明，肿瘤的KRAS基因可高度预测抗EGFR治疗的效果^[178-187]。KRAS基因的密码子12或13发生突变的肿瘤，基本上对EGFR抑制剂如西妥昔单抗或帕尼单抗不敏感。因此，专家组强烈建议所有转移性结直肠癌患者进行肿瘤组织（原发灶或转移灶）的KRAS基因型检测。已知KRAS基因12或13密码子突变的患者，不应选用西妥昔单抗或帕尼单抗，无论是单药治疗还是与其他抗肿瘤药物联用，因为实际上不可能获益，这就没有理由暴露于毒性和付出高昂费用。必须强调的是，KRAS突变是结直肠癌形成的早期事件，原发灶与转移灶的突变状态紧密相关^[188]。因此，可以用保存的原发灶或转移灶标本检测KRAS基因型。如果可取得保存的原发灶或转移灶标本，则不应只为了检测KRAS基因型而通过活检获取新的标本。

西妥昔单抗单药治疗方案^[132,189]和联合伊立替康方案^[132,190]治疗转移性结直肠癌患者都已经过验证。在一项开放性II期临床试验中，西妥昔单抗单药治疗57例对伊立替康方案耐药的结直肠癌患者，部分缓解率达到9%^[189]。最近，有研究报道与单用最佳支持治疗相比，西妥昔单抗单药治疗可明

显延长难治性结直肠癌患者的PFS（风险比：0.68；95% CI：0.57~0.80； $P<0.001$ ）和总生存期（风险比：0.77；95% CI：0.64~0.92； $P=0.005$ ）^[191]。一项研究对西妥昔单抗单药方案和西妥昔单抗与伊立替康联合方案进行了直接对比，研究对象为经伊立替康为基础的方案初始治疗后病情进展的患者，结果显示，西妥昔单抗加伊立替康联合治疗组的缓解率是西妥昔单抗单药治疗组的2倍（分别为22.9%和10.8%， $P=0.007$ ）^[132]。一项设计相近的大型III期研究显示，伊立替康联用西妥昔单抗与单用伊立替康相比，虽然总体生存期无明显变化，但缓解率和中位PFS明显改善。联合治疗组的毒性较高^[192]。因此，伊立替康单药治疗或与西妥昔单抗联用都是可以接受的。对于接受伊立替康单药治疗的患者，如果可耐受西妥昔单抗联用伊立替康，那么作为伊立替康治疗后病情进展的治疗，它要优于单用西妥昔单抗。如果不能耐受此联合用药，可考虑西妥昔单抗或帕尼单抗单药治疗。

帕尼单抗在转移性结直肠癌初次化疗（用以奥沙利铂和伊立替康为基础的方案）后病情进展的患者中进行过单药治疗方案的研究^[131]；帕尼单抗加最佳支持治疗和单用最佳支持治疗的缓解率分别为10%和0%（ $P<0.0001$ ），帕尼单抗组的无进展生存期明显延长（风险比：0.54；95% CI：0.44~0.66）。PACCE试验结果显示，化疗/贝伐单抗/帕尼单抗比化疗/贝伐单抗的PFS低、毒性高^[193]。因此，目前本指南中推荐的帕尼单抗用法仅限于单药。当患者第一次或第二次病情进展时，专家组允许帕尼单抗单药治疗作为西妥昔单抗单药治疗之外的另一种选择。虽然没有进行过头对头的研究比较西妥昔单抗和帕尼单抗的疗效，但这两种药各自作为单药治疗的研究显示其缓解率相似，故可以支持专家组的意见。这两种药物之间的一个区别在于，帕尼单抗是一种完全人源化的单克隆抗体，而西妥昔单抗是嵌合的单克隆抗体^[194,195]。没有证据证明帕尼单抗或西妥昔单抗治疗失败后，换用其中的另一种会有效，专家组反对这种做法。以伊立替

康为基础的方案治疗后病情进展的患者可以继续用伊立替康联合西妥昔单抗治疗，因为这种联合方案在此情况下有效^[132]。西妥昔单抗或帕尼单抗均会导致严重的输液反应，包括过敏反应，发生率分别为3%和1%^[194,195]。根据病例报道，对于那些使用西妥昔单抗治疗曾经发生过严重输液反应的患者，似乎可使用帕尼单抗治疗^[196,197]。西妥昔单抗和帕尼单抗都可引起皮肤毒性，这不应归入输液反应。两者引起皮肤反应的发生率和严重程度相当。但是，使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的患者皮疹的出现和严重程度，预示着缓解率升高和生存期延长^[191,198,199]。

结直肠肿瘤的EGFR表达检测对预测患者对西妥昔单抗或帕尼单抗的反应没有价值。BOND研究资料证明，结直肠肿瘤组织EGFR免疫组化染色的强度与患者对西妥昔单抗的缓解率没有关系^[132]。帕尼单抗的相关研究也得出相似的结论^[200]。因此，不推荐常规进行EGFR检测，也不能根据EGFR检测的结果选择或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

对于以前曾经用过贝伐单抗方案且治疗失败的转移性结直肠癌患者，还没有资料支持在后续治疗过程中可以再加用贝伐单抗治疗^[162]。因此，对贝伐单抗方案治疗失败的患者不建议常规使用西妥昔单抗加贝伐单抗治疗。

近期一项研究纳入了9项试验中的6,286例患者，这9项试验根据患者的体力状态评分（PS）评估了转移性结直肠癌强化一线治疗的获益和风险。结果显示，PS=2或PS≤1的患者与对照组患者相比，尽管PS=2的患者出现特定胃肠道毒性的风险较高，但两组患者的疗效相近^[201]。当患者对积极的初始治疗方案不能耐受时，本指南建议可选择卡培他滨单药治疗^[126,127]、静脉滴注5-FU/LV^[128,129]，加或不加贝伐单抗（联合贝伐单抗为2B类）。虽然还

没有研究比较卡培他滨加贝伐单抗与卡培他滨单药作为转移性结直肠癌初始治疗的疗效，但CapeOX方案加贝伐单抗的疗效确实高于单用CapeOX方案^[145,153,156,158]。转移癌患者功能状况没有改善时应该接受最佳支持治疗。功能状况得到改善的患者应该采用上述初次病情进展后推荐的治疗方案之一进行治疗。专家组建议，对单用EGFR抑制剂或西妥昔单抗与伊立替康联合方案治疗后病情进展的患者，应该进行最佳支持治疗，或让其加入临床试验。对标准方案治疗后病情进展的患者，专家组反对应用卡培他滨、丝裂霉素、 α -干扰素、紫杉类、甲氨喋呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、厄洛替尼或吉西他滨进行解救治疗，不管是单药还是联合用药。这些药物在这种情况下是无效的，并且在一项II期临床试验中，当结直肠癌患者对5-FU耐药时，再用卡培他滨单药治疗没有效果^[202]。

治疗后监测

在结直肠癌根治手术之后，就应该进行治疗后的监测，监测的目的有：评估可能发生的治疗副作用，发现有切除治愈可能的复发灶，在新的异时性肿瘤未发生浸润时将其诊断出来。对II期和/或III期患者进行更密切随访的优势已经被一些前瞻性研究^[203-205]以及最近对随机对照试验进行的3项荟萃分析所证实^[206-209]，这些试验对低强度和高强度监测计划进行了比较。其他对结直肠癌治疗后监测问题产生影响的近期研究包括：一项对18项大型结肠癌辅助治疗随机试验中20,898例患者进行的分析，结果显示80%的肿瘤复发发生在原发灶切除后的最初3年内^[58]；一项人群研究报告指出，结直肠癌患者中接受对局部复发和远处转移的治疗者手术切除率和生存率升高，这些资料均支持对这类患者进行更密切的治疗后随访^[210]。然而，对接受过结直肠癌潜在根治手术的患者来说，如何选择最佳随访策略仍然存在争议^[211,212]。

专家组对治疗后监测的下列建议适合I期~III期治疗成功的患者（即没有残留病灶）使用：每3~6个月进行一次病史采集和体检，连续2年，然后每6个月进行一次上述检查，总共5年；检测癌胚抗原的基线水平，并每3~6个月检测一次，持续2年^[213]，在随后5年里可继续每6个月检测一次，如果医生认为该患者仍可接受积极的根治性手术^[209,213,214]；术后1年内进行结肠镜检查（若术前因为肠梗阻而未做结肠镜，术后3~6个月内进行检查），如果结肠镜监测时未发现晚期腺瘤（绒毛状腺瘤、直径大于1 cm，或有高级别不典型增生），则3年重复一次，之后每5年复查一次；如果第一次随访结肠镜检查时发现异常，1年后复查^[215]。50岁以下的结肠癌患者的结肠镜检查应该更为频繁。建议II期和III期患者在治疗后3~5年内每年进行一次胸部、腹部和盆腔CT扫描^[209,212]；不推荐PET扫描用于常规术前基线检查或常规监测。

最初每3个月一次随访以采集病史和体检，这可能对III期患者更有用，而I期患者不需要如此频繁的随访（即可以每6个月看一次医生）。这个原则同样适用于CEA检测，CEA主要用来监测肿瘤复发（见CEA水平升高的处理部分），治疗后CEA监测建议仅仅用于有可能进一步治疗的患者^[213]。结肠镜监测的主要目的在于发现和切除异时性息肉^[215]，因为有资料显示，有结直肠癌病史的患者发生第二肿瘤的风险升高^[216]，特别在手术后的头2年^[215]。此外，治疗后结肠镜监测无法通过早期发现结直肠癌复发而提高生存率^[215]。对HNPCC患者，建议治疗后结肠镜监测的频率更高，即每年一次^[215]。CT扫描建议用于监测有切除可能的转移灶，主要是肺和肝转移^[209]。因此，对于不适合对肝脏或肺转移灶进行根治手术的无症状患者，不推荐常规进行CT扫描^[209, 212]。PET扫描不建议常规用于早期结直肠癌术后复发的监测^[212]。此外，在没有转移灶证据的情况下，也不建议将PET扫描

常规用于发现转移灶。

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

癌胚抗原水平升高的处理

切除术后CEA水平升高的处理应该包括结肠镜检查、胸部、腹部和盆腔CT扫描，以及体检（[COL-9](#)）。当CEA水平升高而影像学检查结果正常时，则应该每3个月重复一次CT扫描，直至疾病确诊或CEA水平稳定或下降。专家组对于CEA水平升高但高分辨CT扫描结果阴性患者使用PET扫描的意见不一致（即，一些专家组成员支持应用PET扫描，而另一些指出PET扫描诊断高分辨CT扫描结果阴性的手术可治愈疾病的可能性极其微小）。指南允许PET扫描用于这部分患者^[217]。对于CEA水平升高而检查结果为阴性的患者，专家组不建议进行所谓的“盲目”或“CEA指导的”剖腹探查术或腹腔镜检查^[218]。专家组不推荐使用抗CEA放射标记的闪烁成像术^[219]。对于CT或MRI确诊的手术可治愈的转移灶，专家组推荐术前行PET扫描寻找可能改变患者可切除状态的其他转移灶。

总结

NCCN结肠/直肠/肛管癌诊疗指南专家组认为在结直肠癌处理中需要多

学科的协作。专家组认同这样一种观点，即患者加入临床试验治疗组比接受标准方案或其他被接受的治疗方案更有利。

对于可切除的结肠癌推荐的手术方法是整块切除和充分的淋巴清扫术。对切除的淋巴结进行充分的病理检查，这一点很重要，有可能的话至少评估12个淋巴结。专家组建议对III期患者进行FOLFOX方案（1类）、5-FU/LV（2A类）或卡培他滨（2A类）方案辅助治疗，也可以作为高危II期患者的一种选择（对所有3种治疗选择均达成2A类共识）。肝脏或肺转移患者如可耐受手术，并且可以达到完全切除（R0）或消融，则应该考虑手术切除。对于同时性或异时性转移灶可切除的患者，或者化疗（即，转化治疗）后原无法切除的肿瘤可转变为可切除的患者，可以考虑将术前化疗作为初始治疗。肝脏或肺转移灶切除后应该考虑进行辅助化疗。对于结肠癌患者，推荐的治疗后监测方案包括连续CEA测定以及定期行胸部、腹部和盆腔CT扫描和结肠镜检查。对于以前未经治疗的弥漫转移肿瘤，指南推荐的治疗方案代表了一种连续治疗模式，其中各线治疗的界限模糊，但并不间断。治疗开始时考虑的原则包括事先计划好的在出现或未出现病情进展情况下的更替治疗方案、制订对发生特定毒性反应的患者调整治疗方案的计划。推荐晚期或转移性肿瘤患者使用的初始治疗方案包括贝伐单抗加FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX或5-FU/LV。病情进展患者的化疗方案有赖于初始治疗的选择，可耐受高强度治疗的患者可选择FOLFIRI、CapeOX、FOLFOX和伊立替康单药治疗或西妥昔单抗联用伊立替康或FOLFIRI治疗。病情首次或二次进展后不能耐受伊立替康和西妥昔单抗联合治疗的患者可选择西妥昔单抗或帕尼单抗单药治疗。专家组认同这样一种观点，即患者加入临床试验治疗组比接受标准方案或其他被接受的治疗方案更有利。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71-96.
2. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag; 2002.
3. 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.
4. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1998;128:900-905.
5. Bonelli L, 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.
6. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:295-308.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1420-1425.
8. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1408-1409.
9. 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.
10. 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.
11. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*. 2002;236:416-421; discussion 421.
12. Sobin LH, Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Cancer*. 2001;92:452.
13. 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.
14. Le Voyer T, Sigurdson E, Hamlin A, 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.
15. Bilimoria K, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:154-161.
16. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 1994;73:2076-2082.
17. Chapuis PH, Dent OF, Bokey EL, et al. Adverse histopathological findings as a guide to patient management after curative resection of node-positive colonic cancer. *Br J Surg*. 2004;91:349-354.
18. Wong SL, Hong J, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA*. 2007;298:2149-2154.
19. 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.

20. Saha S, Van A, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol*. 2004;31:374-381.
21. 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.
22. 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; discussion 628-630.
23. 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.
24. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology*. 1995;108:1657-1665.
25. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin*. 1997;47:93-112.
26. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:323-328.
27. 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.
28. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:385-394.
29. 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; discussion 1796-1787.
30. 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.
31. Crawley J, Petras R, Carey W, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive cancer? *Gastroenterology*. 1986;91:419-427.
32. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594-642.
33. 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.
34. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol*. 1991;18:381-387.
35. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:213-218.
36. 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.
37. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, 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.
38. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopyassisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a

- randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2224-2229.
39. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:477-484.
40. Jayne DG, Guillou, 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.
41. 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.
42. 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;246:655-664.
43. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;Apr 16;(2):CD003432.
44. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2007;142:298-303.
45. Jackson TD Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007;204:439-446.
46. 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.
47. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2006;8 Suppl 3:33-36.
48. Wagman LJ. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol*. 2007;25:2996-2998.
49. Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc*. 1995;9:1179-1183.
50. 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;19:51-56.
51. Ota D, Nelson H, Weeks J, et al. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg*. 1994:208-213.
52. Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:95-102.
53. Baddi L, Benson A, 3rd. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: current approaches. *Oncologist*. 2005;10:325-331.
54. Benson III AB. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist*. 2006;11:973-980.
55. 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.
56. 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. *J Clin Oncol*. 2005;23:16S (June 1 suppl). Abstract 3501.
57. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. *J Clin Oncol*. 2007;25:18S (June 20 suppl). Abstract 4007.
58. 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.

59. Sargent DJ, (ACCENT). Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: lessons from the 20,800-patient ACCENT dataset. *J Clin Oncol.* 2007;25:No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4008.

60. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007;25:3456-3461.

61. 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.

62. 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 (pts). (PETACC3). *J Clin Oncol.* 2005;23: No. 16S (June 1 suppl). Abstract 8.

63. Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *J Clin Oncol.* 2005;23: No. 16S (June 1 suppl). Abstract 3502.

64. Wolmark N, Wieand H, Kuebler J, 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. *J Clin Oncol.* 2005;23: No. 16S (June 1 suppl). Abstract 3500.

65. Kuebler JP, Wieand S, 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.

66. 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.

67. 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.

68. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:1356-1363.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a

randomised study. *Lancet*. 2007; 370:2020-2029.

74. 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.

75. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4200.

76. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer*. 2005;92:1819-1824.

77. Benson AB 3rd. New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancers: cooperative group strategies for assessing optimal approaches in early-stage disease. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6913s-6920s.

78. 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.

79. 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.

80. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166.

81. 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.

82. 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.

83. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15:938-946.

84. Tsai M, Su Y, Ho M, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:786-794.

85. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis*. 1984;4:170-179.

86. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343:1405-1410.

87. Venook AP. The Kemeny article reviewed. *Oncology*. 2006;20:477-484.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol*. 2005;32(Suppl 9):S118-122.

92. 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.

93. 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.
94. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist*. 2008;13:51-64.
95. 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.
96. 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 825-817.
97. 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.
98. 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.
99. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol*. 2005;23:9073-9078.
100. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2005;140:450-457; discussion 457-458.
101. 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.
102. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol*. 1999;26:514-523.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Package Insert. Bevacizumab (Avastin®). South San Francisco, CA, Genentech, Inc. October 2006.
107. 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.
108. 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.
109. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis*. Nov 16 2006.
110. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:975-979; discussion 979-980.
111. 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.

112. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med.* 2005;352:7:734-735.

113. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;37:1007-1016.

114. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2004;34:209-223.

115. Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002;16:947-967.

116. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systemic 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.

117. 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.

118. 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.

119. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol.* 2005;23:4553-4560.

120. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist.*

2006;11:981-987.

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999;35:1338-1342.

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist*. 2006;11:1010-1017.

135. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol*. 1998;25(Suppl 5):4-12.

136. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of

colorectal cancer. *Oncologist*. 2006;11:992-998.

137. 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.

138. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol*. 1999;26:632-639.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

143. 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.

144. 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.

145. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio D, et al. XELOX vs. FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 270.

146. 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.

147. Arkenau H, Schmoll H, Kubicka S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis. J Clin Oncol. 2005; 23: 16S (June 1 suppl). Abstract 3507.

148. 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.

149. 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.

150. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. J Clin Oncol. 1993;11:1879-1887.

151. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results

of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2005;23:3697-3705.

152. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3502-3508.

153. Hochster H, Hart LL, Ramanathan R, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE study. J Clin Oncol. 2006;24: N0. 18S (June 20 suppl). Abstract 3510.

154. 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.

155. Kabbinavar 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.

156. Saltz LB, Clarke S, Díaz-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;26:2013-2039.

157. Giantonio BJ, Meropol NJ, Catalano PJ, et al. Magnitude of progression-free survival improvement and treatment duration in metastatic colorectal cancer for bevacizumab in combination with oxaliplatin-containing regimens: an analysis for two phase II studies. J Clin Oncol. 2007;25:No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4073.

158. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Paper presented at: Gastrointestinal Cancers Symposium 2007. Abstract 238.

159. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell EP, et al. Updated results of BICCC study comparing first-line irinotecan /fluoropyrimidine combinations +/- celecoxib in mCRC: Clinical data cut-off September 1, 2006. Paper presented at: Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007; Abstract 276.
160. Fuchs CJ, 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;25:689-690.
161. Sobero A, Ackland S, Carrion R, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-FU as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:No. 18S (June 20 suppl). Abstract 3544.
162. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, 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.
163. 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;25:5150-5152.
164. Package insert. Capecitabine (Xeloda[®]), Nutley, NJ, Roche Laboratories Inc., June 2005.
165. Haller D, Cassidy J, Clarke S, et al. Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region. *J Clin Oncol.* 2006;24:16S (June 20 suppl). Abstract 3514.
166. Schmoll HJ, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:1003-1009.
167. Package Insert. Irinotecan hydrochloride injection (Camptosar[®]), New York, NY, Pfizer, June 2006.
168. 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.
169. LabCorp Capsule. UGT1A1 irinotecan toxicity. Managing medication dosing and predicting response to treatment of cancer with irinotecan (Camptosar, CPT-11). 2006:Available at www.lapcorp.com.
170. 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.
171. Package insert. Oxaliplatin (Eloxatin[®]), Bedford, OH. Ben Venue Laboratories, November 2004.
172. 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.
173. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Ghibaudel B, et al. Final results for OPTIMOX-2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S. Abstract 4013.
174. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. 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.
175. 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.

176. 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.

177. Pitot H, Rowland K, DJ S, et al. N9841: A randomized phase III equivalence trial of irinotecan (CPT-11) versus oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (FOLFOX4) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC) previously treated with 5FU. *J Clin Oncol*. 2005;23:No. 16S (June 1 suppl). Abstract 3506.

178. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*. 2008;26:1582-1584.

179. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1626-1634.

180. 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.

181. 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.

182. 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, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl): Abstract LBA 4011.

183. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer with FOLFOX

with or without cetuximab. The OPUS Experience. *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl): Abstract 4000.

184. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer, treated with irinotecan and escalating doses of cetuximab: The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl): Abstract 4001.

185. Van Cutsem E, Lang I, Dhaens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl): Abstract 2

186. Lièvre A, Bachet JB, 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.

187. 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.

188. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4217-4219.

189. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., 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.

190. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 20:

Abstract 7.

191. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;357:2040-2047.
192. 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.
193. Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin/bevacizumab +/- panitumumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer from a randomized, controlled trial (PACCE). 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 273.
194. Package Insert. Cetuximab (Erbix[®]), Branchburg, NJ, Imclone Systems, Inc. 2004.
195. Package Insert. Panitumumab (Vectibix[™]), Thousand Oaks, CA, Amgen, September 2006.
196. 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.
197. 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.
198. 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: a pooled analysis of five clinical trials. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4134.
199. van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the firstline treatment

- of patients with metastatic colorectal cancer: the CRYSTAL trial. 2007; *J Clin Oncol.* 2007;25: No.18S(June 20 suppl). Abstract 4000.
200. Hecht J, Mitchell E, Baranda J, et al. Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing low (1-9%) or negative (<1%) levels of epidermal growth receptor (EGFr). *J Clin Oncol.* 2006;24: No. 18S (June 1 suppl). Abstract 3506.
201. Goldberg RM, Kohne GH, Seymour MT, et al. A pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials of 6,286 patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25: No. 18S (June 20 suppl). Abstract 4011.
202. 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.
203. 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.
204. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:418-423.
205. 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.
206. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.*

2004;22:3395-3407.

207. 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.

208. Jeffery M, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD002200.

209. Desch CE, Benson AB, 3rd, 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.

210. 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.

211. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol*. 2006;15:1-12.

212. 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.

213. 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.

214. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999;26:556-560.

215. 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; quiz 185-166.

216. 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.

217. Libutti SK, Alexander HR, Jr., Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:779-786.

218. Martin EW, Jr., 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.

219. Moffat FL, Jr., Pinsky CM, Hammershaimb L, et al. Clinical utility of external immunoscintigraphy with the IMMU-4 technetium-99m Fab' antibody fragment in patients undergoing surgery for carcinoma of the colon and rectum: results of a pivotal, phase III trial. The Immunomedics Study Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:2295-2305.

NCCN Asia liaison:

EMD Scientific Communication Group



Scientific
Communication

Bring great knowledge to LIFE

Beijing:

Rm 1602, 16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,
Beijing 100125, China
Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hong Kong:

Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT,
Hong Kong
Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai Office:

Room 2901~2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai
Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:

B2F.-10, No.225, Sec. 1, Dunhua S. Rd., Da-an District,
Taipei City 106, Taiwan.
Tel: 886-2-27719665 Fax: 886-2-27715462

北京:

北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16楼1602室
电话: 86-10-65389428/29/38
传真: 86-10-65389047
邮编: 100125

香港:

香港新界葵兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室
电话: 852-36901213
传真: 852-36901219

上海:

上海市黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室
电话: 86-21-63279901/02/03/05/06
传真: 86-21-63279968
邮编: 200003

台北:

台北市大安区敦化南路1段225号B2F.-10
电话: 886-2-27719665
传真: 886-2-27715462

Supported by unrestricted educational fund of Pfizer.
This version for distribution in China only.