

中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分

中国抗癌协会 中国抗癌协会大肠癌专业委员会



扫码阅读电子版

一、流行病学

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡率均呈上升趋势, 据 2020 年全球癌症统计数据^[1-2], 我国 CRC 新发病例为 55.5 万, 居恶性肿瘤第三位。男性和女性发病人数分别为 31.9 万和 23.6 万, 发病率为 23.9/10 万, 男性高于女性。死亡率为 12.0/10 万, 居第五位。CRC 死亡病例数男性和女性分别为 16.5 万和 12.1 万, 死亡率分别为 14.8/10 万和 9.4/10 万。国家癌症中心最新统计数据显示^[3-5], 我国 CRC 新发人数占有新发恶性肿瘤的 9.9%。不同地域发病率不同, 城市发病率为 33.5/10 万, 农村 21.4/10 万, 城市远高于农村。另外, 在东、中、西三大地区, 发病率有明显差异, 东部 24.8/10 万明显高于中部地区 19.1/10 万和西部地区 19.8/10 万。CRC 死亡人数在不同地域也有差异, 城市为 16.1/10 万, 明显高于农村的 10.5/10 万, 东部地区死亡率 15.7/10 万明显高于中部地区 12.5/10 万和西部地区 12.2/10 万。

结肠癌 (colon cancer, CC) 在 41~65 岁人群发病率高, 近 20 年, 尤其是在大城市中, 该人群发病率明显上升, 且有 CC 多于直肠癌的趋势^[6]。

二、预防与筛查

(一) 预防措施

CC 的确切病因不清, 可能与饮食、环境、遗传、精神等因素相关。研究表明: 保持健康生活方式^[7], 针对不同性别、年龄和不同遗传因素的人群进行健康体检、肿瘤筛查, 处理癌前病变可有效降低 CRC 的发病率和死亡率。

1. 推荐的一级预防措施

(1) 保持健康的饮食习惯, 合理和平衡膳食, 减少红肉类及腌制品摄入, 注重植物性饮食, 增加粗粮、蔬菜、水果摄入, 据排便状况调整饮食, 限制酒精饮料。

(2) 保持健康的生活方式, 积极锻炼, 保持健康体重; 养成良好作息时间; 戒烟。

(3) 减少环境致癌因素接触, 如化学、物理、生物等致癌因素。

(4) 注重自体健康管理, 了解遗传、免疫、内分泌因素的促癌作用。

(5) 保持健康乐观心态与良好的社会精神状态。

2. 推荐的二级预防措施

早期发现癌前病变、早期诊断、早期治疗, 减少 CRC

发病率、提升治愈率。

(1) 癌前病变

传统的腺瘤 (管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤)、锯齿状腺瘤 (传统锯齿状腺瘤、无蒂锯齿状病变、无蒂锯齿状病变伴异型增生等)、遗传性综合征 (息肉病以及非息肉病)、炎性肠病相关的异型增生 (上皮内瘤变)、畸变隐窝灶, 尤其伴异型增生者, 皆视为癌前病变。

治疗原则: 切除腺瘤并随访可明显降低 CC 的发生。对直径 ≤ 5 mm 病灶的癌变率及预后无明确证据。对 ≤ 5 mm 的隆起型和表浅隆起型腺瘤可能不需积极治疗。而浅表凹陷型病变 ≤ 5 mm 时仍有一定癌变率和黏膜下浸润率, 应予切除。大多数结肠腺瘤是良性肿瘤, 可经内镜下切除治愈。

(2) 癌前病变的内镜分型 (发育形态分型)

1) 隆起型: 病变明显隆起于肠腔, 基底部直径明显小于病变的最大直径 (有蒂或亚蒂); 或病变呈半球形, 基底部直径明显大于病变头部。分 3 个亚型:

(A) I p 型, 即有蒂型, 病变基底部有明显的蒂与肠壁相连;

(B) I sp 型, 即亚蒂型, 病变基底部有亚蒂与肠壁相连;

(C) I s 型, 病变明显隆起于黏膜面, 但基底无明显蒂结构, 基底部直径明显小于或大于病变头端最大径。

2) 平坦型: 病变高度低平或平坦隆起型统称平坦型, 分 5 个亚型:

(A) II a 型, 病变直径 < 10 mm, 平坦型病变或与周围黏膜相比略高;

(B) II b 型, 病变与周围黏膜几乎无高低差者;

(C) II a+dep 型, 即在 II a 型病变上有浅凹陷者;

(D) LST-NG, 非颗粒型侧向发育型腺瘤, 可分为平坦型 (II a 型) 及假凹陷型 (II a+II c 型, II c+II a 型);

(E) LST-G, 颗粒型侧向发育型腺瘤, 可分为颗粒均一型 (II a 型) 及结节混合型 (II a 型, Is+II a 型, II a+Is 型)。

3) 浅表凹陷型: 病变与周围黏膜相比明显凹陷, 分为 4 个亚型:

(A) II c 型: 病变略凹陷于周围正常黏膜;

(B) II c+II a 型: 凹陷病变中有隆起区域;

(C) II a+II c 型: 隆起型病变中有凹陷区域, 但隆起相对平坦;

(D) Is+II c 型: 隆起型病变中有凹陷区域, 但隆起相对较高, 该型病变都是黏膜下层高度浸润者, 目前不属于内镜下治疗的适应证^[8]。

(3) 治疗方法

1) 5 mm 以下的结肠病变可用热活检钳咬除术;

2) 隆起型病变 I p 型、I sp 型以及 I s 型病变使用圈套器息肉电切切除;

3) 可一次性完全切除的 II a 型、II c 型, 以及部分 I s 型病变使用内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 治疗;

4) 最大径超 20 mm 须在内镜下一次性切除的病变、抬举征假阴性的腺瘤、>10 mm 的 EMR 残留或复发再次行 EMR 治疗困难, 反复活检不能证实为癌的结肠病变推荐内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 治疗;

5) 侧向发育型肿瘤应以亚型为基础选择内镜治疗: 假凹陷型 LST-NG 及结节混合型 LST-G 容易出现黏膜下浸润, 应行 ESD 整块切除; 而平坦型 LST-NG 及颗粒均一型 LST-G 可据病变大小选择分片 EMR 或 ESD 切除。

(二) 筛查

1. 自然人群的 CC 筛查

(1) 一般人群

建议 50~74 岁^[9-10] 人群接受 CC 的筛查。推荐每 5~10 年进行 1 次结肠镜检查, 如筛查对象拒绝结肠镜检查, 推荐进行高危因素问卷调查和免疫法粪便隐血试验 (fecal immunochemical test, FIT) 检测, 任一项阳性者需进一步行结肠镜检查。如无法行肠镜检查, 可考虑多靶点粪便 FIT-DNA 检测。对 74 岁以上人群是否继续筛查尚存争议^[11-12]。

(2) 高危人群

高危人群指有结直肠腺瘤病史、结直肠癌家族史和炎性肠病等的人群。对于高危人群, 如筛查对象有 2 个以上亲属确诊结直肠癌或进展期腺瘤 (直径 ≥ 1 cm, 或伴绒毛状结构, 或伴高级别上皮内瘤变), 建议从 40 岁开始或比家族中最早确诊结直肠癌的年龄提前 10 年开始, 每 5 年进行 1 次结肠镜检查。对腺瘤性息肉综合征或致病突变基因携带者, 建议每年行结肠镜检查。对于 Lynch 综合征家系中携带致病突变者, 建议 20~25 岁开始结肠镜检查, 每 2 年 1 次, 直到 40 岁, 然后每年 1 次结肠镜检查。

(3) 筛查方法

1) 问卷法; 2) FIT; 3) 多靶点粪便 FIT-DNA 检测; 4) 全结肠镜。

2. 遗传性 CC 筛查

约有 1/3 的 CRC 患者具有一定遗传背景, 其中 5%~6% 可确诊为由明确可遗传胚系基因突变导致的遗传性 CRC。遗传性 CC 根据有无息肉, 大致为以下两类: 非息肉病性 CC, 包括林奇 (Lynch) 综合征、家族性 CC X 型; 以息肉病为主要特征, 包括家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP)、MUTYH 相关性息肉病、黑斑息肉综合征和幼年性息肉综合征等。

(1) Lynch 综合征的临床筛查和基因诊断

Lynch 综合征占有 CRC 患者中的 2%~4%, 是最常见

的遗传性 CRC 综合征^[13], 常染色体显性遗传, 可引起结肠及其他部位 (如子宫内膜、卵巢、胃等) 肿瘤。目前已明确的 Lynch 综合征相关致病基因包括错配修复基因家族中的 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 基因以及 EPCAM 基因。

1) 临床筛查: 常用筛查标准包括阿姆斯特丹 (Amsterdam) 诊断标准 I、II 等。对中国家庭规模小型化现状, 全国遗传性大肠癌协作组于 2003 年提出中国人 Lynch 综合征家系标准, 家系中至少有 2 例组织病理学明确诊断的 CRC 患者, 其中至少 2 例为一级亲属关系, 并符合以下任一条件:

(A) 家系中至少 1 例为多发性 CRC 患者 (包括腺瘤);

(B) 家系中至少 1 例 CRC 初诊年龄 < 50 岁;

(C) 家系中至少一人患 Lynch 综合征相关肠外恶性肿瘤 (包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管癌、肾盂癌、卵巢癌和肝胆系统癌)^[14]。

2) 分子筛查: 通过对 Lynch 综合征肿瘤组织某些特殊的分子病理特征进行错配修复基因突变的分子筛查^[15], 即免疫组化检测错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白是否缺失和 PCR 检测微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI)。推荐临床筛查与分子筛查, 免疫组化提示错配修复缺陷 (deficiency mismatch repair, dMMR) 或微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 高度怀疑 Lynch 综合征, 进行胚系基因突变的检测。如检测到 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 或 EPCAM 中任一基因的胚系致病突变, 可确诊为 Lynch 综合征。

(2) FAP

FAP 是一种以结直肠多发息肉为主要临床表现的常染色体显性遗传性肿瘤综合征。FAP 最主要的致病基因是 APC 基因, 经典型 FAP 患者 (息肉数超过 100 枚) 还可能同时发生胃息肉、十二指肠息肉以及先天性视网膜色素上皮细胞肥大、硬性纤维瘤、骨瘤等消化道外症状。衰减型 FAP^[16] 临床表型较轻 (息肉数 10~99 枚)。基因检测可明确致病基因和突变位点。若未发现 APC 基因胚系致病突变, 应进一步做 MUTYH 基因胚系突变检测。对经典型 FAP, 经常规基因检测仍未发现 APC 或 MUTYH 胚系致病突变^[17], 则行高通量多基因或全外显子测序以明确致病基因。

三、诊断

(一) 临床表现

早期 CC 可无明显症状, 病情发展到一定程度可出现下列症状:

(1) 排便习惯改变; (2) 大便性状改变; (3) 腹痛或腹部不适、痉挛性腹痛; (4) 腹部肿块; (5) 肠梗阻相关症状; (6) 全身症状: 如贫血、消瘦、乏力、低热等。

(二) 疾病史和家族史

CC 发病可能与结肠息肉、结肠腺瘤、克罗恩病、溃疡性结肠炎、血吸虫病等相关, 应详细询问相关疾病史及家

族史。

(三) 体格检查

一般状况评价、全身浅表淋巴结特别是腹股沟及锁骨上淋巴结的情况。腹部视诊和触诊，检查有无肠型、肠蠕动波，腹部是否可触及肿块；腹部叩诊及听诊有无移动性浊音及肠鸣音异常。直肠指检了解直肠及盆底情况。

(四) 实验室检查

(1) 血常规；(2) 尿常规；(3) 粪便常规；(4) 粪便隐血试验；(5) 生化系列；(6) 肿瘤标志物：CC 患者在诊断时、治疗前、评价疗效时、随访时可检测外周血 CEA、CA19-9；疑有肝转移患者检测 AFP；疑有腹膜、卵巢转移患者检测 CA125。

(五) 全结肠镜检查

疑似 CC 患者均推荐全结肠镜检查。检查报告必须包括：进镜深度、肿物大小、距肛缘位置、形态、局部浸润范围，对可疑病变必须行病理活检。结肠肠管在检查时可能出现皱缩，内镜所见肿物远侧与肛缘距离可能存在误差，建议结合 CT 或 MRI 明确病灶部位。对病灶较小，术中可能定位困难者，术前可经内镜下注射纳米碳、亚甲蓝等染色剂行病灶定位。有条件的，可行术中肠镜协助定位。

(六) 影像学检查

1. CT

推荐胸部/腹部/盆腔增强 CT 检查，评估肿瘤分期、疗效，以及随访，内容包括：

(1) 原发肿瘤的位置、侵犯范围及浸润深度；(2) 是否伴区域或远处淋巴结转移；(3) 是否伴远处器官转移；(4) 随访中筛查吻合口复发灶及远处转移灶；(5) 判断治疗的疗效；(6) 是否疑有肠梗阻、肠套叠、肠穿孔等并发症或其他可能影响治疗决策的伴随疾病。

2. MRI

对临床、超声或 CT 不能确诊的肝转移瘤或肝转移瘤数目影响治疗决策时，推荐 MRI 增强检查，有条件医院可行肝脏特异性对比剂增强扫描。

3. 超声检查

可用于 CC 肝转移初筛。术中超声用于肝转移灶评估和为射频消融做准备。

4. 尿路排泄造影检查

不推荐作为常规检查，仅适于肿瘤较大可能侵及泌尿系统患者。

5. PET-CT

不推荐作为常规检查，对常规影像学无法确诊者可使用；对病情复杂、常规检查不能确诊、分期或可疑复发时可作为辅助检查。对 IV 期患者，治疗目标为无疾病状态 (no evidence of disease, NED) 时，均需 PET-CT 评估。

(七) 开腹或腹腔镜探查术

以下情况，建议行开腹或腹腔镜探查术明确诊断以及治疗：

(1) 经过各种诊断手段尚不能明确诊断且高度怀疑结肠肿瘤；(2) 出现肠梗阻，进行保守治疗无效；(3) 可疑出现肠穿孔；(4) 保守治疗无效的下消化道大出血。

(八) 病理学诊断

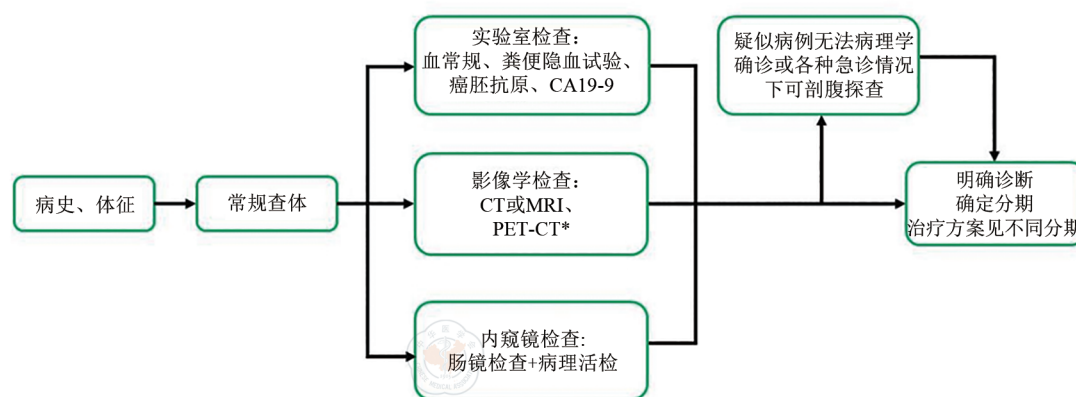
病理检查是诊断 CC 的金标准，力争在治疗前获得病理诊断。活检诊断为浸润性癌的应进行规范性 CC 治疗。活检诊断为高级别上皮内瘤变或黏膜内癌的病例，临床医师应当了解，受活检取材深度限制，活检病理可能不能明确有无黏膜下层或更深层的浸润。建议病理标本完善 MMR 蛋白表达或 MSI 检测以明确微卫星状态，转移性结直肠癌的病理检测需明确 RAS 和 BRAF 基因状态。术前行新辅助治疗的根治术标本需做肿瘤退缩分级 (TRG) 描述。

CC 总体诊断流程：见图 1。

四、治疗

(一) MDT to HIM 原则

CC 的治疗模式是以手术为主的整合治疗。多学科整合诊治团队 (MDT to HIM) 诊疗模式可有效提升肿瘤诊疗水平，有条件的单位，CC 患者应纳入整合诊疗模式^[18-19]。即由结直肠外科/胃肠外科、肝脏外科、肿瘤内科、放疗科、放射科和超声影像科及其他相关专业有一定资质的医生组



注：*PET-CT 不常规推荐

图1 CC 的诊断流程

成团队, 定时、定点对患者的一般状况、疾病诊断、分期、发展及预后做出全面评估, 并根据当前国内外治疗规范和指南, 制订并实施最适合、最优的整合诊治方案。

(二) 非转移性 CC 的治疗

1. 内镜治疗

(1) 治疗原则: 内镜治疗应以整块切除早期 CC 病变^[20]。内镜治疗前应用超声内镜、CT 及 MRI 等进行临床分期, 排除浸润达到/超过肌层、区域淋巴结转移或远处转移的患者。应用 pit pattern 分型、Sano 分型和 NICE 分型、黏膜下注射是否有抬举征及超声内镜检查综合确定结肠病变浸润深度以指导治疗方案选择。

(2) 适应证: Tis 以及 T1 (黏膜下浸润深度 $<1\ 000\ \mu\text{m}$) 的早期 CC。

(3) 方法: ESD 是最适合整块切除的方法, 特别是对较大病变^[21]。分片 EMR 可使浸润深度的病理诊断和切除边界的确定变得困难。尽量减少切除肿瘤碎块的数目, 且疑癌区域 (可在治疗前通过放大内镜观察) 不应被分片切除。

(4) 对内镜下切除标本, 要行规范化的病理分析^[22]。有以下情况需追加外科手术: 1) 基底切缘阳性; 2) 组织学分化差的癌 (低分化腺癌、未分化癌、印戒细胞癌、黏液腺癌等); 3) 黏膜下浸润深度 $\geq 1\ 000\ \mu\text{m}$; 4) 血管, 淋巴管侵犯阳性; 5) 肿瘤出芽 G2/G3。

2. 外科治疗

(1) 手术治疗原则

遵循肿瘤功能外科和损伤效益比及无菌、无瘤三个原则^[23]。根治手术推荐遵循全结肠系膜切除 (complete mesocolic excision, CME) 原则, 切除病灶部位及所属区域淋巴结, 达到根治和器官功能保护兼顾。手术团队应具备丰富腹腔镜外科经验或在结肠专科医生指导下实施手术。如需扩大手术范围, 应有泌尿外科、肝脏外科和妇科等手术团队配合。

(2) 手术技术平台的选择

应基于实施手术医疗单位的实际情况选择手术技术平台。开腹手术是基本选择, 也是 CC 外科治疗的基石。腹腔镜手术对大部分患者是一种安全且微创的选择, 开展单位应具备 2D 高清、3D 腹腔镜等设备。“机器人”手术是腹腔镜手术的进阶选择, 目前局限于有达芬奇的区域医疗中心。

(3) 手术方式

首选手术切除范围是相应结肠肠段的切除加区域淋巴结清扫。后者必须包括肠旁、中间和系膜根部淋巴结。建议标识系膜根部淋巴结并送病理学检查; 如怀疑清扫范围以外的淋巴结、结节有转移, 推荐完整切除, 无法完整切除者视为姑息切除。

1) 右半结肠癌根治术: 适用于盲肠、升结肠、结肠肝曲的癌肿。对盲肠和升结肠癌, 切除范围包括右半横结肠、升结肠、盲肠、以及长 15~20 cm 的回肠末端, 行回肠与横结肠吻合。对结肠肝曲癌肿, 除上述范围外, 视情况清扫

胃网膜右动脉组的淋巴结。

2) 横结肠癌根治术: 适用于横结肠癌。切除包括肝曲或脾曲的整个横结肠以及胃结肠韧带的淋巴结, 行升结肠和降结肠吻合。

3) 左半结肠癌根治术: 适用于结肠脾曲和降结肠癌。切除包括横结肠左半、降结肠、并根据降结肠癌灶位置高低切除部分或全部乙状结肠, 作结肠间或结肠与直肠吻合。

4) 乙状结肠癌根治术: 根据乙状结肠的长短和癌肿所在部位, 分别采用切除整个乙状结肠和全部降结肠, 或切除整个乙状结肠、部分降结肠和部分直肠, 作结肠直肠吻合。

5) 全结肠切除术: 适用于部分结肠多原发癌及部分遗传性 CC。切除范围包括右半结肠, 横结肠, 左半结肠及乙状结肠并行回肠-直肠吻合术。

6) 遗传性 CC:

(A) 家族性腺瘤性息肉病如已发生癌变, 根据癌变部位, 行全结肠切除加回肠储袋肛管吻合术、全结肠切除加回肠-直肠端端吻合术或全结肠切除加回肠造口术、保留直肠壶腹的全结肠及部分直肠切除术。未发生癌变者可根据病情选择全结肠切除或肠段切除。直肠腺瘤 < 20 枚者, 可保留部分直肠; 直肠腺瘤 ≥ 20 枚者, 建议行全结肠切除。

(B) Lynch 综合征应在与患者充分沟通基础上, 选择全结肠切除或肠段切除结合肠镜随访。

7) 经自然腔道取标本手术 (natural orifice specimen extraction surgery, NOSES): 使用腹腔镜、“机器人”或软质内镜等设备平台完成腹腔盆腔内各种常规手术操作 (切除与重建), 经人体自然腔道 (直肠、阴道或口腔) 取标本的腹壁无辅助切口手术。术后腹壁无取标本切口, 仅存留几处微小戳卡疤痕, 表现出极佳的微创效果。手术团队要具备丰富的腹腔镜手术经验, 并能熟练完成全腔镜下消化道重建。NOSES 是一种高选择性手术, 适应证要求严格, 仅限于 T2、T3 期, 病灶小, 有希望经自然腔道取标本的患者^[24]。不能用于局部晚期肿瘤; 不适用于肿瘤引起的急性肠梗阻和肠穿孔。

8) 结肠癌扩大根治术——联合脏器和多脏器切除: 联合脏器切除指因肿瘤侵犯 (炎性或癌性) 周围脏器, 整块切除两个以上相邻脏器的切除术。CC 侵犯临近脏器 (如侵犯十二指肠, 行右半结肠联合胰十二指肠切除), 且无远处转移者。根据肿瘤累及范围, 通过切除临近脏器实现阴性切缘。多脏器切除指因肿瘤转移至远隔脏器, 因根治需求, 行两个以上脏器的切除术 (如 CC 同时出现肝转移、局限腹膜转移等), 通过多部位同期手术实现 R0 切除的目的。此类手术难度大, 需相应专科手术团队配合, 推荐在区域医疗中心实施手术。

9) 急诊手术: 对于梗阻、穿孔、大出血 CC 病例, 可行急诊手术, 原则以挽救生命为主, 各种检查可不完善。对已引起梗阻的可切除 CC, 推荐行一期切除吻合, 或一期

肿瘤切除近端造口远端闭合,或造口术后二期切除,或结肠自膨式金属支架 (SEMS) 置入术^[25]后限期切除。如肿瘤局部晚期不能切除,建议给予包括手术在内的姑息性治疗,如近端造口术 (盲肠、横结肠、回肠等)、短路手术 (回肠横结肠、回肠乙状结肠等)、支架置入术等。

(4) 术中用药

术中根据无菌、无瘤原则合理使用抗菌药物及抗肿瘤药物。根据中国《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)》,如手术超过 3 小时,或失血超过 1 500 毫升,术中可给予第二剂抗菌药物。对有高危复发风险的 CC,特别是肿瘤侵及浆膜、有淋巴结转移、腹腔冲洗液细胞学检查游离癌细胞阳性或可疑阳性者、术中瘤体被过度挤压或瘤体破裂者可考虑腹腔化疗。术中将化疗药物注入腹腔直接作用于腹腔内种植和脱落的癌细胞,维持腹腔内较高的有效药物浓度,是治疗和预防腹腔种植转移的手段之一。

(5) 标本质量控制与病理分期

手术切除标本及其质量和病理分期对指导术后治疗及预后评估至关重要,应由手术医生配合病理医生确保病理评估报告内容的准确性、标本固定及保存、取材范围、诊断规范等,病理分期推荐采用 AJCC TNM 分期 (第八版)。见表 1。

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,黏膜内癌 (累及固有层或黏膜肌层)

表 1 AJCC 第八版结直肠癌分期系统对应表

T	N	M	分期
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-3	N2a	M0	IIIB
T1-2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-2	M0	IIIC
任何 T	任何 N	M1a	IVA
任何 T	任何 N	M1b	IVB
任何 T	任何 N	M1c	IVC

T1: 肿瘤浸润黏膜下层

T2: 肿瘤浸润固有肌层

T3: 肿瘤浸透固有肌层至肠周组织

T4a: 肿瘤侵透脏层腹膜 (包括肿瘤导致的肠穿孔,肿瘤炎症区域侵及浆膜)

T4b: 肿瘤直接侵犯或粘连其他器官或结构

注: T4 包括肿瘤穿透浆膜并侵犯另段肠管,或无浆膜覆盖处直接侵犯邻近器官或结构 (如降结肠后壁侵犯肾脏、直肠下段侵犯前列腺等);肉眼与其他组织结构粘连者 T 分期取决于镜下浸润最深处。

区域淋巴结 (N)

Nx: 淋巴结转移无法评估

N0: 无区域淋巴结转移

N1a: 1 个区域淋巴结转移

N1b: 2~3 个区域淋巴结转移

N1c: 肿瘤沉积于浆膜下、肠系膜或非腹膜被覆的结肠或直肠周组织,不伴区域淋巴结转移

pN2a: 4~6 个区域淋巴结转移

pN2b: 7 个或以上区域淋巴结转移

远处转移 (M)

Mx: 远处转移无法评估

M1: 有远处转移

M1a: 一个器官或部位转移,无腹膜转移

M1b: 两个或以上器官或部位的转移,无腹膜转移

M1c: 腹膜表面转移,伴或不伴其他器官部位转移

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

3. 内科治疗

(1) T4b 期 CC 的术前治疗

T4b 期是 CC 复发的高危因素,建议 MDT to HIM 讨论决定治疗方案。首先评估是否可以局部切除。可以切除,建议直接手术或选择新辅助治疗再行手术切除,术后无论有无区域性淋巴结转移,均推荐辅助化疗。如判断为潜在可切除,建议使用化疗或化疗联合靶向治疗进行转化治疗^[26],是否增加局部放疗由 MDT to HIM 讨论决定^[27]。如判断为根本无法切除,建议姑息治疗以及最佳支持治疗或进入临床试验。

(2) CC 辅助治疗

CC 辅助化疗要求患者体力状况评分及主要脏器功能良好,无化疗禁忌的基础疾患或其他并存疾病,一般在术后 3~4 周开始,不迟于术后 8 周^[28]。总疗程一般为 3~6 个月^[29-30]。

1) I 期 CC,不推荐术后辅助化疗,建议观察和随访。

2) II 期 CC,根据有无临床高危因素及微卫星状态,制定方案。高危因素包括^[31-32]: T4、组织学分化差 (3/4 级,不包括 MSI-H 者)、血管淋巴管侵犯、神经侵犯、术

前肠梗阻或肿瘤部分穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、检出淋巴结不足 12 枚。

(A) 无高危因素, 如微卫星状态是 MSI-H 或 dMMR, 不推荐术后辅助化疗^[33-36], 建议观察和随访; 如微卫星状态是 MSS 或 pMMR, 推荐单药 5-FU/LV 持续静脉输注或口服卡培他滨化疗。

(B) 有高危因素, 推荐 CapeOx 或 FOLFOX 方案化疗。不能耐受双药化疗的 MSS 或 pMMR 者可行单药 5-FU/LV 持续静脉输注或口服卡培他滨化疗^[37]。

3) III 期 CC

术后推荐含奥沙利铂的双药联合化疗, 不耐受奥沙利铂者, 推荐单药 5-FU/LV 持续静脉输注或口服卡培他滨化疗^[38-39]。基于 IDEA 研究结果, 低危 III 期 (T1~3N1) 可予 CapeOx 方案辅助化疗 3 个月^[40]。

不推荐在辅助化疗中使用以下药物: 伊立替康、替吉奥、曲氟尿苷替匹嘧啶 (TAS-102)、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼和所有的免疫检查点抑制剂, 但临床试验除外^[41-44]。

非转移性 CC 总体处理流程: 见图 2。

(三) CC 肝转移的治疗

1. 可切除的 CC 肝转移

(1) 治疗原则及策略

手术完全切除原发灶和肝转移灶, 仍是目前治愈 CC 肝

转移的最佳方法。手术适应证: CC 原发灶能够或已经根治性切除, 肝转移灶可 R0 切除且保留足够的功能性肝组织, 没有不可切除或毁损的肝外转移灶或仅为肺部结节性病灶。手术禁忌证: 原发灶不能取得根治性切除, 出现不能切除的肝外转移, 预计术后残余肝脏容积不足以及患者全身状况不能耐受手术。除了手术切除外, 消融、放疗等手段也能彻底毁损肝转移灶。对手术切除难度较大的个别肝转移灶, 应积极联合多种治疗手段, 使更多患者有机会达到无疾病证据 NED 状态, 提高长期生存率。

(2) 内科治疗

1) 新辅助治疗目的是为了缩小术前肿瘤体积及减少体内微小转移的发生, 也可作为评价化疗方案敏感性的依据, 并指导术后化疗方案的选择。推荐对这类患者首先进行复发风险评分 (Clinical risk score, CRS)^[45-46], 见表 2。

具体策略如下:

(A) CC 确诊时合并初始可根治性切除的肝转移: 在原发灶无出血、梗阻或穿孔等症状或原发灶症状解除情况下, CRS 评分高, 推荐术前新辅助化疗^[47]。

(B) 结肠癌根治术后发生可根治性切除的肝转移: 原发灶切除术后未接受过化疗, 或化疗 12 个月前已完成且 CRS 评分高, 推荐术前新辅助化疗; 肝转移发现前 12 个月内接受过化疗, 新辅助化疗的作用有限, 可直接切除肝转移灶。

(C) 新辅助化疗的疗程一般为 2~3 个月, 首选奥沙利

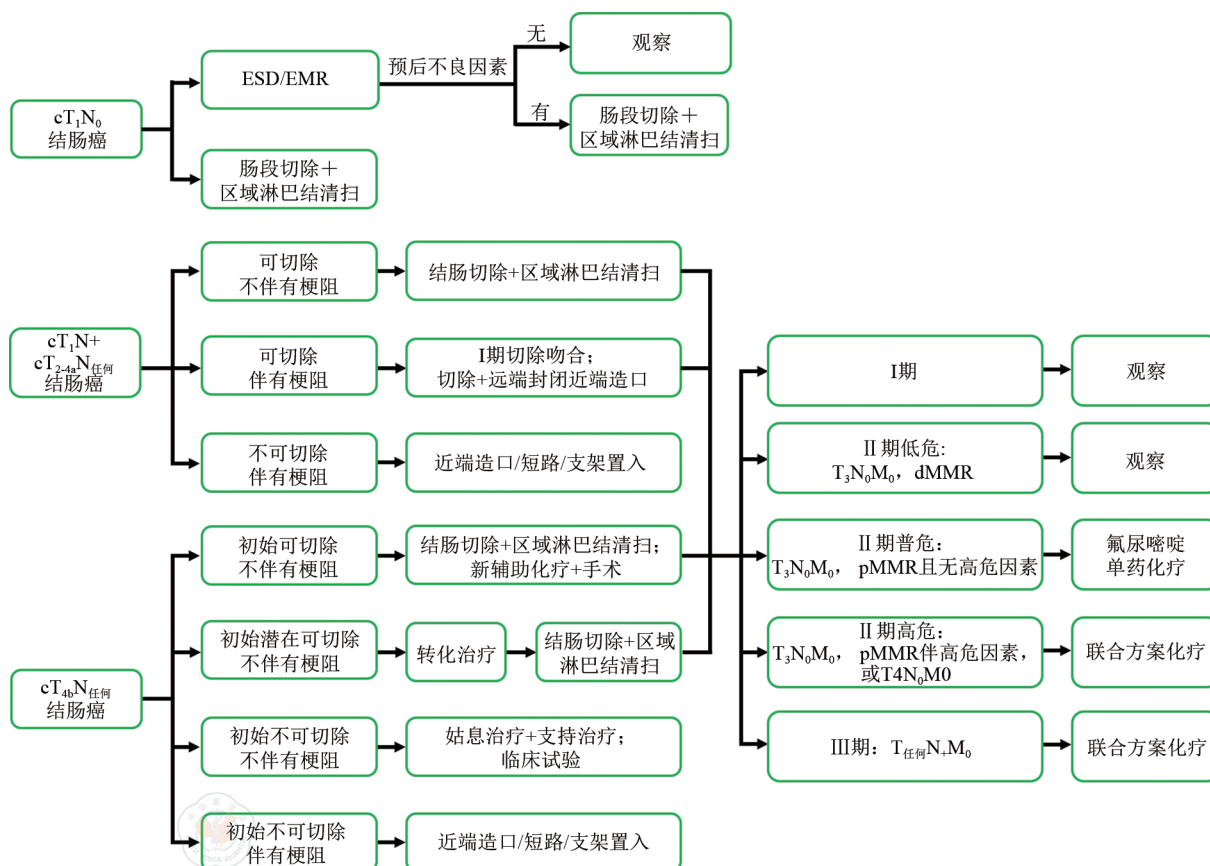


图 2 非转移性 CC 的处理流程

表2 复发风险评分(CRS)

描述	评分
原发肿瘤淋巴结阳性	1分
同时性转移或异时性转移距离原发灶手术时间<12个月	1分
肝转移肿瘤数目>1个	1分
术前CEA水平>200 ng/ml	1分
转移肿瘤最大直径>5 cm	1分

注：0~2分为CRS评分低，3~5分为评分高。评分高意味着复发风险高^[45-46]

铂为基础的方案（FOLFOX/CapeOx），不耐受奥沙利铂者也可选择伊立替康为基础的方案（FOLFIRI），一般不推荐联合使用靶向药物，术前、术后化疗总时长为6个月^[48]。

2) 辅助治疗

无论原发灶有无症状、CRS评分高或低，均应在结肠癌切除和转移灶局部治疗后行术后辅助化疗。肝转移灶清除后达到NED者，根据术前治疗情况及术后病理，推荐在MDT to HIM讨论下决定是否行术后辅助化疗^[49-51]。

常用辅助化疗方案有：氟尿嘧啶单药方案、奥沙利铂为基础的联合化疗方案。如术前已用含伊立替康方案，且有效，术后可继续沿用。

(3) 局部治疗

1) 手术治疗

可切除的同时性CC肝转移者的手术方式：CC原发灶与肝转移灶一期同步切除和二期分阶段切除。结肠癌根治术后发生肝转移者，如既往结肠原发灶为根治性切除且不伴有原发灶复发，肝转移灶能切除，并且肝切除量低于70%，应予手术切除肝转移灶。

肝转移灶手术切除应符合R0原则。

切缘至少>1 mm，切除术后至少保留3根肝静脉中的1根且残肝容积≥40%（同时性肝切除）或≥30%（异时性肝切除）。

如局限于左半或右半肝，病灶较大且无肝硬化者，可行规则的半肝切除。

采用术中超声，有助于发现术前影像学检查未能诊断的转移病灶。

预计手术切除后剩余肝脏体积不足30%的肝转移，门静脉选择性栓塞（portal vein embolization, PVE）或结扎（portal vein ligation, PVL）可使术后预期剩余肝脏代偿性增大，增加手术切除可能。联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术（ALPPS）可使残留肝脏的体积在短时间内增大，建议在严格选择的患者中由经验丰富的肝脏外科医师实施手术。

2) 病灶毁损治疗

除手术切除肝转移灶外，射频消融、微波消融、立体定向放疗等也能彻底毁损肝转移灶，所以对手术切除难度

较大的个别肝转移灶，应积极联合此类治疗手段，以使更多患者有机会达到NED，改善长期生存。

射频消融（radiofrequency ablation, RFA）适用于最大直径<3 cm、消融边缘>5 mm的肝转移灶，且一次消融最多5枚。微波消融（microwave ablation, MWA），可用于直径>3 cm或临近较大血管的CC肝转移灶。立体定向放疗（stereotactic body radiation therapy, SBRT），适用于肝转移数目≤5个、最大转移灶直径<6 cm。

2. 潜在可切除的CC肝转移

(1) 治疗原则

潜在可切除：原发癌灶或肝转移灶在初始诊断时无法达到根治性切除，经积极治疗，可转化为适宜手术根治性切除的状态。经转化治疗后的肝转移切除患者，5年生存率与初始可切除肠癌的患者近似^[52]。

由于化疗可能增加肝转移切除术后并发症，转化治疗达到预期目标后尽快实施手术^[53-54]。根治性切除的患者，完成围术期总共半年的治疗，以降低复发风险^[55]。术后是否继续应用靶向药物，在MDT to HIM指导下决策。

治疗前原发灶如存在梗阻、穿孔或内科无法控制的出血，应优先处理原发灶，再考虑转化治疗。如经过6个月转化治疗后原发灶或肝转移无法达到根治性切除或NED目标时，建议改为低强度药物维持治疗。

(2) 化疗和/或靶向治疗

检测肿瘤组织KRAS、NRAS、BRAF基因及微卫星状态，以指导制定转化治疗方案。

1) 化疗方案

FOLFOX、CapeOx和FOLFIRI均可提高转化切除率^[56-57]，作为首选推荐，XELIRI方案由于转化治疗证据相对不足，不作为常规推荐。

FOLFOXIRI三药方案较双药具有更高的缓解率与转化率^[58]，目前被更多推荐用于体力状况与脏器功能良好的患者。

2) 分子靶向药物

RAS和BRAF野生型：左半结肠癌首选双药联合西妥昔单抗^[59]；右半结肠癌推荐FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗^[60]，但需谨慎选择适用人群与密切监测不良反应。不适合三药方案，推荐双药联合贝伐珠单抗，也可选择双药联合西妥昔单抗治疗^[61-62]。

RAS突变型：推荐双药化疗联合贝伐珠单抗^[63]。三药联合贝伐珠单抗方案具有更高的缓解率^[64-65]，但需要谨慎选择适用人群与密切监测不良反应。

BRAF V600E突变患者预后不佳，少量证据表明手术切除肝转移仍可能带来生存获益^[66]。FOLFOXIRI三药联合贝伐珠单抗仍可作为BRAF突变患者推荐方案。

3) 免疫检查点抑制剂治疗

由于MSI-H的CC肝转移发生率低，小样本研究显示手术切除可使患者获益^[67]，但尚缺乏免疫检查点抑制剂用于此类患者转化治疗的高级别证据。

(3) 评估

1) 潜在可切除的多学科评估

增强CT用于CC原发灶及远处转移的检查；增强MRI、超声造影用于肝脏病灶数量与部位的评估；三维CT与三维数字成像技术等有助于评估残肝体积。

2) 疗效评估

转化治疗建议6~8周行一次影像学评估。RECIST 1.1标准评估转化治疗疗效，TRG分级评估转化治疗的病理退缩程度。如联合贝伐珠单抗治疗，则最后一次治疗与手术间隔至少6周，术后6~8周再重新开始贝伐珠单抗治疗。

3. 不可切除的CC肝转移

(1) 外科治疗

原发灶处理：

1) 原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔时推荐全身治疗。但对合并有始终无法切除的肝或肺转移是否必须切除原发灶目前有争议^[68-71]。

2) CC原发灶有出血、梗阻症状或穿孔时，应先处理原发灶，继而全身治疗。治疗后每6~8周予以评估，决定下一步治疗方案。原发灶处理包括：原发灶切除、短路手术、单纯造口等，可肠道支架置入处理梗阻、用局部介入栓塞处理原发灶出血。

(2) 内科治疗

1) 姑息一线治疗

首选化疗联合靶向治疗，对有望较长时间肿瘤控制(PFS 4~6个月)的患者，推荐采用诱导化疗-维持治疗策略。

(A) 治疗前推荐常规检测肿瘤组织KRAS、NRAS、BRAF基因和微卫星状态。

(B) 对适合强烈治疗的患者：

(a) 化疗方案：根据患者年龄、体力状况、器官功能和肿瘤负荷选择双药或三药化疗。FOLFOX、CapeOx及FOLFIRI疗效相近，毒性反应存在差异^[72-73]。三药FOLFOXIRI的客观有效率、PFS优于双药化疗，但不良反应尤其骨髓毒抑制更明显^[74]，建议限于PS评分0~1分、年龄<70岁、器官功能佳、肿瘤负荷大的患者。如存在严重心脏基础疾病或药物心脏毒性，考虑雷替曲塞替代氟尿嘧啶类。

(b) 靶向药物：根据基因状态、原发灶部位选择最佳靶向治疗。RAS和BRAF双野生/MSS型，右半结肠癌优先推荐两药化疗联合贝伐珠单抗，左半结肠癌优先推荐FOLFOX/FOLFIRI联合西妥昔单抗^[75-76]；RAS突变、BRAF野生/MSS型或不能耐受三药化疗的BRAF突变/MSS，优先推荐FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI联合贝伐珠单抗；年轻、体力状况好、肿瘤负荷大或生长迅速或BRAF V600E突变患者可选择FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗^[64, 77]。

(c) 免疫治疗：不论RAS和BRAF基因状态，对于MSI-H/dMMR患者均优先推荐PD-1单抗（帕博利珠单抗）^[78]。不适合免疫治疗者，可参考姑息一线治疗。

(d) 维持治疗：适于接受一定时长（通常6~8个周期）

一线强烈化疗±靶向治疗（即诱导化疗）达到CR/PR/SD，经MDT to HIM评估不适合局部处理^[79]。目前主要支持一线含奥沙利铂双药或三药化疗后采用维持治疗策略，优先推荐卡培他滨或5-FU±贝伐珠单抗方案，如不愿继续接受化疗者可单用贝伐珠单抗^[80-82]。

(C) 不适合强烈治疗者

年龄≥70岁，体力状况或器官功能欠佳和肿瘤负荷小且生长缓慢如仅肺转移者，推荐卡培他滨或5-FU联合贝伐珠单抗^[83]，无法耐受卡培他滨手足综合征或不愿接受持续输注5-FU者，可考虑曲氟尿苷替匹嘧啶片联合贝伐珠单抗作为替代选择^[84]；也可以考虑减量30%~50%的两药联合方案；不适合贝伐珠单抗者，如近期发生血栓或大出血事件，可考虑单药卡培他滨或5-FU，如为RAS和BRAF野生/MSS型CC，单药西妥昔单抗或联合伊立替康^[85]。

2) 姑息二线治疗

(A) 适合强烈治疗的患者

(a) 化疗方案：含奥沙利铂和含伊立替康方案可互作为一、二线^[72]，mXELIRI方案在中国人群安全有效，较FOLFIRI不良反应更少^[86]。如一线使用三药化疗出现进展者，后续治疗参照三线治疗原则。一线维持治疗中出现进展者，建议优先导入原诱导化疗方案。雷替曲塞可考虑与铂类联用作为二线治疗^[79]。

(b) 靶向药物：如一线治疗未使用靶向药物，二线治疗应根据基因型加用靶向药物。RAS或BRAF突变型且一线使用贝伐珠单抗进展者，推荐贝伐珠单抗跨线治疗^[87-88]。RAS和BRAF野生型CC，一线西妥昔单抗进展，推荐二线选择贝伐珠单抗，不建议西妥昔单抗跨线治疗；一线贝伐珠单抗进展，推荐二线贝伐珠单抗跨线或换用西妥昔单抗^[89]。一线使用免疫检查点抑制剂的dMMR/MSI-H者，二线治疗推荐化疗联合靶向治疗^[90]。BRAF V600E突变者，二线治疗可选择西妥昔单抗+维罗非尼+伊立替康^[91]或达拉非尼+西妥昔单抗±曲美替尼^[92-93]。

(c) 免疫治疗：一线未使用免疫检查点抑制剂的dMMR/MSI-H者，推荐使用PD-1单抗单药或联合CTLA-4单抗作为二线治疗^[94-95]。少见的POLE或POLD基因致病突变者，也可能是免疫检测点抑制剂敏感人群^[96]。

(B) 不适合强烈治疗的患者

根据体力状况、基因型及既往一线治疗方案选择二线治疗或参加临床研究。PS评分>2分者，建议最佳支持治疗；PS评分0~2分，RAS和BRAF野生型既往未使用抗EGFR单抗者，推荐西妥昔单抗单药治疗，RAS或BRAF突变者，既往未使用靶向药物，可考虑卡培他滨或5-FU或曲氟尿苷替匹嘧啶片联合贝伐珠单抗。

3) 三线及后线治疗

(A) 非分子标志物指导的选择：推荐瑞戈非尼、呋喹替尼不耐受或三线治疗失败者可选择新型复合化疗药曲氟尿苷替匹嘧啶片单药联合或不联合贝伐珠单抗^[97-99]。

(B) 分子标志物指导下的后线治疗选择：

(a) 如 BRAF V600E 突变/MSS 型且既往未接受抗 BRAF 治疗者：西妥昔单抗+维罗非尼+伊立替康，或达拉非尼+西妥昔单抗±曲美替尼或参加临床研究；

(b) HER2 过表达者：曲妥珠单抗+拉帕替尼^[100]或曲妥珠单抗+帕妥珠单抗^[101]或参加临床研究；

(c) dMMR/MSI-H 者：推荐 PD-1 单抗治疗。如存在少见的 POLE 或 POLD 基因致病突变者，亦可能是免疫检测点抑制剂敏感人群^[96]。

(d) RAS 和 BRAF 野生型：既往未使用 EGFR 单抗者：考虑西妥昔单抗或联合伊立替康；既往使用过西妥昔单抗一线治疗达到客观有效 (CR/PR) 且 PFS 时间超过 6 个月

者，ctDNA 检测为 RAS/BRAF/EGFR 均野生型，可考虑西妥昔单抗联合伊立替康再挑战策略^[102]。

(e) NTRK 融合基因者：可考虑 NTRK 抑制剂^[103]。

4) 其他治疗

晚期患者在上述常规治疗不适用前提下，可选择局部治疗，如介入治疗、瘤体内注射、物理治疗或中医药治疗。

CC 肝转移整体处理流程：见图 3、4。

(四) CC 其他部位转移的治疗原则

1. 肺转移

目前推荐高分辨率胸部 CT 检查 CC 肺转移，推荐胸部增强 CT 检查纵隔及肺门淋巴结转移。对胸部 CT 检查无法

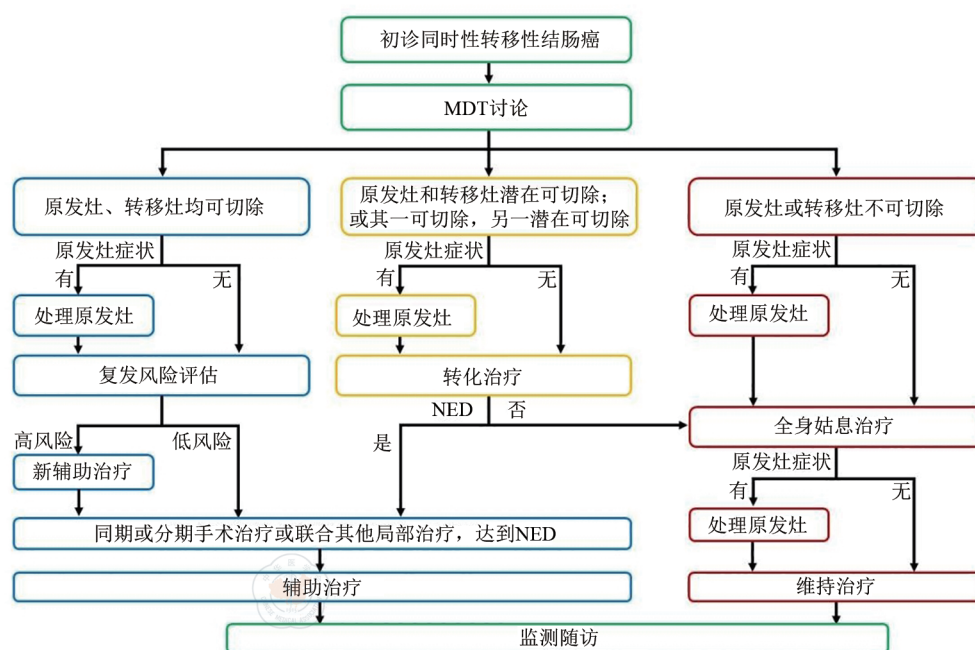


图3 同时性转移性CC处理流程

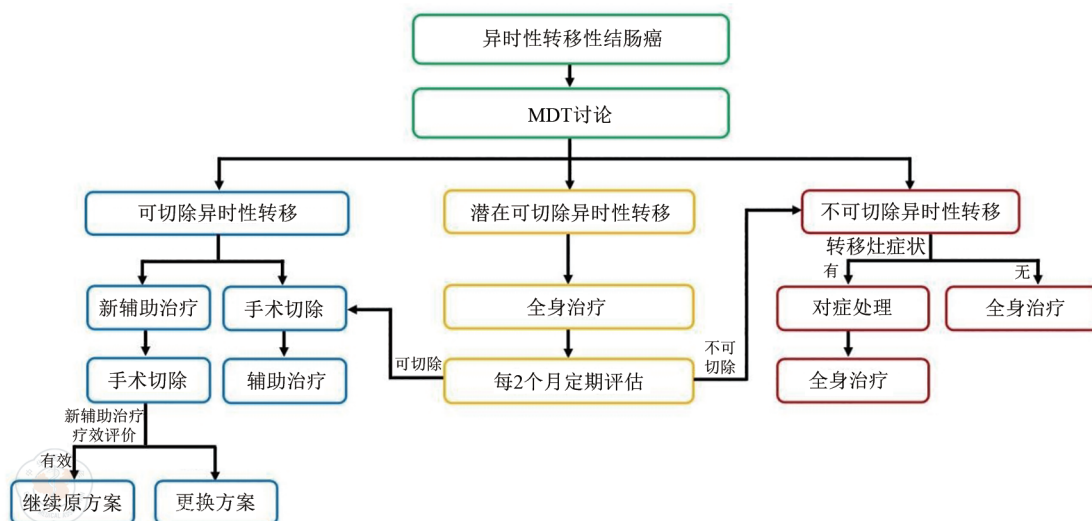


图4 异时性转移性CC处理流程

明确性质的肺结节 (IPN), 结合风险因素、随访情况及病理学检查等整合判断结节性质。

(1) 手术治疗原则

可切除性肺转移, 推荐 R0 切除。肺外有不可切除病灶时不建议行肺转移灶切除。肺转移灶切除后余肺必须能维持足够的肺功能。肺外可切除转移灶可同期或分期处理^[104]。

(2) 手术方式

常用方式为楔形切除, 其次为肺段切除、肺叶切除及全肺切除。术前检查未怀疑肺门或纵隔淋巴结转移的患者, 术中不常规清扫淋巴结; 若怀疑淋巴结转移, 术中则可考虑行淋巴结活检或清扫。

(3) 其他局部治疗手段

包括射频消融, 立体定向放疗等。

1) 射频消融: 对转移灶小 (最大径 < 3 cm)、远离大血管的肺转移灶, 射频消融表现出良好局部控制率 (约 90%)。

2) 立体定向放疗适应证如下:

(A) 肺转移灶数目 1~3 枚, 小转移灶 ≤ 5 枚; 最大径 ≤ 5 cm。

(B) 肺转移灶分布相对局限, 在同一侧肺最优。

(4) 不可切除肺转移的姑息治疗

对不可切除肺转移应行姑息治疗, 推荐在 MDT to HIM 的指导下决定是否行局部病灶的处理。

2. 腹膜转移

腹膜是 CC 常见转移部位之一, 有腹膜转移者预后更差^[105-107]。第八版 AJCC 分期已将腹膜转移作为单独的 M1c 期, 以区别于其他部位的远处转移。

腹膜转移因无特异性临床表现, 故临床诊断困难。推荐影像学检查、肿瘤标志物、腹腔积液细胞学或组织学联合检测, 必要时行腹腔镜探查^[108], 可提高腹膜转移诊断。腹膜肿瘤指数 (PCI) 评估腹膜转移程度, 应当在 MDT to HIM 指导下制定 CC 腹膜转移治疗策略。包括手术、化疗、靶向药物及腹腔治疗等。

(1) 局限性腹膜转移

对部分选择性腹膜转移患者, 肿瘤细胞减灭术 (CRS) 联合腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 可延长生存时间^[109]。在有 HIPEC 经验的中心, 对局限性腹膜转移 (PCI < 15) 且无远处广泛转移者可考虑行 CRS 手术, 要求达到 CC0-1 的减瘤程度 (即无腹膜残余瘤或残余瘤直径 < 2.5 mm)。在彻底的 CRS 术后联合 HIPEC 可达到细胞学减灭目的^[110-111]。

(2) 广泛性腹膜转移或合并有广泛远处转移

全身化疗是治疗 CC 腹膜转移的重要方法, 优于最佳支持治疗。方案参见晚期不可切除 CC 治疗。完全的细胞减灭术和/或 HIPEC 可以考虑在有经验的中心开展, 用于治疗选择性的、可达到 R0 切除的局限腹膜癌性播散者。目前国内常用 CC 腹腔化疗的药物有氟尿嘧啶植入剂^[112]、雷替曲塞^[113]、奥沙利铂、卡铂、洛铂等^[114-115], 药物剂量原则上以系统化疗用量为标准, 可根据患者年龄、身体状况、化

疗药物耐受性和骨髓增生能力进行适当调整。

3. 卵巢转移、骨转移、脑转移

对于明确 CC 卵巢转移者, 推荐双侧附件切除, 如侵犯子宫则加子宫切除, 不推荐 CC 手术时将外观正常的卵巢进行预防性切除^[116]。有生育意愿的患者, 在初始治疗前咨询生殖医学专业的医生进行评估。

对获得 R0 切除的卵巢转移患者, 推荐术后化疗。对无法通过治疗达到 NED 的卵巢转移患者, 参见晚期不可切除 CC 治疗。

骨转移诊断主要靠 ECT、X 线、CT、MRI 或 PET-CT。ECT 常为诊断骨转移的主要手段^[117]。CC 骨转移综合治疗的目标: 改善生活质量, 延长生存时间, 预防或延缓骨相关事件 (skeletal related events, SREs)。系统治疗中, 双膦酸盐是 CC 骨转移的基础用药。当影像学提示有骨破坏或骨转移时, 应采用骨保护药物治疗。在应用双膦酸盐治疗过程中, 即使发生 SREs 仍建议继续用药^[117], 用药时间至少持续 12 个月。局部手术治疗应综合考虑, 谨慎实施。骨转移灶可行局部放疗。

CC 脑转移治疗与其他实体瘤脑转移类似, 以控制原发灶为主, 以脑转移灶局部治疗为辅^[118]。

(五) 局部复发 CC 的治疗

1. 外科治疗原则

对局部复发的 CC 患者, 应行 MDT to HIM 评估, 手术是达到治愈的重要方法, 应积极争取再次手术。

(1) 复发灶可切除者, 建议行 R0 切除联合围术期化疗的整合治疗^[119], 侵犯周围脏器, 条件允许应考虑联合脏器切除。

(2) 局部可切除但有远处转移者, 建议围术期化疗后行手术。

(3) 无法切除者, 应建议全身治疗, 如存在肠道梗阻、消化道出血、穿孔等情况, 可先行肠造瘘、复发灶局部切除等姑息性手术。

2. 内科治疗原则

应开展 MDT to HIM 讨论, 依据影像和外科评估分可切除、潜在可切和不可切除复发 CC, 基于不同疾病分类给予内科治疗策略。

(1) 可 R0 切除者, 既往无辅助化疗史或仅用氟尿嘧啶单药者建议 CapeOx 或 FOLFOX 方案围术期治疗半年或密切随访, 如无法耐受双药治疗, 建议 LV/5-FU 或卡培他滨单药化疗半年。

(2) 潜在可 R0 切除者, 选择客观有效率高的双药或三药化疗联合靶向药物, 复发灶与周围器官、组织粘连固定者, 可考虑放化疗。每 2~3 月评估疗效, MDT to HIM 讨论切除可能性。

(3) 经 MDT to HIM 讨论评估不可切除复发者, 治疗目标为姑息性, 参考不可手术切除转移性 CC 的内科治疗和方案选择。

(六) 中医药治疗

1. 治疗原则

中医治疗应在整合医疗指导下,采用辨证施治原则开展诊疗,其根本治疗原则遵循扶正祛邪、标本缓急、因人因时、因地制宜、综合治疗^[120-122]。

2. 辨证施治

(1) CC 围术期辨证施治

CC 患者术前主要表现为腑气不通,具体症状为大便不通,腹部阵痛,脘腹胀满,舌红,苔黄腻,脉滑数;术后主要表现为元气耗伤、脾胃虚弱,具体症状表现为面色淡白或萎黄,唇甲不华,少气乏力,神疲懒言,腹部隐痛,纳呆食少,食后腹胀,舌淡,苔薄白,脉弱。故常以理气通腑,补气养血,健脾益胃为主要原则,提高患者对手术的耐受性,缓解术后并发症。

(2) CC 辅助治疗期辨证施治

CC 化疗期间常表现为脾胃不和,气血亏虚,肝肾阴虚,具体症状为胃脘饱胀,食欲减退,恶心呕吐,腹胀或腹泻,舌胖大,舌苔薄白或腻;或为腰膝酸软,耳鸣,五心烦热,颧红盗汗,舌红苔少,脉细数。故常以健脾和胃、降逆止呕、补气养血、滋补肝肾为主要治疗原则,提高患者对化疗的耐受性、减轻化疗的毒副作用、提高化疗完成率。

(3) CC 晚期姑息治疗期辨证施治

CC 晚期姑息治疗期主要表现为本虚与邪实并存,以本虚为主,夹杂痰、瘀、毒、湿等邪实。姑息治疗期的中医药治疗,以减轻西医治疗不良反应、增加治疗疗效、提高生活质量、尽可能延长生存期为目的。

五、全程康复管理

(一) 随访

(1) 病史和体检,CEA、CA199 监测,每 3 个月 1 次,共 2 年,第 3~5 年,每 6 个月 1 次,5 年后每年 1 次。

(2) 胸部、腹部及盆腔 CT 或 MRI,每 6 个月 1 次,共 2 年,然后每年 1 次,共 5 年。

(3) 术后 1 年内行肠镜检查,如有异常,1 年内复查;

如未见息肉,3 年内复查,然后每 5 年复查 1 次;随访发现结肠腺瘤均推荐切除。如术前肠镜未完成全结肠检查,建议术后 3~6 个月行肠镜检查。

(4) PET-CT 不是常规推荐的检查项目,对已有或疑有复发及远处转移的患者,可考虑 PET-CT,以排除复发转移。

(5) 如患者身体状况不允许接受抗肿瘤治疗,则不主张进行常规肿瘤随访。

术后 CEA 持续升高的处理流程:见图 5。

(二) 全程康复管理

1. 营养治疗

营养治疗应贯穿从首诊到完成整个综合治疗的全过程^[123]。

(1) CC 患者一经确诊,即应进行营养风险筛查及营养状况评估。

(2) CC 患者无论接受根治手术还是姑息手术,均应按 ERAS 原则和流程实施围术期营养管理。

(3) 对实施术前新辅助治疗,或术后辅助治疗的 CC 患者,需要制定营养治疗计划并进行营养治疗。

2. 中医肿瘤康复治疗

以辨证康复为指导,综合性治疗手段,包括心理治疗、针灸推拿治疗、饮食疗法、中药治疗、传统体育康复治疗等多种方式,针对患者不同阶段及证候类型,制定合理的中医药康复治疗方案。

3. 迟发或长期后遗症的治疗

(1) 慢性腹泻或失禁

考虑止泻药、硬化大便药、中医药、调节饮食、盆底康复及成人尿布等。

(2) 奥沙利铂引起的神经损伤

度洛西汀仅用于神经痛,对麻木、刺痛和冷觉敏感等无作用。可试中药验方。

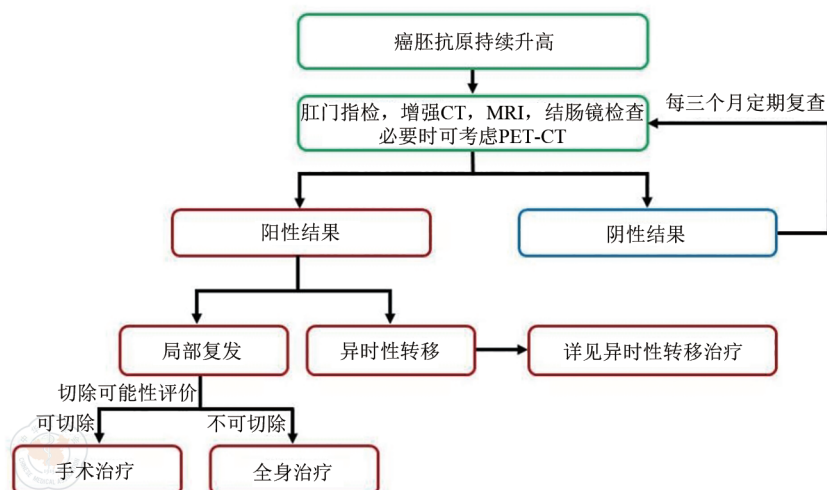


图5 术后 CEA 持续升高的处理流程

(3) 疼痛管理

进行全面的疼痛评估,以确定疼痛病因,鉴别诊断应包括癌症复发或疾病进展以及特异性癌症疼痛综合征;可考虑阿片类药物,应在最短时间内使用最低的适当剂量,辅助药物治疗应在阿片类药物的基础上进行。

(4) 睡眠障碍

详细了解失眠病程与特点,进行睡眠卫生教育,失眠认知行为治疗作为首选推荐优于药物干预治疗。同时,可考虑针灸、穴位按摩、中药干预等中医肿瘤康复治疗手段进行治疗。

(5) 化疗后骨髓抑制

化疗相关中性粒细胞减少,可使用 rhG-CSF 或 PEG-rhG-CSF;化疗相关贫血,可使用 EPO,同时应补充铁剂和维生素 B12、叶酸等,必要时输注红细胞悬液;化疗相关血小板减少,护理与药物同等重要。患者需要减少活动,防止受伤,必要时绝对卧床、注意通便和镇咳等。可使用 TPO 和重组人白介素-11 升血小板,必要时输注单采血小板。

4. 造口管理

(1) 人员、任务、架构:有条件的医疗中心推荐配备造口治疗师(专科护士)。其职责包括所有造口(肠造口、胃造口、尿路造口、气管造口等)术前术后的护理、复杂切口的处理、大小便失禁的护理、开设造口专科门诊、联络患者及其他专业人员和造口用品商、组织造口联谊会并开展造口访问者活动。

(2) 心理治疗:向患者充分解释有关诊断、手术和护理知识,让其接受患病事实,并对即将发生的事情有全面了解,并于术前和术后给予一定心理干预和指导。

(3) 造口定位:推荐术前由医师、造口治疗师、家属及患者共同选择造口部位。患者自身可见,方便护理;有足够的粘贴面积;造口器材贴于造口皮肤时无不适感觉。

(4) 肠造口护理

1) 术后要注意观察造口的血运及有无回缩等情况。

2) 造口用品应当具有轻便、透明、防臭、防漏和保护周围皮肤的性能,患者佩戴合适。

3) 保持肠造口周围皮肤清洁干燥。长期服用抗菌药物、免疫抑制剂和糖皮质激素的患者,应特别注意肠造口部位真菌感染。

《中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分》编委会成员名单

名誉主编

樊代明

主编

王锡山

副主编

顾晋、丁克峰、房学东、沈琳、徐忠法、许剑民、

王贵玉

编委(姓氏笔划排序)

丁克峰、王小强、王自强、王贵玉、王贵英、王猛、王锡山、孔大陆、巴一、冯波、匡毅、朱玉萍、朱骥、任黎、庄竞、刘正、刘海义、刘骞、江波、江晓晖、汤庆超、许剑民、孙凌宇、李军、李明、李健、李涛、李德川、杨宇、杨斌、杨熊飞、吴小剑、邱萌、何国栋、邹霜梅、应杰儿、汪欣、沈琳、宋纯、张红梅、张苏展、张艳桥、张俊、张森、陈功、陈瑛、武爱文、房学东、孟庆凯、赵任、赵青川、赵紫罡、钟芸诗、钟鸣、姜争、姚庆华、袁维堂、袁瑛、夏立建、顾艳宏、顾晋、徐阿曼、徐忠法、徐瑞华、唐源、崔书中、隋红、韩方海、韩宇、鲁守堂、蔡三军、燕锦、戴勇、鞠海星

校稿

樊代明、王锡山、王贵玉、王玉柳明、吕靖芳、刘恩瑞、杨明、张骞、张巍远、张麟、罗军、郑朝旭、赵志勋、姜争、刘正、陶金华、黄海洋、陈田力

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [3] 吴春晓,付晨,赫捷,等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 241-245.
- [4] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 28(1): 1-11.
- [5] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [6] 陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学: 第 9 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [7] Rock C L, Doyle C, Demark-wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(4): 243-274.
- [8] 李鹏,王拥军,陈光勇,等. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(3): 211-227.
- [9] 李其龙,马新源,俞玲玲,等. 农村高发地区大肠癌优化序贯筛查病变年龄别检出分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(2): 154-157.
- [10] Davidson K W, Barry M J, Mangione C M, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. JAMA, 2021, 325(19): 1965-1977.
- [11] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 16-38.
- [12] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(22): 1691-1698.
- [13] Hampel H, Frankel W L, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5783-5788.
- [14] 袁瑛,张苏展,郑树,等. 中国人遗传性大肠癌筛查标准的实施方案[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(3): 191-192.

- [15] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专业委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 734-741.
- [16] Sieber O M, Segditsas S, Knudsen A L, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation[J]. Gut, 2006, 55(10): 1440-1448.
- [17] Yang M, Zhu L, Zhu L, et al. Role of a rare variant in APC gene promoter 1B region in classic familial adenomatous polyposis[J]. Digestion, 2020, 102(4): 1-7.
- [18] 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [19] 樊代明. 整合肿瘤学·基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.
- [20] Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection[J]. Dig Endosc, 2020, 32(2): 219-239.
- [21] Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection[J]. Surg Endosc, 2010, 24(2): 343-352.
- [22] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(9): 481-485.
- [23] 王锡山, 李宗芳, 苏敏. 肿瘤学概论: 第2版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [24] 中国NOSES联盟, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会NOSES专委会. 结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识(2019版)[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(4): 336-342.
- [25] Van Hooft J E, Van Halsema E E, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline[J]. Endoscopy, 2014, 46(11): 990-1053.
- [26] Foxtrot Collaborative G. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1152-1160.
- [27] Qiu B, Ding P R, Cai L, et al. Outcomes of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in patients with unresectable locally advanced sigmoid colon cancer[J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1): 65.
- [28] Gao P, Huang X Z, Song Y X, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 234.
- [29] Pagès F, André T, Taieb J, et al. Corrigendum to 'Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study[J]. Ann Oncol, 2020, 31(7): 921-929.
- [30] André T, Boni C, Mounedji-boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2343-2351.
- [31] Roth A D, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(21): 1635-1646.
- [32] Wells K O, Hawkins A T, Krishnamurthy D M, et al. Omission of adjuvant chemotherapy is associated with increased mortality in patients with T3N0 colon cancer with inadequate lymph node harvest[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(1): 15-21.
- [33] Ribic C M, Sargent D J, Moore M J, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(3): 247-257.
- [34] Sargent D J, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3219-3226.
- [35] Sinicrope F A, Foster N R, Thibodeau S N, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(11): 863-875.
- [36] Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(11): 841-844.
- [37] Quah H M, Chou J F, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy[J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(5): 503-507.
- [38] Schmoll H J, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the N016968 randomized controlled phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32): 3733-3740.
- [39] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3109-3116.
- [40] Grothey A, Sobrero A F, Shields A F, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1177-1188.
- [41] Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3117-3125.
- [42] Alberts S R, Sargent D J, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2012, 307(13): 1383-1393.
- [43] Allegra C J, Yothers G, O'connell M J, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(1): 11-16.
- [44] De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll H J, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(12): 1225-1233.
- [45] Fong Y, Fortner J, Sun R L, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases[J]. Ann Surg, 1999, 230(3): 309-318; discussion 318-321.
- [46] Ayez N, Van Der Stok E P, Grûnhagen D J, et al. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(7): 859-867.
- [47] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12): 1208-1215.

- [48] Bridgewater J A, Pugh S A, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 398-411.
- [49] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386-1422.
- [50] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 2020CSCO 结直肠癌指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [51] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1): 1-13.
- [52] Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14 Suppl 2: ii13-16.
- [53] Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4983-4990.
- [54] Fernandez F G, Ritter J, Goodwin J W, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases[J]. *J Am Coll Surg*, 2005, 200(6): 845-853.
- [55] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases?[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(5): 774-787.
- [56] 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4866-4875.
- [57] Alberts S R, Horvath W L, Sternfeld W C, 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9243-9249.
- [58] Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs. FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG)[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(6): 798-805.
- [59] Ye L C, Liu T S, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1931-1938.
- [60] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): e170278.
- [61] Ye L C, Wei Y, Zhu D X, et al. Impact of early tumor shrinkage on clinical outcome in wild-type-KRAS colorectal liver metastases treated with cetuximab[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4): 674-679.
- [62] Arnold D, Lueza B, Douillard J Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1713-1729.
- [63] Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the BECOME randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3175-3184.
- [64] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1306-1315.
- [65] Stein A, Atanackovic D, Hildebrandt B, et al. Upfront FOLFOXIRI+ bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(6): 872-877.
- [66] Margonis G A, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(7): e180996.
- [67] Haddad R, Ogilvie R T, Croitoru M, et al. Microsatellite instability as a prognostic factor in resected colorectal cancer liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(11): 977-982.
- [68] Faron M, Pignon J P, Malka D, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(2): 166-176.
- [69] Tarantino I, Warschkow R, Güller U. Palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: for whom and when?[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(4): e59-e60.
- [70] Moritani K, Kanemitsu Y, Shida D, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 (iPACS study)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(1): 89-93.
- [71] Hu C Y, Bailey C E, You Y N, et al. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(3): 245-251.
- [72] Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 229-237.
- [73] Saltz L B, 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2013-2019.
- [74] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1670-1676.
- [75] Heinemann V, Von Weikersthal L F, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065-1075.
- [76] Venook A P, Niedzwiecki D, Lenz H J, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(23): 2392-2401.

- [77] Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 497-507.
- [78] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [79] Xu R H, Shen L, Li J, et al. Expert consensus on maintenance treatment for metastatic colorectal cancer in China[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 13.
- [80] Chibaudel B, Maindault-goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5727-5733.
- [81] Luo H Y, Li Y H, Wang W, et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1074-1081.
- [82] Quidde J, Hegewisch-becker S, Graeven U, et al. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(12): 2203-2210.
- [83] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1077-1085.
- [84] Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders M P, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1160-1168.
- [85] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(4): 337-345.
- [86] Xu R H, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 660-671.
- [87] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 29-37.
- [88] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3499-3506.
- [89] Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al. Continuation of bevacizumab vs. cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 83-90.
- [90] Innocenti F, Ou F S, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14): 1217-1227.
- [91] Kopetz S, Guthrie K A, Morris V K, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406)[J]. 2021, 39(4): 285-294.
- [92] Corcoran R B, Atreya C E, Falchook G S, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4023-4031.
- [93] Corcoran R B, André T, Atreya C E, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF(V600E)-mutant colorectal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 428-443.
- [94] Overman M J, Lonardi S, Wong K Y M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779.
- [95] Le D T, Kim T W, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 11-19.
- [96] Wang F, Zhao Q, Wang Y N, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1504-1506.
- [97] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619-629.
- [98] Li J, Qin S, Xu R H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESKO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [99] Xu J, Kim T W, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 350-358.
- [100] Sartore-bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 738-746.
- [101] Meric-bernstam F, Hurwitz H, Raghav K P S, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 518-530.
- [102] Cremolini C, Rossini D, Dell'aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 343-350.
- [103] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 731-747.
- [104] 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(12): 1325-1338.
- [105] Ceelen W P, Flessner M F. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(2): 108-115.
- [106] Koppe M J, Boerman O C, Oyen W J, et al. Peritoneal carcinomatosis

- of colorectal origin: incidence and current treatment strategies[J]. Ann Surg, 2006, 243(2): 212-222.
- [107] Jayne D G, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2002, 89(12): 1545-1550.
- [108] Passot G, Dumont F, GoÉrÉ D, et al. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE)[J]. Br J Surg, 2018, 105(6): 663-667.
- [109] Elias D, Mariani A, Cloutier A S, et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(11): 1467-1473.
- [110] Ceelen W P, PÅhlman L, Mahteme H. Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy[J]. Cancer Treat Res, 2007, 134: 195-214.
- [111] Sugarbaker P H. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture[J]. Can J Surg, 1989, 32(3): 164-170.
- [112] 周黄燕, 袁敏, 闵卫平, 等. 结直肠癌术中植入 5-氟尿嘧啶缓释剂的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2017, 28(3): 355-359.
- [113] 陈佳楠, 王征, 张阿龙, 等. 雷替曲塞用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗的近期安全性评估[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(3): 241-245.
- [114] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识(V 2019)[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(4): 329-335.
- [115] 苏昊, 包满都拉, 张育荣, 等. 洛铂用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗的近期疗效分析[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(2): 125-129.
- [116] 王锡山, 孙力, 崔书中, 等. 中国结直肠癌卵巢转移诊疗专家共识(2020 版)[J/OL]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2020, 9(2): 13-19.
- [117] 刘正, 许宋锋, 刘恩瑞, 等. 中国结直肠癌骨转移多学科综合治疗专家共识(2020 版)[J/OL]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2020, 9(3): 217-221.
- [118] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 中国结直肠癌脑转移多学科综合治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2020, 9(2): 109-114.
- [119] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中华外科杂志, 2020(8): 561-585.
- [120] 黄立中. 中西医结合肿瘤病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
- [121] 王笑民. 实用中西医结合肿瘤内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014.
- [122] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011.
- [123] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中华医学会外科学分会营养支持学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会. 结直肠癌围手术期营养治疗中国专家共识(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(6): 533-537.

(收稿日期: 2021-12-16)

(本文编辑: 杨明)

中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分[J/OL]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(1): 1-12.