

结直肠癌

Colorectal Cancer

总第 59 期 2016 年 08 月

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

NCCN临床实践指南特刊

NCCN肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 结肠癌（2016年第2版）（证据模块版）

NCCN肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 直肠癌（2016年第2版）（证据模块版）

仅供内部交流

前 言

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 美国国家癌症综合网络) 是全美多个具有世界领先水平的癌症中心组成的一个非赢利性癌症联盟, 至 2016 年, 其成员已经增加至 27 个癌症中心。NCCN 旨在为癌症患者提供高质高效的癌症治疗和护理, 最终让癌症病人获益。为了达到这一目的, NCCN 的最主要举措就是制定和发布基于循证医学理念的“NCCN 肿瘤学临床实践指南”(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)。NCCN 肿瘤学临床实践指南是目前全美乃至全球应用最为广泛、最能被接受的癌症治疗指南, 在美国也是政府和保险界制定医疗保健政策的重要参考。

为了帮助国内同仁更好理解指南, 我科自 2007 年始就将每一年的 NCCN 结肠癌/直肠癌指南进行中文翻译, 延续至今。今年我们也组织人力对最新版的 2016 年第 2 版 NCCN 结直肠癌英文指南最终版进行全文翻译, 并利用“结直肠癌”通讯特刊的形式全文刊载, 以飨读者, 希望能对大家有所帮助。由于时间紧迫, 翻译和审校的工作量巨大, 以及我们翻译水平有限, 错误在所难免, 敬请读者谅解。

总体来说, 2016 版结直肠癌指南更新不多, 主要的更新包括: 局部晚期结肠癌 (T4) 的新辅助化疗、局部进展期直肠癌的短程放疗、以及增加寡转移性肝/肺转移及其局部治疗方面的内容, 后面两点更新与 ESMO 指南渐趋相同。晚期疾病的更新主要是增加了新药三氟胸昔-TIPI 嘧啶 (TAS-102) 作为末线治疗。令人略感意外的是 2015 年发现 dMMR 的 mCRC 患者对 PD-1 免疫抑制剂治疗具有奇特疗效的现象, 在 2016 版 NCCN 指南中并未获治疗推荐, 仅在讨论部分涉及, 专家组认为尚需更多研究证实。

2016 版 NCCN 指南最重要的改变, 在于首次推出“证据模块”版本 (Evidence- Based Blocks), 具体内容就是从有效性(E)、安全性(S)、证据质量(Q)、证据一致性(C) 和治疗可支付性(A)一共 5 个方面对每一种治疗药物/方案进行 1-5 分的评分, 并用模块的形式标示于指南中, 让使用者一目了然就能了解具体治疗手段的总体评价。NCCN “证据模块”版本指南的推出, 相信是目前临床实践对医学创新、新的药物、治疗手段等层出不穷的新形势下做出的改变, 核心内容就是要对具体的治疗药物/方法的“临床价值”(Value) 做出更加科学、客观的评价, 这也是近 2 年以来 ASCO、ESMO 等国际重要肿瘤学组织力推的一个癌症治疗发展方向。

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

本翻译稿件仅作内部交流, 切勿用做任何商业用途。

万德森, 陈功
2016 年 08 月. 广州

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

*Alan P. Venook MD 副主席 ‡‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

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

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

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

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

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

Moon J. Fenton, MD, PhD †
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

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

Jean L. Grem, MD †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Axel Grothey, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Howard S. Hochster, MD
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Steven Hunt, MD ¶¶
Siteman Cancer Center at BarnesJewish Hospital Washington University School of Medicine

Ahmed Kamel, MD φ
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Natalie Kirilcuk, MD ¶¶
Stanford Cancer Institute

Smitha Krishnamurthi, MD †¶
Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

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

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

Wells A. Messersmith, MD †
University of Colorado Cancer Center

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

James D. Murphy, MD, MS §
UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Nurkin, MD, MS ¶¶
Roswell Park Cancer Institute

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

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

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

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

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

Elena M. Stoffel, MD, MPH ☰
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Eden Stotsky-Himelfarb, RN ¥
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Christopher Willett, MD §
Duke Cancer Institute

NCCN

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

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

[NCCN结肠癌专家组成员](#)[NCCN证据模块定义 \(EB-1 \)](#)[指南更新概要](#)**临床表现和主要治疗：**

- [带蒂息肉\(腺瘤\)伴癌浸润 \(COL-1 \)](#)
- [广基息肉\(腺瘤\)伴癌浸润 \(COL-1 \)](#)
- [适合切除的结肠癌 \(COL-2 \)](#)
- [怀疑或确诊的同时性转移性腺癌 \(COL-5 \)](#)

[病理分期、辅助治疗及监测 \(COL-3 \)](#)[复发和检查 \(COL-9 \)](#)[病理评估的原则 \(COL-A \)](#)[手术治疗的原则 \(COL-B \)](#)[晚期或转移性结肠癌的化疗 \(COL-C \)](#)[放射治疗的原则 \(COL-D \)](#)[II期结肠癌危险性评估的原则 \(COL-E \)](#)[辅助治疗的原则 \(COL-F \)](#)[随诊的原则 \(COL-G \)](#)[分期\(ST-1\)](#)

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

NCCN成员机构的临床试验可查询http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html**NCCN对共识的分类：**

这些指南是作者根据最新一致公认的治疗方法做出的共识的陈述。任何临床医师欲参考或应用该指南应该按照个人所在的临床环境做出独立的医疗判断，以决定患者需要的护理和治疗。NCCN对该指南内容的使用或应用不发表任何陈述或保证，并且不承担使用或应用后的一切责任。该指南版权归为NCCN所有。未经NCCN书面允许，该指南和解释部分不能以任何形式复制。© 2015.

NCCN 证据模块分类和定义

5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性**S=方案/药物的安全性****Q=证据的治疗****C=证据的一致性****A=方案/药物的可负担性****证据模块评分举例**

5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

E=4

S=4

Q=3

C=4

A=3

E：方案/药物的有效性

5	高度有效：通常能带来长期的生存优势，或有治愈的潜在可能
4	十分有效：有时能带来长期的生存优势，或有治愈的潜在可能
3	中度有效：对生存的影响为轻度、没影响或不清楚，但是通常能带来疾病控制
2	轻微有效：对生存的影响为轻度、没影响或不清楚，有时能带来疾病控制
1	姑息性：仅能带来症状的获益

S：方案/药物的安全性

5	通常无明显毒性：不常见或微小的副反应。不影响日常活动 (ADLs)
4	偶尔有毒性：极少出现重要的毒性，或仅有轻度毒性。对 ADLs 影响很小。
3	轻度毒性：中等度的毒性，通常会影响 ADLs
2	中度毒性：经常发生有意义的毒性，但威胁生命/致死性的毒性罕见。总是影响 ADLs
1	高度毒性：总是发生重度的有意义的毒性，或威胁生命/致死性毒性常见

Q：证据的质量

5	质量高：多个设计良好的随机研究和/或 meta 分析
4	质量好：几个设计良好的随机研究
3	质量中等：低质量的随机研究，或设计良好的非随机研究
2	低质量：仅有病例报道或临床经验
1	质量差：很少或没有证据

C：证据的一致性

5	高度一致：多个研究，结果相似
4	主要一致：多个研究，结果有一些变异性
3	可能一致：少数研究或病例数很少；低质量的研究，不管是否随机
2	不一致：高质量的研究之间。结果出现方向性显著差异
1	仅轶闻性证据：来源于人体的、基于轶闻性经验的证据

A：方案/药物的可支付性**(包括药物费用、支持治疗、输注、毒性监测、毒性处理)**

5	非常廉价
4	廉价
3	一般昂贵
2	昂贵
1	非常昂贵

NCCN 结肠癌指南 2016 年第 2 版与 2016 年第 1 版相比，主要变化包括：

MS-1

- 讨论部分进行了更新

NCCN 结肠癌指南 2016 年第 1 版与 2015 年第 3 版相比，主要变化包括：

COL-2

- 发现：增加类别“临床 T4b”，推荐“考虑新辅助化疗”，然后“结肠切除联合区域淋巴结整块切除”
- 局部不可切除或医学上不能耐受手术：在“见晚期或转移性疾病化疗方案”中增加“±放疗”，然后“手术±术中放疗或化疗”

COL-3

- 增加病理类型 T3,N0,M0 (MSI-H 或 dMMR)，推荐“无需辅助化疗”
- 术后监测，条目 3 修改为“高危复发患者推荐胸/腹/盆 CT 每 6-12 月，一共 5 年（频率<12 月的证据为 2B 类）”（同样适用于 COL-4）

COL-5

- 增加条目：“检测肿瘤 MMR 或 MSI 状态（如果既往未曾检测）”

COL-6

- 治疗选择中的“分期或同期切除转移灶和直肠病灶”修改为“分期或同期切除（首选）和/或局部治疗转移病灶、切除直肠病灶。”
- 增加脚注“ee”：手术切除优先于局部损毁治疗（如影像介导的消融或 SBRT）。然而，对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。”

COL-8

- 脚注“kk”修改，增加一句话为：如果 R0 可以达到切除，可以考虑在有经验的中心施行孤立腹膜转移的切除手术”

COL-9

- 脚注“ll”：“检测肿瘤 RAS (KRAS/NRAS)、BRAF 基因状态，检测 MMR 或 MSI 状态（既往未做）。见病理评估的原则 (COL-A 5-4) — KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测和 MSI 或 MMR 检测。”

COL-10

- 治疗选择中的“切除”修改为“切除（首选）和/或局部治疗。”
- 增加脚注“ee”：手术切除优先于局部损毁治疗（如影像介导的消融或 SBRT）。然而，对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。”(COL-B 和 COL-D)

COL-11

- 脚注“nn”修改为：“基于毒性反应和费用的考虑，抗血管生成抑制剂中优先推荐使用贝伐珠单抗”

COL-A 5-1

- 内镜下切除的恶性息肉，条目 4，第二句话修改为“文献似乎认为与 ~~Polyoid~~ 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。”

COL-A 5-4

UPDATES

- KRAS, NRAS, 和 BRAF 突变检测，第一点修改为：“所有转移性结直肠癌患者均应对肿瘤组织进行 RAS (KRAS 和 NRAS) 和 BRAF 突变的基因型检测。病人携带任何已知 KRAS 突变 (外显子 2 或非外显子 2) 或者 NRAS 突变均不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗。越来越多的证据表明帕尼单抗或西妥昔单抗对 BRAF V600E 突变患者很可能无效，无论单药使用或与细胞毒化疗药联合”。
- KRAS, NRAS 和 BRAF 突变检测，第 2 点删除：“具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。尚缺乏足够的数据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。现时有限的资料提示，患者存在 V600E 突变时，一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。”
- 微卫星不稳定 (MSI) 部分修改为：“...或错配修复基因 (MMR) 检测”
 - 第 1 点修改为：年龄小于等于 70 岁，或大于 70 岁的结直肠癌但符合 Bethesda 指引标准的患者，都应进行 Lynch 综合征筛查 (IHC/MSI)。参考 NCCN 结直肠癌筛查指南 (同样适用于 COL-E)
 - 第 2 点新增：“MLH1 缺失情况下。BRAF V600E 突变将排除 Lynch 综合征的诊断”
 - 第 3 点新增：“所有 II 期病人都应进行 MMR 或 MSI 检测，因为 II 期 MSI-H 病人可能有较好的预后，且无法从 5-FU 辅助化疗中获益。”
 - 第 4 点新增：“对于转移性肠癌均应进行 MMR 或 MSI 检测。”
 - 脚注 “*” 新增：IHC 检测 MMR 或 PCR 检测 MSI 是使用不同方法来检测同一个生物学效应。

COL-A 5-5

- 新增参考文献 51。

COL-B 3-1

- 条目 2，第 5 小点修改为“考虑术前进行小病灶标记定位”

COL-C 9-1

- 新增 Trifluridine+tipiracil 方案作为接受以奥沙利铂和伊立替康为基础化疗后进展的后续治疗方案。(同样用于 COL-C 9-2 和 COL-C 9-3)

COL-C 9-5

- 脚注 11 修改为：“目前无数据表明 FOLFIRI- 阿帕西普或 FOLFIRI- 雷莫芦单抗对 FOLFIRI- 贝伐珠单抗治疗后进展患者有效，亦无数据证实无效。阿帕西普和雷莫芦单抗联合 FOLFIRI 时，对未使用过 FOLFIRI 的患者有效。”

- 脚注 12 修改为：基于毒性反应和 / 或费用的考虑，推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。

COL-C 9-6

- 脚注 “*” 新增：奥沙利铂可 >2 小时给药，或可以 $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$ 速度输注。亚叶酸应与奥沙利铂同时输注。 Cersek A, Park V , Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$. J Clin Oncol 33, 2015(suppl; abstr e14665). ” (同样用于 COL-F 2-2)

COL-C 9-8

- 以下治疗方案新增：“trifluridine+tipiracil $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ (增至最大剂量 80 mg 每剂 (基于 trifluridine 含量) po bid , d1-5 和 d8-12) 。每 28 天重复一次。”

- 脚注 “\$” 修改为：“常规下瑞戈非尼初始低剂量 (80-120mg) 使用，逐渐加量，直至最大可耐受剂量”

COL-C 9-9

UPDATES

- 新增参考文献：“Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECOURSE). N Engl J Med 2015; 372:1909-19

COL-D

- 条目 3 修改为：“应常规使用适型外照射放疗，而调强放疗（IMRT）只应用于特定的临床情形~~包括~~，例如之前治疗后复发的患者接受再次放疗，或特殊的解剖情况。”

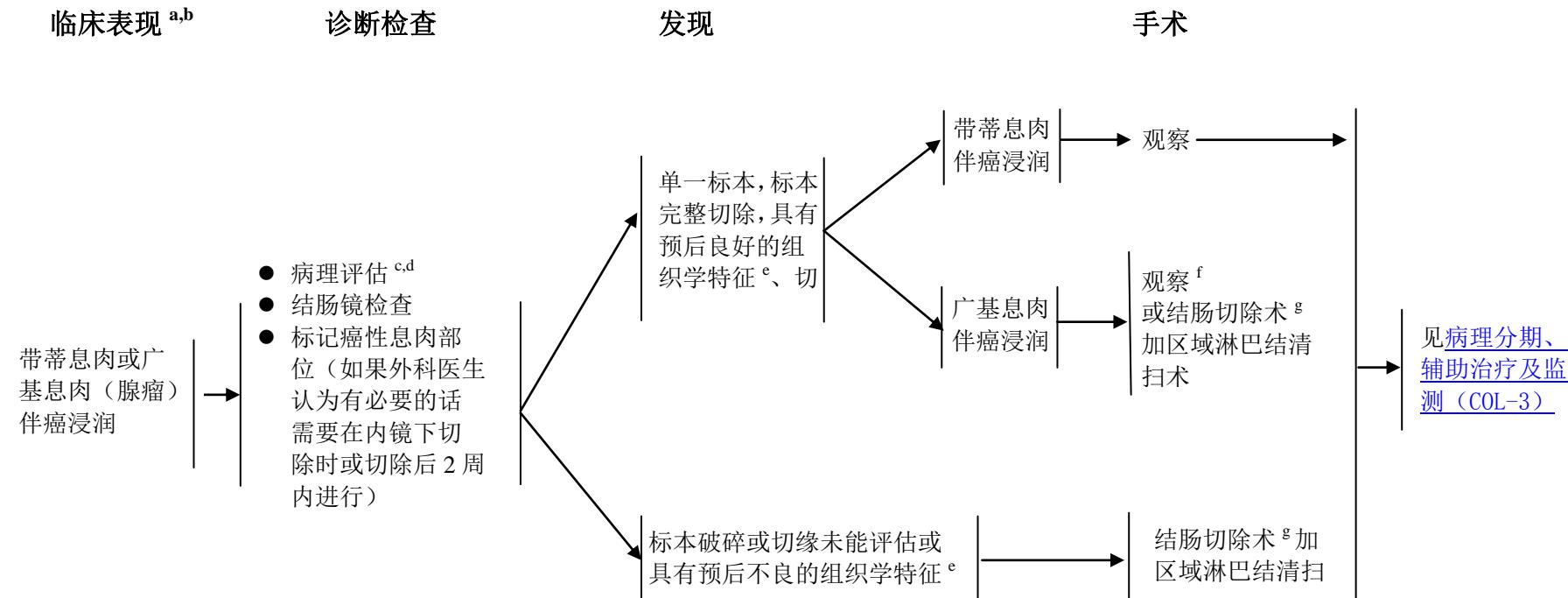
COL-E

- 条目 4 第二小点修改为“所有 II 期病人都应考虑进行 MMR 或 MSI 检测，因为 II 期 MSI-H 病人可能有较好的预后，且无法从 5-FU 辅助化疗中获益。”

COL-F 2-1

- 条目 5 修改为：贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、伊立替康、阿帕西普、雷莫芦单抗、瑞戈非尼和 trifuridine + tipiracil 不应该用于 II 期或 III 期患者的辅助化疗，除非是临床试验。

UPDATES



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

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

^c 确定存在浸润癌(pT1)。pTis 在生物学上不具备转移潜能。

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

^e 见病理评估的原则 (COL-A)——内镜下切除的恶性息肉。

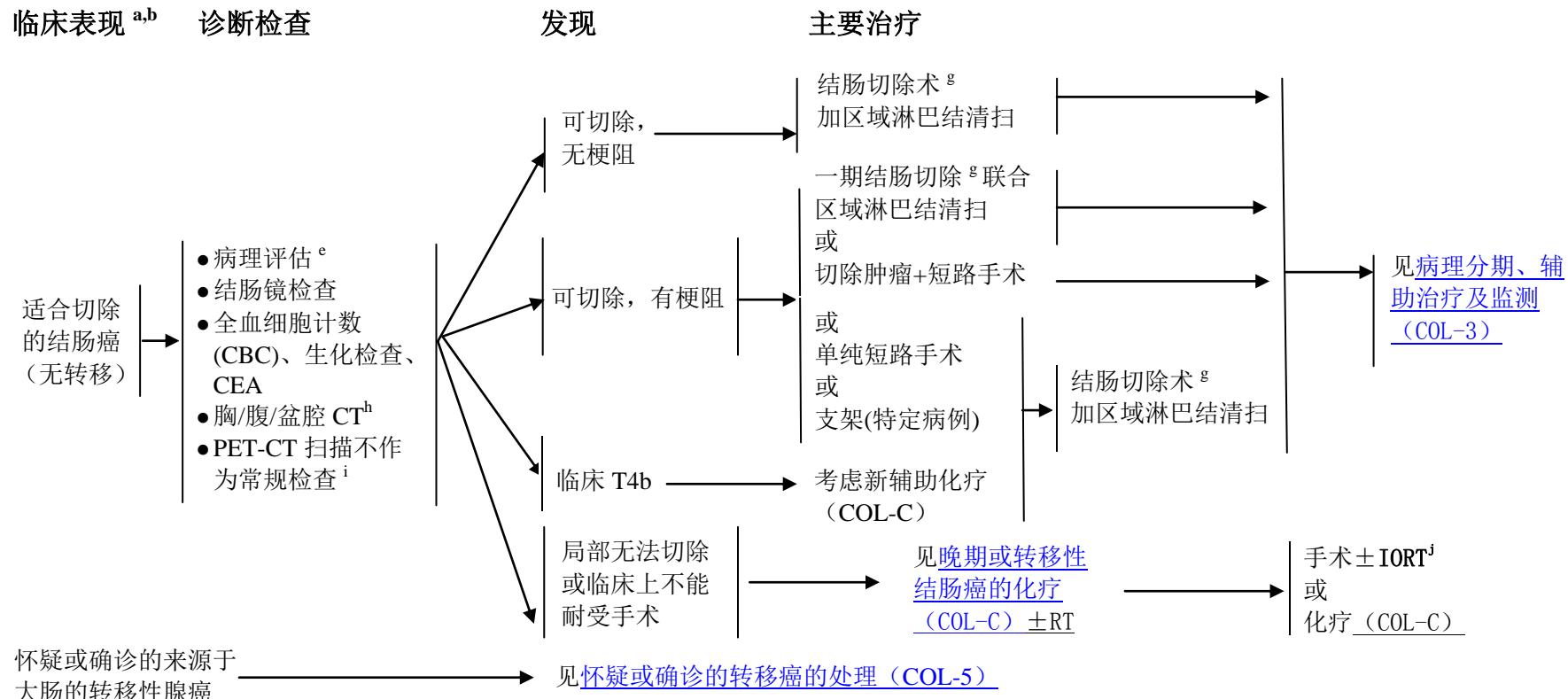
^f 可以考虑观察，但是相对于带蒂的恶性息肉来说，患者及家属必须了解这可能会带来较差的后果(肿瘤残留，肿瘤复发，死亡，血道转移，但不是淋巴道转移)”参见病理评估原则 (COL-A)—内镜下切除的恶性息肉。

^g 参考外科原则 (COL-B3-1)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-1



^a 小肠及阑尾腺癌可以考虑参考 NCCN 结肠癌指南使用系统化疗。腹膜间皮瘤或者其他部位的间皮瘤应该使用 NCCN 恶性胸膜间皮瘤指南的推荐进行系统治疗，详见 MPM-A。

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

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

^d 见 [外科治疗的原则 \(COL-B 3-1\)](#)。

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

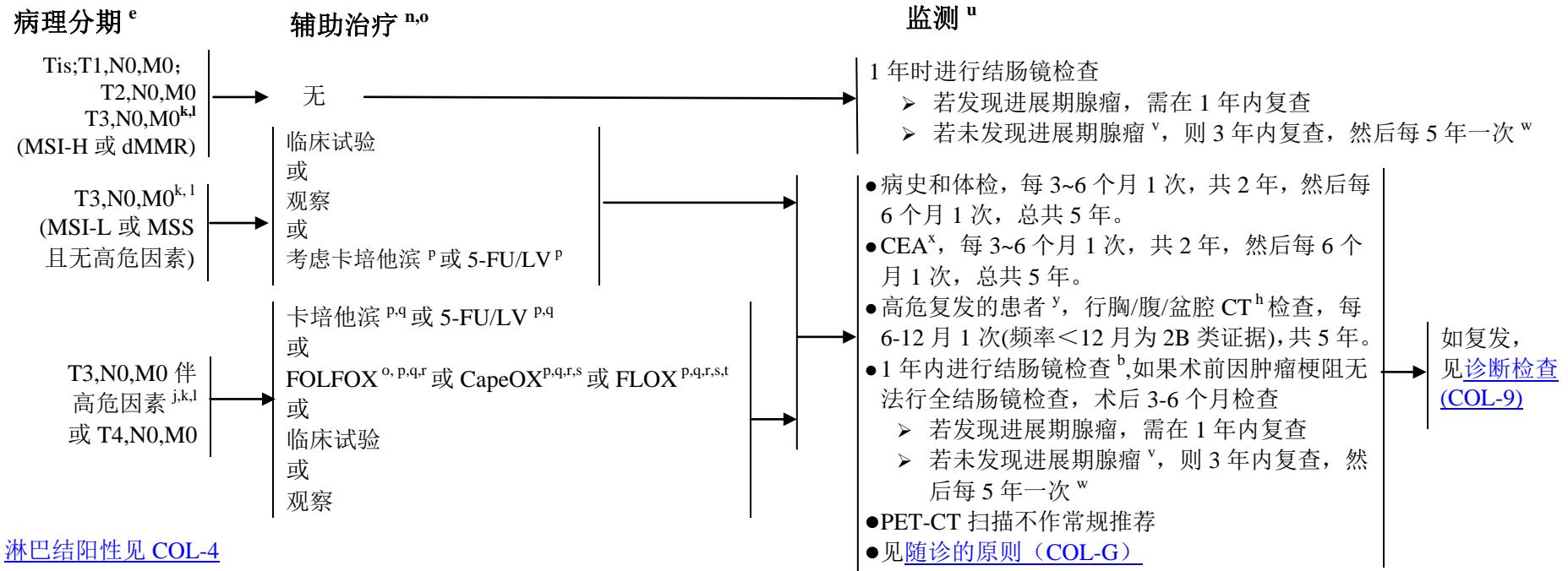
^f PET-CT 仅用于那些增强 CT 无法明确病灶性质或有严格禁忌症无法行增强对比检查的病例

^g 见 [放射治疗原则 \(COL-D\)](#)。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-2



淋巴结阳性见 COL-4

^b所有的结肠癌患者都应该询问家族史并考虑风险评估, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌、家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 和轻表型家族性腺瘤性息肉病 (AFAP), 请参考遗传/家族高风险 NCCN 评估指南: 结直肠。

^c见病理评估原则 (COL-A)——病理分期。

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

^e所有<70 岁或者 II 期患者均应考虑进行错配修复蛋白 (MMR) 检测。具有 MSI-H (高度微卫星不稳定) 的 II 期患者可能预后较好, 且不会从 5-FU 的辅助化疗中获益。Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

^f参见II 期患者风险评估原则 (COL-E)。

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

^h尚无足够的数据证明使用多基因检测来决定是否行辅助化疗。

ⁱ贝伐单抗, 西妥昔单抗, 帕尼单抗, 伊立替康, 瑞戈非尼或三氟胸苷-TIPI 喹啶除在临床试验之外不应该使用在 II 期或者 III 期患者的辅助化疗中。

^p见辅助治疗原则 (COL-F)。

^qT4 穿透至其他固定组织的肿瘤可以考虑使用 RT 治疗。见放射治疗的原则 (COL-D)

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

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

^t在交叉研究的比较中, FLOX 方案 3~4 度腹泻发生率远高于 FOLFOX 方案。

^oDesch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the ASCO Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519.

^v绒毛状腺瘤, 直径大于 1cm, 或有高级别不典型增生

^hRex 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.

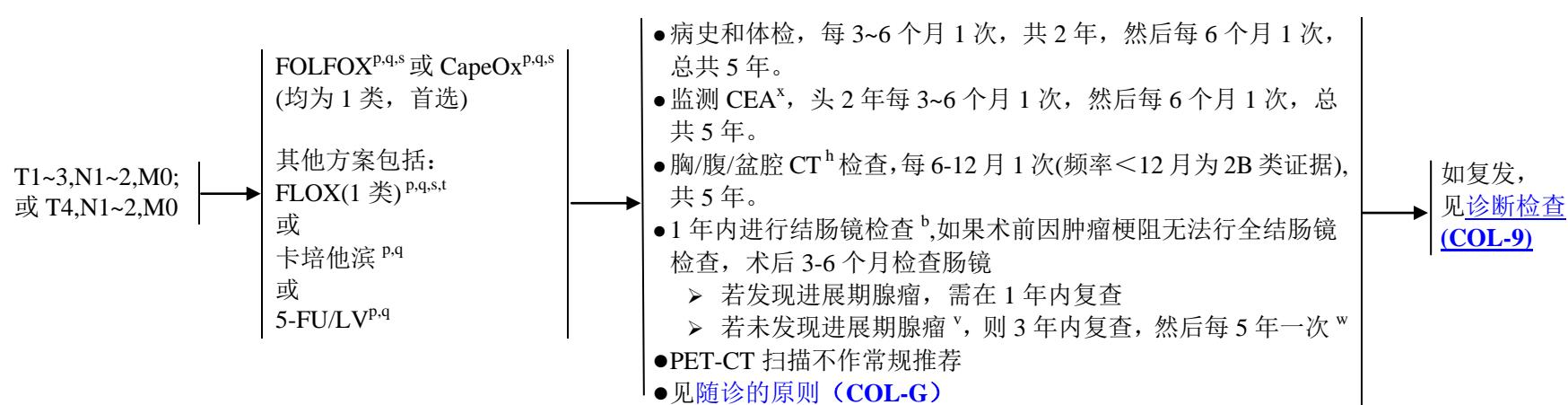
^x如果患者适合接受进一步干预。

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

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-3

病理分期^e辅助治疗^{n,o}监测^u

^b 所有的结肠癌患者都应该询问家族史并考虑风险评估, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)和轻表型家族性腺瘤性息肉病(AFAP), 请参考遗传/家族高风险 NCCN 评估指南: 结直肠。

^c 见病理评估原则 (COL-A) —— 病理分期。

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

ⁿ 尚无足够的数据证明使用多基因检测来决定是否行辅助化疗。

^o 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 帕尼单抗, 伊立替康, 瑞戈非尼或三氟胸昔-TIPI 嘧啶除在临床试验之外不应该使用在 II 期或者 III 期患者的辅助化疗中。

^p 见辅助治疗原则 (COL-F)。

^q T4 穿透至其他固定组织的肿瘤可以考虑使用 RT 治疗。见放射治疗的原则 (COL-D)

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

^t 在交叉研究的比较中, FLOX 方案 3~4 度腹泻发生率远高于 FOLFOX 方案。

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

^v 绒毛状腺瘤, 直径大于 1cm, 或有高级别不典型增生

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

^x 如果患者适合接受进一步干预。

^z 见病理评估原则 (COL-A) — 对林奇综合征进行卫星灶不稳定(MSI) 或错配修复蛋白(MMR) 检测

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-4

	E	S	Q	C	A
5					
4					
3					
2					
1					

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

辅助化疗的证据模块

	II 期-无高危 (COL-3)	II 期-高危 (COL-3)	III 期 (COL-4)
5-FU/LV			
卡培他滨			
CapeOX	N/A		
FLOX	N/A		
FOLFOX	N/A		

COL-4A

临床表现

诊断检查

发现

怀疑或确诊的
同时转移性腺癌
(任何 T,任何 N,M1)

- 结肠镜检查
- 胸/腹/盆腔CT^{aa}
- 全血细胞计数 (CBC)、生化检查
- CEA
- 肿瘤基因检测RAS (KRAS和NRAS) 以及BRAF^e
- 测定肿瘤MMR或MSI状态 (如果既往未检测过)
- 如临幊上有指征可行穿刺活检
- 外科医生认为可能根治性切除的M1期肿瘤患者中考虑使用PET-CT^{bb}
- 多学科专家联合评价, 包括一名在肝胆和肺的转移瘤切除方面有丰富经验的外科专家

同时性单纯肝
或肺转移

可切除^g

见治疗和辅助
治疗 (COL-6)

不可切除
(潜在可转化^g
或不可转化)

见治疗和辅助
治疗 (COL-7)

同时性腹腔/腹膜转移

见主要治疗
(COL-8)

同时性不可切除其他
部位的转移灶^{cc}

见晚期或转移
性疾病化疗
(COL9-1)

e 见病理评估的原则 (COL-A5-4) — KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测以及卫星灶不稳定 (MSI) 或错配修复蛋白 (MMR) 检测。

g 见外科治疗的原则 (COL-B 3-2)。

aa 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。

bb Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1863-9.

cc 仅仅在快要出现梗阻或者明显出血的情况下才考虑结肠切除。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-5

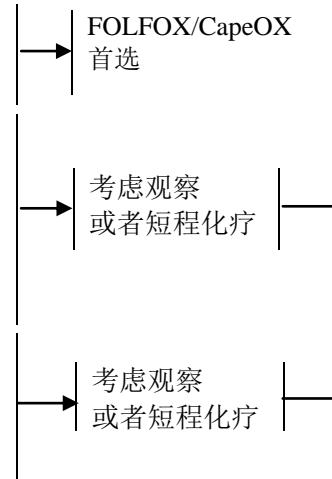
治疗

可切除的^g 同时性
仅有肝和/或肺转移

同期或分期切除肝或肺转移瘤结肠切除术^{dd}
和/或局部治疗^{ee}
或
新辅助治疗(2-3个月)
FOLFIRI/FOLFOX/CapeOx^{ff}±贝伐单抗^{gg}或
FOLFIRI/FOLFOX±帕尼单抗或FOLFIRI±西妥昔单抗^{hh}[KRAS/NRAS基因野生型]^{e,ii}随后同期或分期行结肠切除术^{dd}及转移瘤切除
或
结肠切除术^{dd}随后化疗(2-3个月)
FOLFIRI/FOLFOX/CapeOx^{ff}±贝伐单抗^{gg} 或
FOLFIRI/FOLFOX±帕尼单抗或FOLFIRI±西妥昔单抗^{hh}[KRAS/NRAS基因野生型]^{e,ii}
随后转移瘤分期切除

辅助治疗^z

(转移灶已切除)
(推荐6个月的围手术期治疗)^{jj}



监测

如果患者为无肿瘤残存(NED)的IV期:
• 病史和体检, 每3~6个月1次, 共2年,
然后每6个月1次, 总共5年
• CEA检测, 每3~6个月1次, 共2年, 然后每6个月1次, 连续3~5年
• 胸/腹/盆腔CT^h, 投2年每3~6个月1次,
然后每6~12个月1次, 总共5年
• 1年内进行结肠镜检查^b, 如果术前因
肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查, 术后
3-6个月检查
➢ 若发现进展期腺瘤, 需在1年内复查
➢ 若未发现进展期腺瘤^v, 则3年内复
查, 然后每5年一次^w

如复发
见诊断检查
(COL-9)

^b 所有结肠癌患者都应询问家族史并考虑评估风险, 如果患者疑似遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病(FAP)和轻表型家族性腺瘤性息肉病(AFAP),
请参考遗传/家族高风险 NCCN 评估指南: 结直肠

^c 见病理评估的原则 (COL-A5-4) — KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测。

^g 见外科治疗的原则 (COL-B 3-2)。

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

^v 绒毛状腺瘤, 直径大于 1cm, 或有高级别不典型增生

^w 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.

^z 见病理评估原则(COL-A)-对林奇综合征进行卫星灶不稳定 (MSI) 或错配修复蛋白 (MMR) 检测。

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

^{ee} 手术优于局部消融 (例如: 图像引导射频消融或 SBRT)。然而, 对于肝脏单发转移考虑采用这些局部治疗方法 (COL-B 和 COL-D)。

^{ff} 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。

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

^{hh} 对于潜在可切除肝转移病灶的患者, 使用 FOLFOX+西妥昔单抗目前尚有争议。

ⁱⁱ 尚缺乏足够的数据, 依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。

^{jj} 围手术期总化疗时间不超过 6 个月。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-6

5				
4				
3				
2				
1				
	E	S	Q	C
	A			

同时性可切除肝/肺转移新辅助/辅助化疗的证据模块 (COL-6)

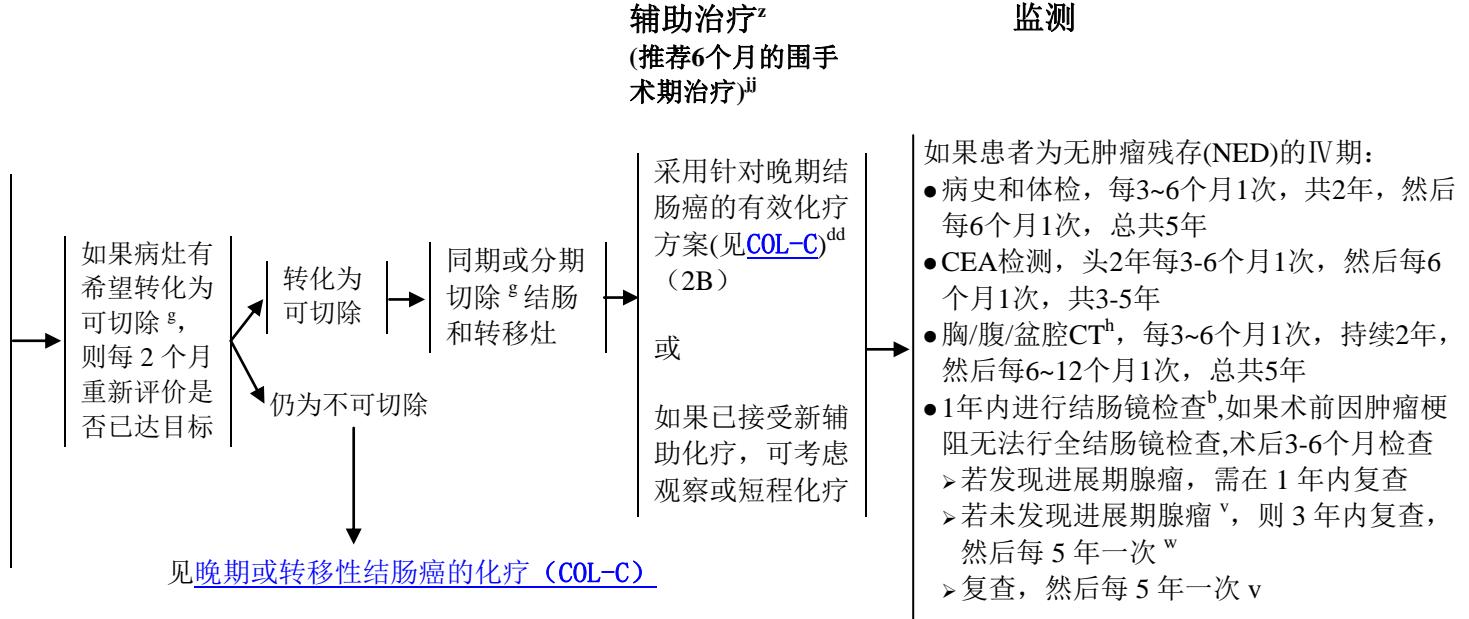
	新辅助/ 两次切除之间	辅助
CapeOX		
CapeOX + 贝伐单抗		N/A
FOLFIRI		N/A
FOLFIRI + 贝伐单抗		N/A
FOLFIRI + 西妥昔单抗		N/A

	新辅助/ 两次切除之间	辅助
FOLFIRI + 帕尼单抗		N/A
FOLFOX		
FOLFOX + 贝伐单抗		N/A
FOLFOX + 西妥昔单抗		N/A
FOLFOX + 帕尼单抗		N/A

治疗

不可切除的^g同时性
仅有肝和/或肺转移

- 全身治疗
(FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX^{ff}
土贝伐单抗^{gg}
或FOLFIRI/FOLFOX土帕尼单抗
或西妥昔单抗^{hh}[仅
KRAS/NRAS基因野生型]^{e,ii}
或FOLFOXIRI土贝伐单抗)
- 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^g



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

^e 见 [病理评估的原则 \(COL-A5-4\)](#) — KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测。

^g 见 [外科治疗的原则 \(COL-B 3-2\)](#)。

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

^v 绒毛状腺瘤，直径大于 1cm，或有高级别不典型增生

^w 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.

^z 见 [病理评估原则 \(COL-A\)](#)-对林奇综合征进行卫星灶不稳定 (MSI) 或错配修复蛋白 (MMR) 检测。

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

^{ff} 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。

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

^{hh} 对于潜在可切除肝转移病灶的患者，使用 FOLFOX+西妥昔单抗目前尚有争议。

ⁱⁱ 尚缺乏足够的数据，依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。

^{jj} 围手术期总化疗时间不超过 6 个月。^{hh} 围手术期化疗时间不应该超过 6 个月。

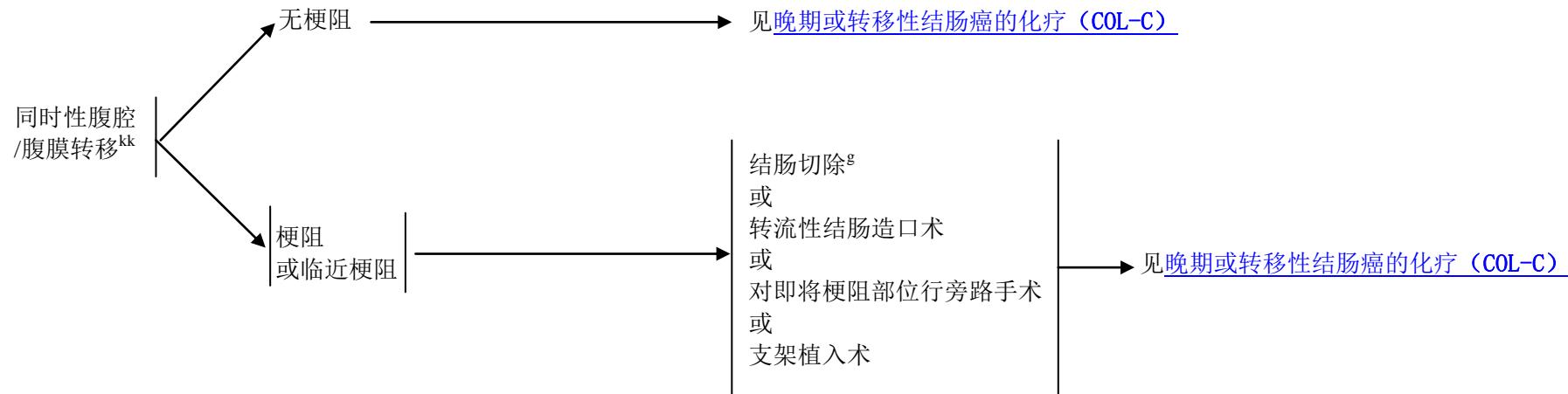
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-7

发现

主要治疗



g 见外科治疗的原则 (COL-B 3-2)。

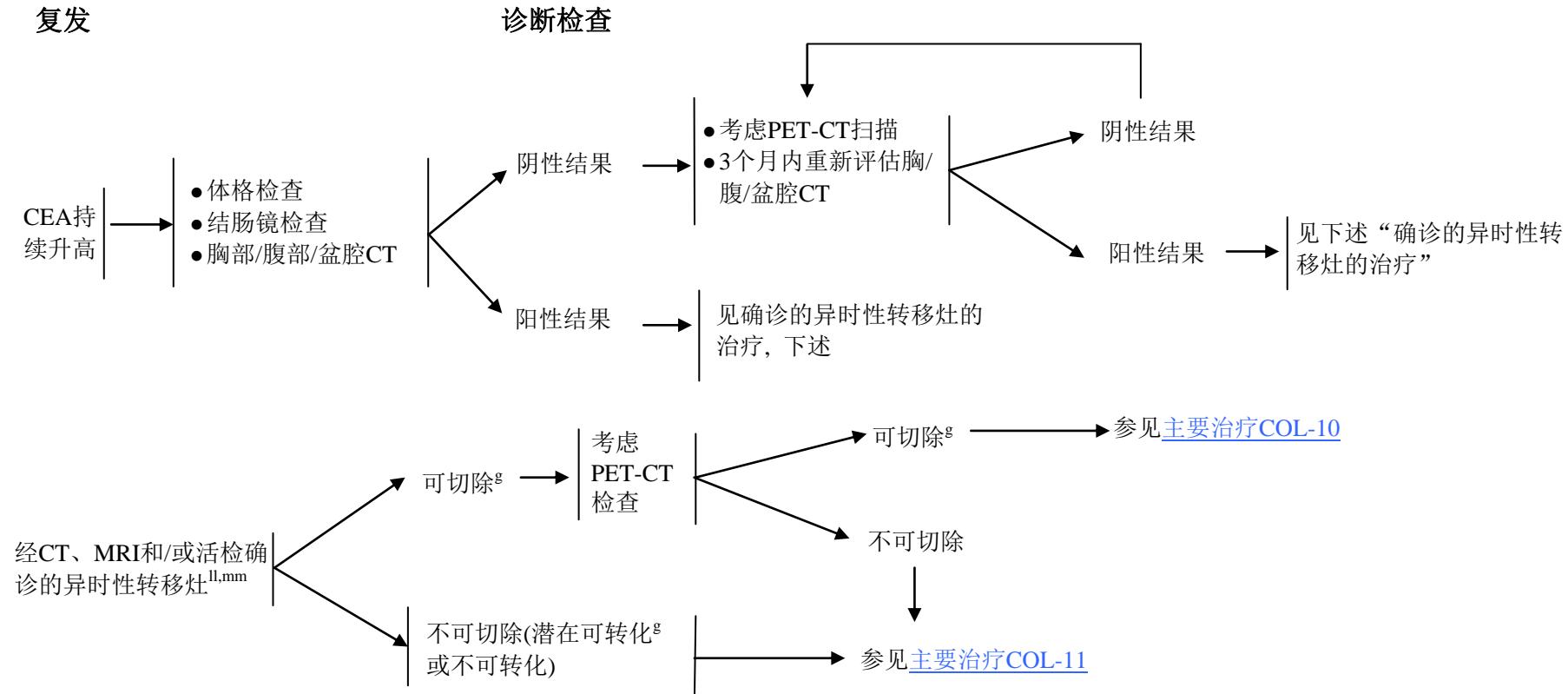
kk除非临床试验，否则不推荐激进的肿瘤细胞减灭术和/或腹腔内化疗。如果可以实现R0切除，有经验的中心可考虑手术切除孤立的腹膜转移疾病。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-8

复发



g 见手术原则 (COL-B 3-2)

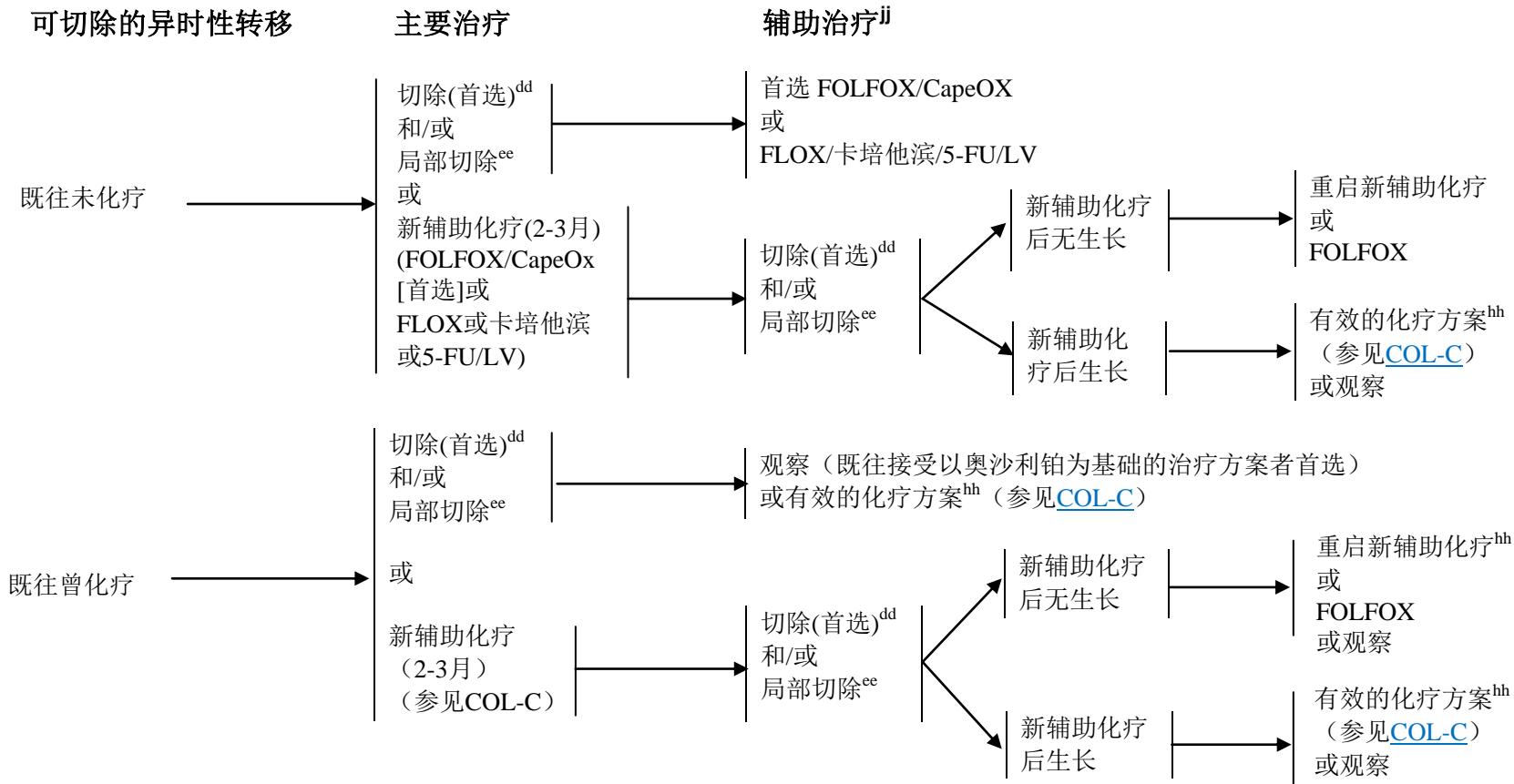
II 检测肿瘤 RAS 基因(KRAS 第 2 外显子和非 2 外显子及 NRAS)和 RAF 基因状态。见 [病理评估的原则 \(COL-A 5-4\)](#) — KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测。

mm 对于潜在可切除的患者必须接受包括外科专家在内的多学科会诊评估

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-9



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

^{ee} 手术优于局部消融（例如：图像引导射频消融或 SBRT）。然而，对于肝脏单发转移考虑采用这些局部治疗方法 (COL-B 和 COL-D)。

^{jj}围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-10

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

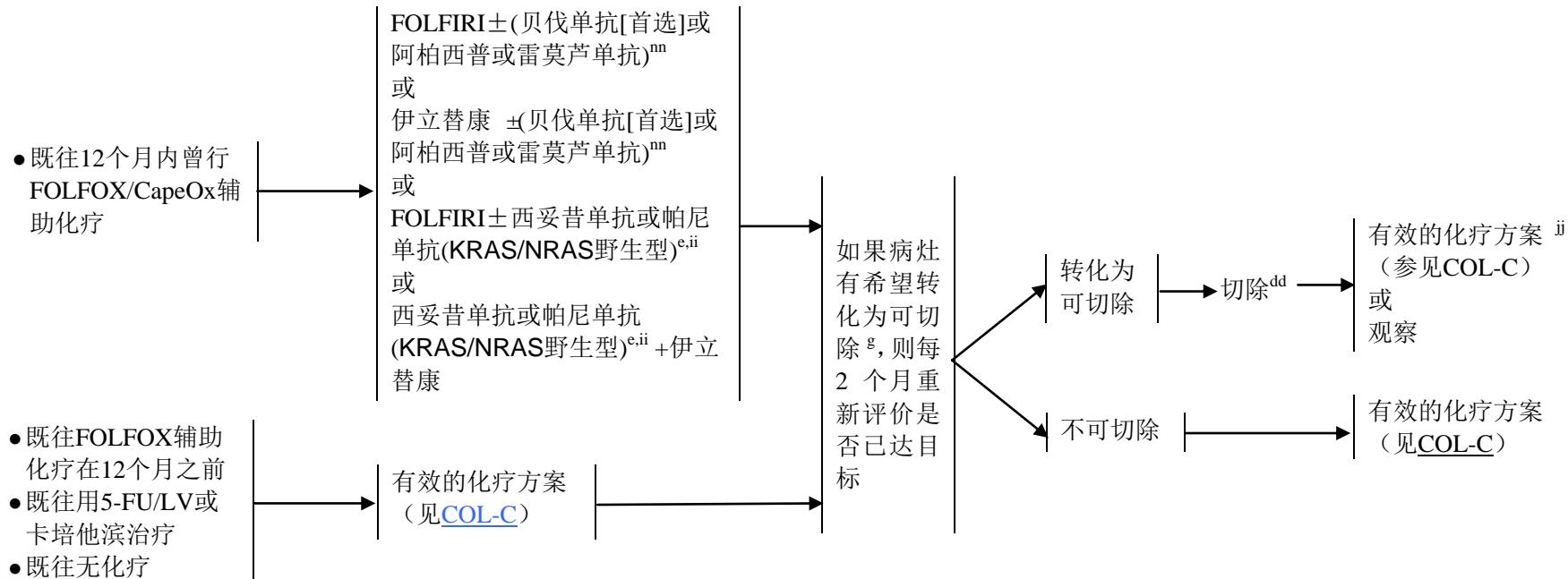
可切除异时性转移瘤的新辅助/辅助化疗证据模块 (COL-10)

	新辅助	辅助
5-FU/LV		
卡培他滨		
CapeOX		
FLOX		
FOLFOX		

COL-10A

不可切除的
异时性转移

主要治疗



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

g 见外科治疗的原则 (COL-B 3-2)。

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

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

jj 围手术期治疗总疗程最多不超过6个月。

nn 基于毒性和经济成本, 贝伐单抗是首选的抗血管生成剂。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-11

病理评估的原则 (5-1)

内镜下切除的恶性息肉

- 恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层 (pT1)，pTis 不属于“恶性息肉”。
- 预后良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润，切缘阴性。目前尚无对切缘阳性的统一定义。有人把阳性切缘定义为：(1)肿瘤距切缘小于 1mm；(2)肿瘤距切缘小于 2mm；(3)电刀切缘可见癌细胞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、无脉管浸润的恶性广基息肉，能够通过内镜下切除获得成功治疗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：
 - 肿瘤的分级
 - 肿瘤浸润深度 (T)
 - 检出淋巴结数目以及阳性淋巴结数目 (N)
 - 近端、远端及放射状切缘的情况⁸⁻⁹ [见分期 \(ST-1\)](#)
 - 淋巴血管浸润^{10,11}
 - 神经周围浸润 (PNI)¹²⁻¹⁴
 - 淋巴结外肿瘤种植 (ENTD)¹⁵⁻¹⁸

病理分期 (续) 见 [COL-A 5-2](#)

淋巴结评估见 [COL-A 5-3](#)

KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测见 [COL-A 5-4](#)

参考文献见 [COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A
5-1

病理评估的原则 (5-2)

病理分期 (续)

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

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A
5-2

病理评估的原则 (5-3)

淋巴结评估

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

前哨淋巴结和由免疫组化 (IHC) 检出的微转移

- 前哨淋巴检出后可以进行更详细的组织学和/或免疫组化检查以明确是否存在转移癌。有文献报道对其进行连续切片 HE 染色和/或 IHC 染色检测 CK 阳性的细胞³⁰⁻³⁴。仅用 IHC 检出单个肿瘤细胞的临床意义还是有争议的。尽管第七版 AJCC 癌症分期手册³⁵ 将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞 (ITC)，为 pN0 而非转移性癌，但有学者对此提出挑战；一些学者认为大小不该影响转移性癌的诊断，他们认为那些具有生长证据（例如腺体样分化、淋巴窦扩张或者间质反应）的肿瘤灶，不论大小如何，皆应诊断为淋巴结转移³⁶。
- 有些研究指出，HE 染色确诊的 II 期 (N0) 结肠癌中，若 IHC 发现淋巴结中有 CK 阳性的细胞则预后较差。但也有其他研究观察不到此差异。在这些研究中，ITC 被归入微转移范畴³⁷⁻⁴²。
- 目前应用前哨淋巴结以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎^{30-34,38-42}。

[恶性息肉、适合切除的结肠癌和病理分期见 COL-A 5-1](#)

[病理分期见 COL-A 5-2](#)

[KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测见 COL-A 5-4](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A
5-3

病理评估的原则 (5-4)

KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测

- 所有转移性结直肠癌患者都应进行 RAS 基因检测（KRAS 和 NRAS）。所有已知的 RAS 基因突变，西妥昔单抗及帕尼单抗就不再适用于此类患者的治疗^{43,44,45}。越来越多的证据表明，BRAF V600E 突变导致单独使用或者与化疗联合使用使用帕尼单抗或西妥昔单抗无效⁴⁶⁻⁴⁸
- KRAS、NRAS 和 BRAF 突变的检测应在经临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。具体方法不限（基因测序、杂交等均可）。
- 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。所取组织可以是原发结直肠癌组织和/或转移灶。有文献报道两种标本的 KRAS, NRAS 和 BRAF 突变情况相似。⁴⁹

突变检测**卫星灶不稳定 (MSI) 或错配修复蛋白 (MMR) 检测 -**

- 年龄小于等于 70 岁，或大于 70 岁但符合 Bethesda 指引诊断标准的结直肠癌患者，都应进行 Lynch 综合征筛查 (IHC/MSI)⁵⁰ 参见遗传/家族高风险 NCCN 评估指南：结直肠
- MLH1 缺失的 BRAF V600E 突变可排除林奇综合征的诊断。
- 由于 II 期 MSI-H 患者预后较好，而且不能从 5-FU 辅助治疗中获益，所有 II 期患者均需行 MMR 或 MSI 检测。⁵¹
- 所有伴有转移的患者也需要行 MMR 或 MSI 检测。

[恶性息肉和适合手术切除结肠癌见 COL-A 5-1](#)

[病理分期见 COL-A 5-2](#)

[淋巴结评估见 COL-A 5-3](#)

[参考文献见 COL-A 5-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-A
5-4

病理评估的原则 (5-5)

参考文献

- ¹Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- ²Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- ³Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- ⁴Seitz 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.
- ⁵Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology aid prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25:437-444.
- ⁶Haggitt 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.
- ⁷Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:915-916
- ⁸Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Cancer J Clin* 2004;54: 295-308
- ⁹Compton 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.
- ¹⁰Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- ¹¹Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition. Springer NY, 2010.
- ¹²Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- ¹³Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- ¹⁴Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
- ¹⁵Goldstein NS and Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2228-2238.
- ¹⁶Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- ¹⁷Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54.
- ¹⁸Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855
- ¹⁹Sobin LH, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for PN0. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- ²⁰Le 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.
- ²¹Sarli 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.
- ²²Swanson 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.
- ²³Chaplin 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.
- ²⁴Maurel 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.
- ²⁵Procard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ²⁶Joseph 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.
- ²⁷Goldstein 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.
- ²⁸Scott KWM, and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- ²⁹Johnson PM, Porter GA, Riccardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIIB and 1110 colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3570-3575
- ³⁰Turner 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.
- ³¹Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Sem Oncol* 2004; 31:374-81.
- ³²Wood 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.
- ³³Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-1763.
- ³⁴Bertagnolli 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.
- ³⁵AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al (editors) Springer, New York, 2010
- ³⁶Jass 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.
- ³⁷Hermanek P, Huller RVP, Sabin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668-2673
- ³⁸Noura 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.
- ³⁹Yasuda 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.
- ⁴⁰Noura 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.
- ⁴¹Oberg 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.
- ⁴²Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolonic 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.
- ⁴³Lievre 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.
- ⁴⁴Amado 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.
- ⁴⁵Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab—FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369 :1023-1024
- ⁴⁶Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705-5712.
- ⁴⁷Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl;abstr 3506).
- ⁴⁸Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer 49 receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015.
- ⁴⁹Etienne-Gimel M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- ⁵⁰Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565.
- ⁵¹Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

外科治疗的原则（3-1）

结肠切除术

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

[转移瘤可切除和局部治疗的标准见COL-B 3-2](#)

[见COL-B 3-3脚注](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-B
3-1

外科治疗的原则 (3-2)

转移瘤可切除和手术中局部治疗的标准

肝转移

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

肺转移

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

转化为可切除病灶的评估

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

[见COL-B 3-3脚注](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-B
3-2

外科治疗的原则（3-3）

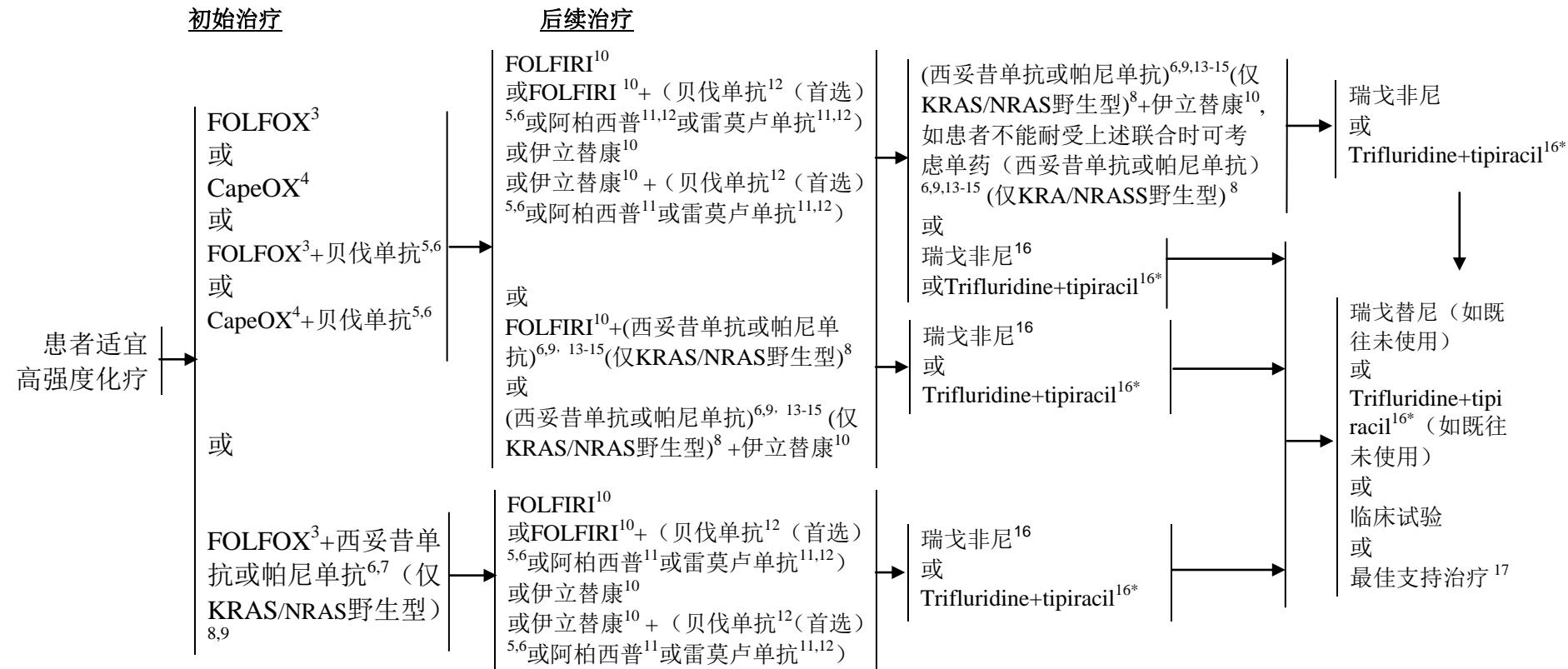
参考文献

- ¹LeVoyer 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.
- ²The 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.
- ³Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
- ⁴Nelson 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.
- ⁵Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213.
- ⁶Abdalla 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.
- ⁷Charnsangavej 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.
- ⁸Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- ⁹Nordlinger 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.
- ¹⁰Fong 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.
- ¹¹Choti 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.
- ¹²Reddy 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.
- ¹³Covey 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.
- ¹⁴Adam 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.
- ¹⁵Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- ¹⁶McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolo PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
- ¹⁷Regnard 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.
- ¹⁸Inoue 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.
- ¹⁹Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- ²⁰Rena 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.
- ²¹Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- ²²Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- ²³Yano 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.
- ²⁴Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-272.
- ²⁵Adam 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.
- ²⁶Rivoire 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.
- ²⁷Vauthey 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.
- ²⁸Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
- ²⁹Benoist 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.
- ³⁰Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1284-92.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

治疗延续——晚期或转移性疾病的化疗¹: (9-1)



额外的治疗方法见COL-C 9-2至COL-C 9-3

不适宜进行高强度治疗的患者，参见COL-C 9-4

*TAS-102

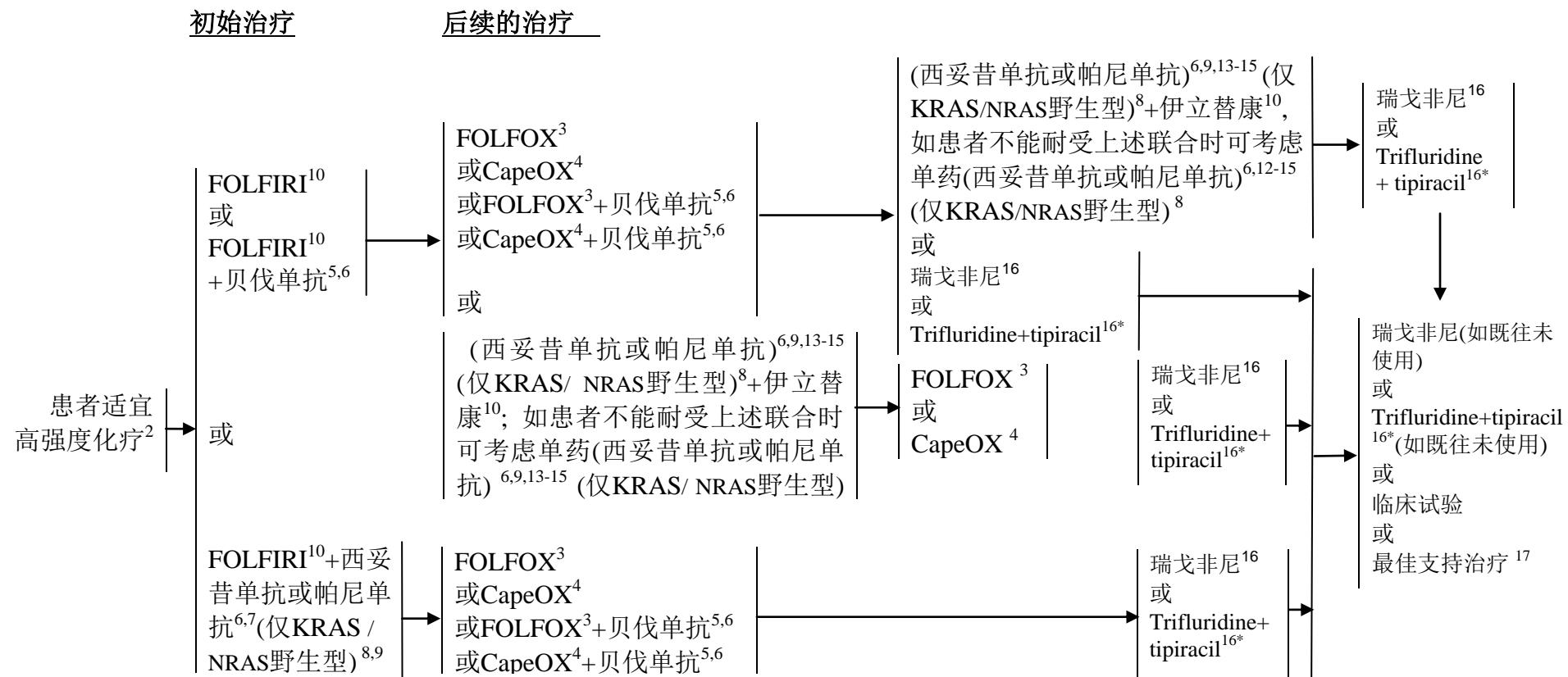
脚注见COL-C 9-5

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C
9-1

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗^{1:} (9-2)



*TAS-102

额外的治疗方法见[REC-E 9-1](#)至[REC-E 9-3](#)

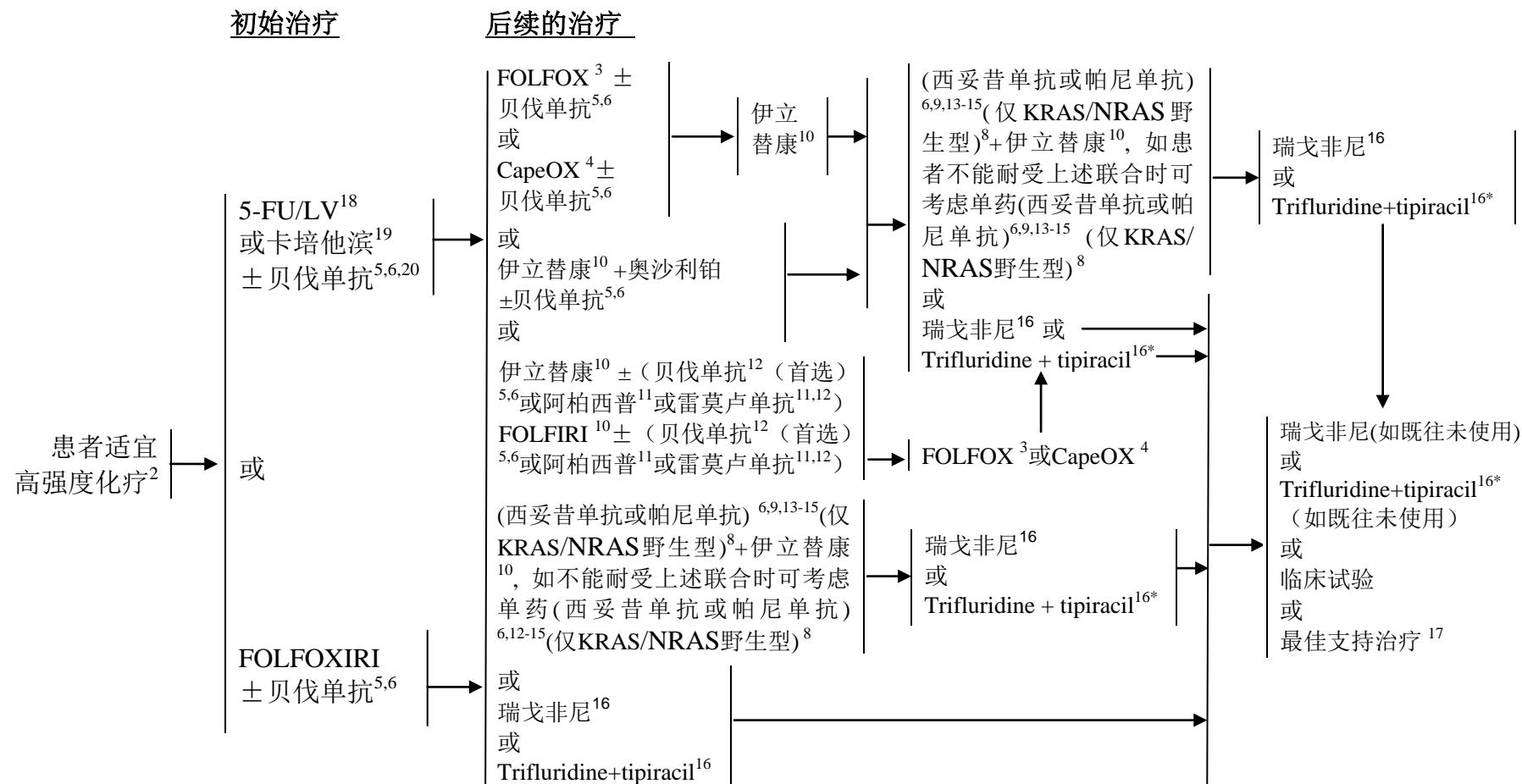
不适宜进行高强度治疗的患者，参见[REC-E 9-4](#)

脚注见[COL-C 9-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

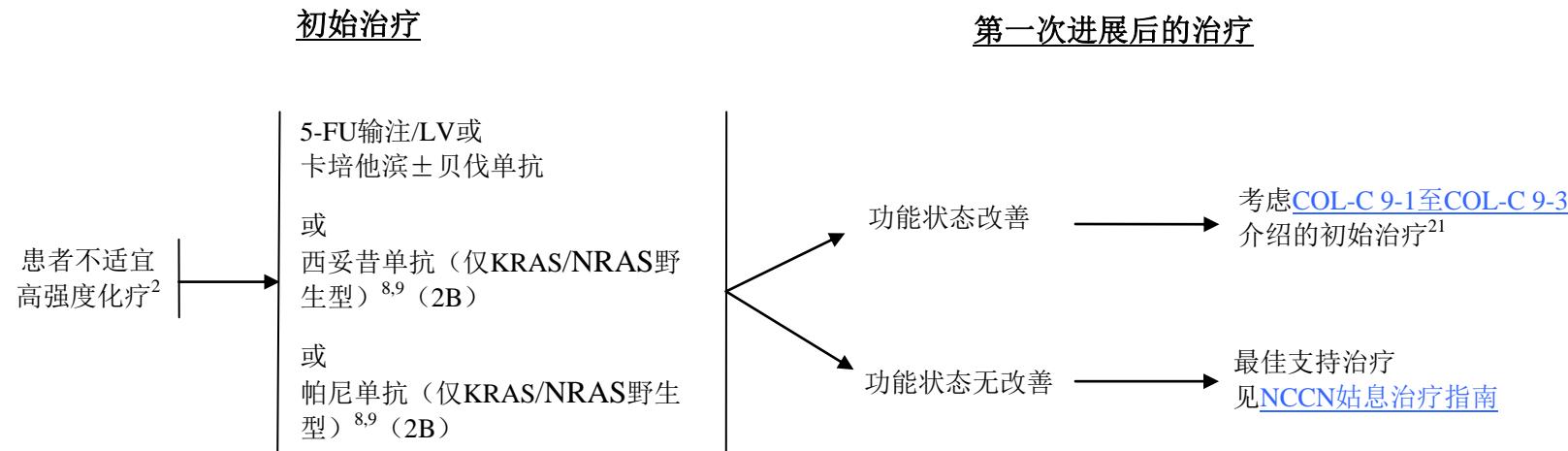
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

COL-C
9-2

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗^{1:} (9-3)

*TAS-102

脚注见COL-C 9-5

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗¹: (9-4)

脚注见COL-C 9-5

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C
9-4

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（一线）

方案	一线治疗
5-FU/LV	
5-FU/LV + 贝伐单抗	
卡培他滨	
卡培他滨 + 贝伐单抗	
CapeOX	

方案	一线治疗
CapeOX + 贝伐单抗	
西妥昔单抗	
FOLFIRI	
FOLFIRI + 贝伐单抗	
FOLFIRI + 西妥昔单抗	

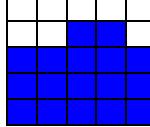
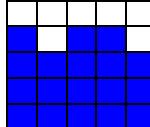
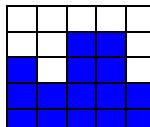
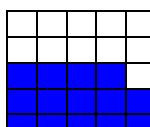
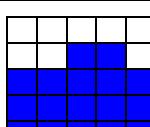
方案	一线治疗
FOLFIRI + 帕尼单抗	
FOLFOX	
FOLFOX + 贝伐单抗	
FOLFOX + 西妥昔单抗	
FOLFOX + 帕尼单抗	

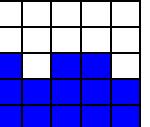
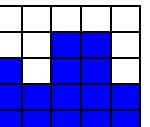
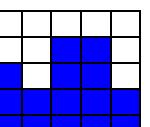
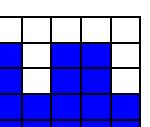
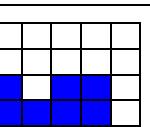
方案	一线治疗
FOLFOXIRI	
FOLFOXIRI + 贝伐单抗	
帕尼单抗	

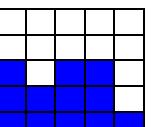
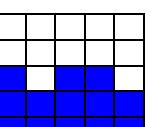
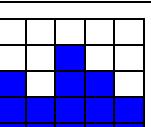
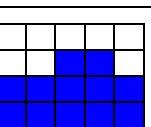
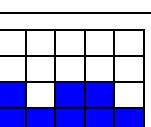
COL-C
EB1

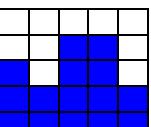
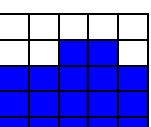
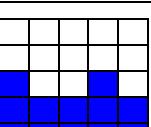
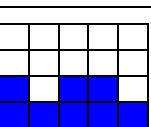
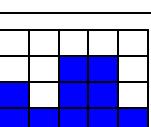
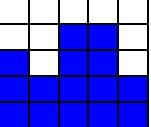
5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

晚期或转移性疾病的证据模块（二线）

方案	二线治疗
CapeOX	
CapeOX + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
CapeOX + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
西妥昔单抗	
FOLFIRI	

方案	二线治疗
FOLFIRI + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 西妥昔单抗	
FOLFIRI + 帕尼单抗	
FOLFIRI + 雷莫芦单抗 (既往使用过贝伐单抗)	

方案	二线治疗
FOLFIRI + 雷莫芦单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 阿柏西普 (既往使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 阿柏西普 (既往未使用过贝伐单抗)	
FOLFOX	
FOLFOX + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	

方案	二线治疗
FOLFOX + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康	
伊立替康 + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
伊立替康 + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 + 帕尼单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 + 西妥昔单抗	

COL-C
EB2-1

5					
4					
3					
2					
1	E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（二线）（续）

方案	二线治疗
伊立替康 +奥沙利铂	
IROX +贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
IROX +贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 +帕尼单抗	
伊立替康 +雷莫芦单抗 (既往使用过贝伐单抗)	

方案	二线治疗
伊立替康 +雷莫芦单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 +阿柏西普 (既往使用过贝伐单抗)	
伊立替康 +阿柏西普 (既往未使用过贝伐单抗)	
帕尼单抗	
瑞戈非尼	

方案	二线治疗
三氟胸昔 +TIPI 噻啶 (TAS-102)	

COL-C
EB2-2

5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（三线及以后）

方案	三线治疗	四线治疗	五线治疗	六线治疗
CapeOX		N/A	N/A	N/A
西妥昔单抗			N/A	N/A
FOLFOX		N/A	N/A	N/A
伊立替康		N/A	N/A	N/A
伊立替康 + 西妥昔单抗 或 帕尼单抗			N/A	N/A

方案	三线治疗	四线治疗	五线治疗	六线治疗
帕尼单抗			N/A	N/A
瑞戈非尼 (既往用过 TAS-102)				
瑞戈非尼 (既往未用过 TAS-102)				N/A
TAS-102 (既往用过 瑞戈非尼)				
TAS-102 (既往未用过 瑞戈非尼)				N/A

晚期或转移性直肠癌的化疗（9-5）

1 化疗的参考文献见[化疗方案及参考文献 \(COL-C 9-6\)](#)。

2 治疗中不应该使用PET-CT来监测疗效，推荐使用增强CT或MRI。

3 若FOLFOX或CapeOX治疗3-4个月后或如果出现严重的神经毒性（≥2度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400。目前仍没有证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。

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

5 65岁及以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。

6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (6): 563-572..

7 如果初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或者随后的治疗中均不应再使用西妥昔单抗或者帕尼单抗。

8 见病理评估的原则 (REC-A 6-5) ——KRAS、NRAS和BRAF突变检测和MSI或MMR检测。

9 尚缺乏足够的数据，依据患者的V600E BRAF突变状态来指导抗EGFR单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。

10 使用伊立替康应慎重，对Gilbert病或血清胆红素升高的患者应减少剂量。目前已可进行UGT1A1的商业化检测，但尚无在临床应用的指南。

11 目前无数据表明FOLFIRI-阿柏西普或FOLFIRI-雷莫芦单抗对FOLFIRI-贝伐珠单抗治疗后进展患者有效，亦无数据证实无效。阿柏西普和雷莫芦单抗联合FOLFIRI时，对未使用过FOLFIRI的患者有效。

12 基于毒性反应和/或费用的考虑，推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。

13 西妥昔单抗适用于与含伊立替康的方案联用，若患者不能耐受伊立替康则可使用西妥昔单抗单药治疗。

14 尚未证实EGFR检测具有疗效预测价值，因此不常规推荐EGFR检测。不能以EGFR的检测结果来采用或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

15 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。

16 对于那些应用过所有有效治疗仍疾病进展的患者，可考虑用Regorafenib或trifluridine+tipiracil（即 KRAS突变型及KRAS野生型，既往已行抗EGFR治疗的人群）

17 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。

18 首选静脉输注5-FU。

19 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。

20 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。

21 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C
9-5

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案 (9-6)

FOLFOX

mFOLFOX6

奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉输注 2 小时，第 1 天*
 LV** 400 mg/m^2 静脉输注 2 小时，第 1 天
 5-FU 400 mg/m^2 静脉推注，第 1 天，然后 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ 天持续静脉输注
 (总量 2400 mg/m^2 ，输注 46~48 小时) †
 每 2 周重复^{1,2,3}

mFOLFOX6+贝伐单抗 ^{2,4,¶}

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

mFOLFOX6+帕尼单抗 ^{2,5}

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

FOLFOX+西妥昔单抗 ^{2,6}

奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉输注 2 小时，第 1 天*
 LV** 400 mg/m^2 静脉输注 2 小时，第 1 天
 5-FU 400 mg/m^2 静脉推注，第 1 天，然后 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ 天持续静脉输注
 (总量 2400 mg/m^2 ，输注 46~48 小时) †
 西妥昔单抗组 400 mg/m^2 IV, 第一次注射大于 2 小时，然后 250 mg/m^2 IV 每周注射超过 60 分钟每周
 或者西妥昔单抗 500 mg/m^2 IV 超过 2 小时，第一天，每 2 周一次
 每 2 周重复

CapeOX ¹

奥沙利铂 130 mg/m^2 IV 大于 2 小时，第一天*
 卡培他滨 $850\sim1000^\ddagger \text{ mg/m}^2$ ，每天两次口服，第 1~14 天，随后休息 7 天
 每 3 周重复

CapeOX ¹+贝伐单抗 ^{7,¶}

奥沙利铂 130 mg/m^2 IV 大于 2 小时，第一天*
 卡培他滨 $850\sim1000^\ddagger \text{ mg/m}^2$ ，每天两次口服，第 1~14 天，随后休息 7 天
 贝伐单抗 7.5 mg/kg IV, 第一天
 每 3 周重复

[参考文献见 COL-C 9-9](#)

*奥沙利铂可 >2 小时给药，或可以 $1 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ 速度输注。醛氢叶酸应与奥沙利铂同时输注。 Cersek A, Park V, Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of $1 \text{ mg/m}^2/\text{min}$. J Clin Oncol 33, 2015(suppl; abstr e14665).

**左旋 LV 200 mg/m^2 等效于 LV 400 mg/m^2 。

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

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C
9-6

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案 (9-7)

FOLFIRI⁸

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 每2周重复

FOLFIRI⁸+贝伐单抗^{9,¶}

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 贝伐单抗5mg/kg 静注，第一天
 每2周重复

FOLFIRI⁸+西妥昔单抗¹⁰

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注(总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 每2周重复
 西妥昔单抗400mg/m² 第一次静注超过2小时，然后250mg/m²静注超过60分钟，每周重复¹¹
 或西妥昔单抗500mg/m²静注超过2小时，第一天，每2周一次¹²

FOLFIRI⁸+帕尼单抗¹³

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 帕尼单抗6mg/kg IV 大于60分钟，第一天
 每2周重复

FOLFIRI +阿柏西普¹⁴

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 阿柏西普 4mg/kg IV
 每2周重复

卡培他滨¹⁵

850~1,250 mg/m²，口服，每天2次，第1~14天；每3周重复

卡培他滨¹⁵ + 贝伐单抗^{7,¶}

850~1250 mg/m² 口服 每日2次，1~14天；每3周重复
 贝伐单抗 7.5 mg/kg, IV， 第一天，每3周重复

[参考文献见 COL-C 9-9](#)

**左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

†NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1200 mg/m²/d的表述，而不是2400 mg/m²，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

‡该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量1000 mg/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大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-C
9-7

晚期或转移性直肠癌的化疗-化治疗方案 (9-8)

静脉推注或输注5-FU/LV

Roswell-Park方案¹⁶

LV 500 mg/m²静脉输注2小时，第1、8、15、22、29、36天

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

简化的双周5-FU输注/LV方案 (sLV5FU2)⁸

LV** 400 mg/m²静脉滴注2小时，第1天

随后5-FU 400 mg/m²静脉推注，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]

每2周重复

每周方案

LV 20 mg/m²静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m²在LV输注开始1小时后静脉推注
每周重复¹⁷

LV 500 mg/m²，5-FU 2600 mg/m²24小时输注，每周重复¹⁹

IROX²⁰

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时；然后伊立替康200 mg/m²静脉输注30~90分钟，
每3周重复

FOLFOXIRI²¹

伊立替康165 mg/m², IV 第一天，奥沙利铂85 mg/m²，第一天，LV 400*mg/m²，
静脉输注，第1天，然后5-Fu 1600 mg/m²/d×2天持续静脉输注(总量3200 mg/m²，
输注48小时)[†]，第1天开始；每2周重复土贝伐单抗²¹ 5mg/kg IV, 第一天

5-FU使用剂量是基于欧洲研究的数据。美国患者往往对5-FU耐受的剂量较差。5-FU初始计量推荐为和FOLFOX或者FOLFIRI一样。

伊立替康

伊立替康125 mg/m²静脉输注30~90分钟，第1、8天，每3周重复^{23,24}

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

西妥昔单抗(仅KRAS/NRAS野生型) ± 伊立替康

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²输注，然后每周250 mg/m²²⁵

或西妥昔单抗500 mg/m²，每2周重复¹²

± 伊立替康 300~350 mg/m²静脉输注，每3周重复

或伊立替康 180 mg/m²静脉输注，每2周重复

或伊立替康 125 mg/m²静脉输注，第1、8天，每3周重复

西妥昔单抗(仅KRAS/NRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²输注，然后250 mg/m²，每周1次²⁵

或西妥昔单抗500 mg/m²，每2周重复¹²

帕尼单抗(仅KRAS/NRAS野生型)²⁶

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

瑞戈非尼²⁷

瑞戈非尼 160mg，口服，每日一次，第1~21天，每28天重复

trifluridine+tipiracil 35 mg/m² (增至最大剂量80 mg 每剂 (基于 trifluridine含量) po bid, d1-5和d8-12。每28天重复一次²⁸.
(三氟胸昔-Tipi嘧啶，即TAS-102)

**左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

[†]NCCN推荐化疔医嘱应限制在24小时之内(即，采用1200 mg/m²/d的表述，而不是2400 mg/m²，输注46小时)，以最大程度地减少医疗失误。

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

§ 常规下瑞戈非尼初始低剂量(80-120mg)使用，逐渐加量，直至最大可耐受剂量。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

[文献见 COL-C 9-9](#)

COL-C
9-8

晚期或转移性直肠癌的化疗-参考文献 (9-9)

- 1 deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2000;11:1477-1483.
- 2 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>
- 3 Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000 Nov;11(11):1477-83.
- 4 Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 5 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4697-4705.
- 6 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). ASCO Meeting abstracts 2014;32:LBA3.
- 7 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>
- 8 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 9 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>
- 10 Heinemann V, von Weikersthal LF, 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. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 11 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.
- 12 Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- 13 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>
- 14 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of afibertcept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus lowdose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- 19 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-47.
- 20 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550.
- 21 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670-1676..
- 22 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4):Abstract 336
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Van Cutsem E, Teijpar S, Van Beckvoort D, et al. Intrapatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- 26 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.
- 27 Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 4):LBA385. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87795
- 28 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECOURSE). *N Engl J Med* 2015; 372:1909-19.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

放射治疗的原则

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-D

II 期结肠癌的风险评估原则^{1, 2, 3}

- 患者/医生讨论治疗的潜在利弊包括预后方面的内容。这包括讨论支持治疗的直接证据、从间接证据推断的临床受益、治疗相关的并发症、高危预后因素和患者意愿。
- 当决定是否进行辅助治疗时，以下因素需考虑在内：
 - 检出的淋巴结数目 (<12)
 - 不良预后因素（如，组织学分化差（除外 MSI-H 样肿瘤），淋巴管/血管侵犯，肠梗阻，神经侵犯，局限肠穿孔，或切缘接近、不确定或阳性）
 - 评估其他伴发病和预期寿命
- 辅助化疗的获益对于改善生存而言不超过 5%。
- MSI 检测-见 [遗传性/家族性高危评估 NCCN 指南: 结直肠癌](#)
 - 年龄小于等于 70 岁，或大于 70 岁但符合 Bethesda 指引标准的结直肠癌患者，都应进行 Lynch 综合征筛查（IHC/MSI）⁴
 - 所有 II 期病人都应进行 MMR 或 MSI 检测，因为 II 期 MSI-H 病人可能有较好的预后，且无法从 5-FU 辅助化疗中获益。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; 16(22): 3408-3419.

2 Figueiredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the cancer care ontario program in evidencebased care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004; 16(22): 3395-3407.

3 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22(10): 1797-1806.

4 Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. JAMA 2012; 308:1555-1565.

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-E

辅助治疗原则（2-1）

- 对于III期结肠癌，FOLFOX疗效优于5-FU/CF^{1,2}。对于III期结肠癌卡培他滨/奥沙利铂的疗效优于5-FU推注/LV。FLOX是除外FOLFOX或者CapeOx之外的另一种选择，但是优先选择FOLFOX或者CapeOx³。
- 对III期结肠癌，卡培他滨疗效似乎与推注5-FU/CF类似⁴。
- 尚无证据显示增加奥沙利铂至5-FU/LV方案中可以使II期患者生存获益⁵。FOLFOX应用于高危II期是合理的，但不适用于预后良好或低危的II期患者。
- 尚未证实增加奥沙利铂至5-FU/LV方案中可以使70岁或以上的老年患者受益⁵。
- 贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗或伊立替康不应该用于II期或III期患者的辅助化疗，除非是临床试验。

[辅助治疗的原则-化疗方案和参考文献见 COL-F 2-2](#)

1. 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.
2. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16. Epub 2009 May 18.
3. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204.
4. 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.
5. Tournigand C, André T, Bonneterre F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;published online ahead of print on August 20, 2012..

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-F
2-1

辅助治疗的原则-化疗方案和参考文献 (2-2)

mFOLFOX6

奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉输注2小时，第1天
 LV* 400 mg/m^2 静脉输注2小时，第1天
 5-FU 400 mg/m^2 静脉推注，第1天，然后 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ 持续静脉输注
 (总量 2400 mg/m^2 ，输注46~48小时)[†]
 每2周重复^{1,2,3}

FLOX⁴

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

卡培他滨⁵

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

CapeOX⁶

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

5-FU/LV

- LV 500 mg/m^2 静脉输注2小时，每周1次 $\times 6$ 周
 5-FU 500 mg/m^2 在LV输注开始1小时后静脉推注，每周1次 $\times 6$ 周
 每8周重复，共4个周期⁷
- 简化的双周5-FU输注/LV方案 (sLV5FU2)⁸
 LV* 400 mg/m^2 静脉滴注2小时，第1天
 随后5-FU 400 mg/m^2 静脉推注，然后 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ 天持续静脉输注
 (总量 2400 mg/m^2 ，输注46~48小时)[†]
 每2周重复

*奥沙利铂可 >2 小时给药，或可以 $1 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ 速度输注。醛氢叶酸应与奥沙利铂同时输注。

Cercek A, Park V, Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of $1 \text{ mg/m}^2/\text{min}$. J Clin Oncol 33, 2015(suppl; abstr e14665)

**左旋LV 200 mg/m^2 等效于LV 400 mg/m^2 。

† NCCN推荐化疔医嘱应限制在24小时之内（即，采用 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 的表述，而不是 2400 mg/m^2 ，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

- 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;
- 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; 83:393-399; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
- Maindrault-Goebel F1, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2000 Nov; 11(11):1477-83.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25:2198-2204.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352(26): 2696-2704.
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007; 25:102-109. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011; 29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.
- 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.
- Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999; 35(9):1343-7.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-F
2-2

随诊的原则

结肠癌长期随访保健计划

结肠癌监测：

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

疾病及治疗的远期后遗症处理：¹⁻⁵

- 慢性腹泻或失禁
 - 考虑止泻药、硬化大便药、调节饮食及成人尿布。

长期生存患者的建议和转诊至社区医生：⁶

(假定初级保健医生具有癌症随访的义务)

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

癌症筛查建议：

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

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

生活方式和健康咨询⁷。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

COL-G

表 1. T、N、M 的定义**原发肿瘤 (T)**

Tx 原发肿瘤无法评价

T0 无原发肿瘤证据

Tis 原位癌：局限于上皮内或侵犯黏膜固有层^a

T1 肿瘤侵犯黏膜下层

T2 肿瘤侵犯固有肌层

T3 肿瘤穿透固有肌层到达结直肠旁组织

T4a 肿瘤穿透腹膜脏层^bT4b 肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构^{b,c}**区域淋巴结 (N)**

Nx 区域淋巴结无法评价

N0 无区域淋巴结转移

N1 有 1-3 枚区域淋巴结转移

N1a 有 1 枚区域淋巴结转移

N1b 有 2-3 枚区域淋巴结转移

N1c 浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠/直肠周围组织内有肿瘤种植 (TD, tumor deposit)，无区域淋巴结转移

N2 有 4 枚以上区域淋巴结转移

N2a 4-6 枚区域淋巴结转移

N2b 7 枚及更多区域淋巴结转移

远处转移 (M)

Mx 远处转移无法评价

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 远处转移局限于单个器官或部位 (如肝、肺、卵巢，非区域淋巴结)

M1b 远处转移分布于一个以上的器官/部位或腹膜转移

表 2. 解剖分期/预后组别

期别	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
II A	T3	N0	M0	B	B2
II B	T4a	N0	M0	B	B2
II C	T4b	N0	M0	B	B3
III A	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
III B	T3-4a	N1	M0	C	C2
	T2-3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
III C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IV A	任何 T	任何 N	M1a	—	-
IV B	任何 T	任何 N	M1b	-	-

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

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

^c 肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT4b。但是，若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为 pT3。V 和 L 亚分期用于表明是否存在血管和淋巴管浸润，而 PN 则用以表示神经浸润(可以是部位特异性)。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

ST-1

讨论

NCCN 证据和共识的分类:

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

注: 如非标明, 所有共识级别均为2A类。

目录

概述	MS-2
文献检索标准及指南更新方法	MS-2
风险评估	MS-错误! 未定义书签。
分期	MS-4
病理	MS-4
维生素 D 在结直肠癌中的作用	MS-6
小肠及阑尾腺癌	MS-6
非转移性疾病的临床表现和治疗	MS-7
恶性息肉的诊断检查和处理	MS-7
浸润性无转移结肠癌的诊断检查和处理	MS-7
手术治疗	MS-8
可切除结肠癌的辅助化疗	MS-9
辅助化疗临床试验的研究终点	MS-9
II 期结肠癌的辅助化疗	MS-9
多基因检测	MS-11
老年患者的辅助化疗	MS-12
辅助化疗的时机	MS-错误! 未定义书签。
醛氢叶酸短缺	MS-错误! 未定义书签。
FOLFOX 与输注 5-FU/LV	MS-错误! 未定义书签。
FLOX	MS-错误! 未定义书签。
卡培他滨与 CapeOX	MS-错误! 未定义书签。
不推荐使用的方案	MS-错误! 未定义书签。
围手术期放化疗	MS-错误! 未定义书签。

可切除结肠癌的新辅助治疗	MS-14
转移性肿瘤的治疗原则	MS-2
结直肠癌转移瘤的外科治疗	MS-16
肝脏为导向的治疗方式	MS-16
肝动脉灌注	MS-16
动脉导向的栓塞治疗	MS-16
肝脏为导向的放射治疗	MS-16
肿瘤消融术	MS-17
肿瘤腹膜播散	MS-18
判定可切除性	MS-18
可切除性的转化	MS-19
可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗	MS-20
晚期或转移性疾病的化疗	MS-21
治疗的顺序和时机	MS-21
维持治疗	MS-21
不推荐的方案	MS-22
FOLFOX	MS-23
CapeOx	MS-24
FOLFIRI	MS-24
输注 5-FU/LV 和卡培他滨	MS-25
FOLFOXIRI	MS-25
贝伐单抗	MS-26
西妥昔单抗和帕尼单抗	MS-27
一线治疗中西妥昔单抗/帕尼单抗和贝伐单抗的对比	MS-32
进展后的治疗	MS-32
二线治疗中西妥昔单抗/帕尼单抗和贝伐单抗的对比	MS-36
同时性转移性肿瘤的诊断检查和处理	MS-36
同时性可切除肝/肺转移	MS-37
同时性不可切除肝/肺转移	MS-37
同时性腹腔/腹膜转移	MS-38
异时性转移性肿瘤的诊断检查与处理	MS-38
晚期结直肠癌临床试验的研究终点	MS-39
治疗后的监测	MS-39
生存保健计划	MS-41
小结	MS-42
参考文献	MS-43

MS-1

概述

在美国，结直肠癌发病率占所有癌症的第四位，而死亡率为第二位。2015 年估计全美有 93,090 例结肠癌和接近 39,610 例直肠癌的新发病例，同年估计将有 49,700 例患者死于结肠癌和直肠癌¹。尽管如此，结直肠癌的发病率还是从 1976 年的 60.5/10 万人群降到 2005 年的 46.4/10 万人群²。实际上，从 2008 年到 2011 年间，结直肠癌发病率以每年 4% 甚至更高的比率下降。2011 年疾病控制中心报告结直肠癌发病率为 40.0/10 万人³。而且，在 1990 至 2007 年间，结直肠癌的死亡率也降低了大约 35%⁴，2011 年与高峰年相比，死亡率下降了 47%¹。结直肠癌发病率和死亡率的下降原因可能是通过筛查达到了预防肠癌及提高了早诊率的效果，以及治疗手段的进步。

尽管结直肠癌的总发病率有所降低，但美国癌症监测结直肠癌数据库回顾性队列研究显示 50 岁以下人群的结直肠癌发病率逐年升高⁵。该作者预计，至 2030 年，20-34 岁人群的结肠癌和直肠癌发病率会增加 90.0% 和 124.2%。造成这种趋势的原因尚不明确。

本文稿总结了 NCCN 临床实践指南中关于结肠癌的处理。本指南以患者到初诊的医师或胃肠病专家处就医时的临床表现开篇，然后依次阐述了诊断、病理分期、外科干预、围手术期治疗、随访监测、转移复发处理、及生存保健。当参考这些指南时，临床医师务必清楚如下几点：首先，这些临床指南的应用离不开 TNM 分期系统（原发肿瘤/淋巴结/远处转移）（见表 1）⁶。其次，除非文中另有说明，指南中所有的推荐均为 2A 类（详见“证据和共识的分类”）。尽管指南是代表当前最好的治疗方法，但是专家组也一致同意应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗。

文献检索标准及指南更新方法

在更新此版本结肠癌 NCCN 指南之前，我们采用以下关键词在 PubMed 数据库中搜索 2014 年 7 月 23 日至 2015 年 6 月 12 日之间关于结直肠癌的重要文献：“结肠癌”或“结直肠癌”或“直肠癌”。我们之所以选择 PubMed 数据库是因为它仍然是应用最广泛的医学文献资源及唯一的生物医学文献同行评审索引⁷。

搜索的范围缩窄为用英文发表的、对象为人类的研究。搜索结果限定在以下类型的文献内：III 期临床试验、IV 期临床试验、实践指南、随机对照研究、荟萃分析、系统回顾及有效性研究等。

PubMed 搜索返回了 782 篇引文，并且进行了潜在相关性的检查。PubMed 主要文献的数据及从其他来源（印刷前的电子版、会议摘要等）得到的与指南相关并经过专家组讨论的文献已经列入此版本的讨论部分。无高级别证据支持的建议均为专家组经过查阅低级别证据和专家意见后得出的。

NCCN 指南的发展与更新的细节可以访问 NCCN 网站获得 (www.NCCN.org)。

风险评估

在美国，大约 20% 的结肠癌伴有家族聚集性^{8,9}，新诊断的腺瘤¹⁰或者浸润性结直肠癌患者¹¹，其一级亲属患结直肠癌的风险增加。结直肠癌的遗传易感性包括一些研究较清楚的遗传性综合征，例如 Lynch 综合征（又称之为遗传性非息肉病性结直肠癌，HNPCC）^{12,13} 和家族性腺瘤性息肉病（FAP）¹⁴。因此，所有结肠癌患者均应根据“NCCN 结直肠癌筛查临床指南”中的规约进行家族史的询问（见 www.NCCN.org）。一项最新的随机对照试验结果表明，多数无个人结直肠癌史的、有一个一级亲属在 50 岁前诊断

结直肠癌或有两个一级亲属在任何年龄诊断为结直肠癌的个体，可每隔 6 年行一次肠镜筛查¹⁵。

Lynch 综合征

Lynch 综合征是遗传决定的结肠癌易感性中最常见的类型，大约占所有结直肠癌的 2%-4%^{12,13,16,17}。该遗传性综合征是 DNA 错配修复 (MMR) 基因 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) 发生胚系突变的结果。尽管通过基因测序来确定 MMR 基因发生了胚系突变可以确诊 Lynch 综合征，但患者在进行基因测序前通常会进行 2 轮的筛查：首先基于家族史，其次是对肿瘤组织进行初始检测。为了甄别那些可能属于 Lynch 综合征的结直肠癌个体，可以对结直肠癌标本进行 2 项初始检测：免疫组化检测 MMR 蛋白表达，因为突变而致该蛋白表达缺失；以及分析微卫星不稳定性 (MSI)，MSI 是 MMR 缺失的结果，由于 DNA 重复单元的插入或缺失而导致的，可通过检测肿瘤组织中短的 DNA 重复序列的数量改变来判定¹⁸。如免疫组化结果显示 *MLH1* 蛋白不表达应检测 *BRAF* 基因。存在 *BRAF* 突变表明 *MLH1* 表达下降是由体细胞 *MLH1* 基因启动子区域甲基化引起，而非通过胚系突变而来¹⁷。

许多 NCCN 成员机构及其他综合癌症中心现在对所有的新诊断大肠癌和子宫内膜癌患者，无论其家族史如何，都进行免疫组化检测（有时采用 MSI 分析），来决定哪些患者需要进行 Lynch 综合征相关的基因检测。¹⁹⁻²² 这种所谓的“基因筛查或反射性检测（即一旦有阳性结果便行基因检测）”方法的费效比已经在结直肠癌中得到肯定，目前已经被国家疾控中心（CDC）的 EGAPP（预防和实践中基因检测方法的评估）工作组采纳²²⁻²⁴。美国结直肠癌多学科协作团队以及美国胃肠学组同样建议对所有新诊断的结直肠癌进行肿瘤的基因筛查。^{26,27} 克利夫兰诊所最近报道了他们在实施这种筛查方案时的经验。²⁸

另一种方法是对所有初诊年龄小于 70 岁或者 70 岁以上但满足贝塞斯达 (Bethesda) 标准的结直肠癌患者进行检测^{29,30}。这种方法的敏感性为 95.1% (95%CI, 89.8%-99.0%)，特异性为 95.5% (95%CI, 94.7%-96.1%)。其敏感度优于贝塞斯达改良标准和耶路撒冷指南（检测所有初诊年龄小于 70 岁的结直肠癌患者²⁹）。尽管这种新的筛选策略会错失 4.9% Lynch 综合征病例，它比基因筛查方案可以减少约 35% 的患者接受 MMR 检测²⁷。

NCCN 结肠/直肠癌小组赞同这种选择性的方法（测试所有初诊年龄≤70 岁，以及 70 岁以上但满足贝塞斯达标准的结直肠癌患者）。对于 II 期患者，也应考虑进行 MMR 检测，具体讨论见下文：微卫星不稳定。无论使用哪种方式，都需要有基本医疗机构来处理筛查结果。更多的详尽信息请参看 NCCN 结直肠癌筛查临床指南(见 www.NCCN.org)。

结直肠癌其他风险因素

众所周知，炎症性肠病（如溃疡型结肠炎，克罗恩病）患者的结直肠癌风险升高³⁰⁻³²。其他可能导致结直肠癌的危险因素包括吸烟，食用红肉和加工肉类，饮酒，糖尿病，低运动量，以及肥胖/高体重指数 (BMI)^{33,35-52}。事实上，在 EPIC 队列中的 350000 个研究对象，坚持 5 个健康生活习惯（健康体重、体力活动、不吸烟、限制饮酒、健康饮食）的人与坚持≤1 个以上健康生活习惯的人相比，发生结直肠癌的风险比 (HR) 为 0.63 (95%CI, 0.54-0.74)⁵³。

有一些数据显示使用奶制品可能降低结直肠癌的风险。^{54,55} 然而，最近一个系统回顾研究和 15 个队列研究的荟萃分析(>900,000 研究对象, >5200 结直肠癌病例) 仅发现食用非发酵类奶制品与降低男性结肠癌发病风险有关，⁵⁶ 未发现其与男性直肠癌、女性结肠或直肠癌的风险有关，也未发现食用固体奶酪及发酵类奶制品与任意一种癌症在任意一种性别中的发病风险有关。大型队列研究和荟萃分析表明其他饮食因素也可能会减少结直肠

癌的发生，包括多吃鱼肉和豆类。⁵⁷⁻⁵⁹ 而且，使用阿司匹林或非固醇类抗炎药也可能降低发生结直肠癌的风险。⁶⁰⁻⁶⁴

此外，一些数据显示吸烟、代谢综合征、肥胖和食用红肉/加工肉类与不良预后相关^{38,65-69}。相反，结直肠癌家族史提高了患病风险，但预后较好⁷⁰。诊断结直肠癌后食用奶制品对预后的影响仍然存在争议^{71,72}。

结直肠癌与糖尿病的关系比较复杂。尽管糖尿病及使用胰岛素可能增加结直肠癌发生率，但使用二甲双胍治疗似乎可降低该风险，至少在女性中有此效果⁷³⁻⁷⁸。而且，尽管同时患有结直肠癌及糖尿病的患者预后较差⁷⁹，但用二甲双胍治疗的结直肠癌患者似乎具有生存获益⁸⁰。然而，关于二甲双胍对结直肠癌发病率和死亡率的影响并无一致结论，某些研究并未观察到二甲双胍对此有作用^{81,82}。

分期

美国癌症联合会（AJCC）发布的第七版《AJCC 癌症分期手册》^{6,63,64}，对结肠癌的分期作了几点修改。TNM 分期显示结肠癌和直肠癌有相似的生存预后。因此，这两种癌症使用同样的分期系统⁶⁵。

在之前的第六版 AJCC 分期系统中，II 期结肠癌定义为：侵犯肠壁全层未伴有淋巴结转移（即 N0 分期）。II 期结肠癌根据肿瘤是 T3 或者 T4 分为细分为 IIA（T3 肿瘤）和 IIB（T4 肿瘤）。而现在 II 期结肠癌分为 IIA（肿瘤穿出外肌层到结直肠周组织），和 IIB（T4a 肿瘤直接浸润穿透脏层腹膜）和 IIC（T4b 肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官）⁶。这些分期的改变得到了流行病学随访和最终结果数据库(SEER)中 1992-2004 年共 109953 例侵袭性结肠癌患者的数据支持⁸⁶。淋巴结阴性的浸润至脏层腹膜的 T4 患者其相对 5 年生存率(即按年龄相关伴发病校正后的的 5 年生存率) (79.6%) 明显高于侵犯或者粘连至其他器官的 T4 患者 (58.4%)⁸⁶。

为了反映区域淋巴结转移数目对预后的影响，对 N1 和 N2 的定义也做了相应的改动。比如，N1 (1-3 个淋巴结转移) 被细分为 N1a (1 个淋巴结转移) 和 N1b (2-3 个淋巴结转移)，同时 N2 肿瘤 (4 个或以上的淋巴结阳性) 也被分为 N2a (4-6 个淋巴结阳性) 和 N2b (7 个或以上淋巴结阳性)。此外，浆膜下、系膜、或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组织中肿瘤结节种植 (tumor deposit) 而无区域淋巴结转移的情况 (即肿瘤卫星结节) 定义为 N1c⁶。关于肿瘤结节的更多讨论详见下面的病理章节。

基于上述章节提到的分析⁸⁶，III 期之前分为 IIIA (T1-2, N1, M0)、IIIB (T3-4, N1, M0) 和 IIIC (任何 T, N2, M0)，而目前则修改得更加准确的反应了复杂的肿瘤浸润深度和淋巴结转移个数的关系。比如，由于虽然有淋巴结转移但是肿瘤浸润没有超过肌层的患者有相对较好的生存率，T1-2N2 的病变现在分期为 IIIA (T1, N2a) 或 IIIB (T2, N2a 或 T1-2, N2b)。此外，因为 T4bN1 的患者和 T3-4N2 的患者的生存率相似，之前被分为 IIIB 期的 T4bN1 的病变现在则被分为 IIIC⁸⁶。

IV 期 (M1) 患者是存在一处或多处远处转移⁸³。根据转移是否局限于单一器官还是多处，现将 M1 分为 M1a 和 M1b⁶。

病理

结直肠癌通常是在手术中探查腹腔和术后对手术标本进行病理检查后方能分期。病理检查报告应包括如下内容：肿瘤细胞分级；浸润深度及对周围结构的侵犯范围 (T)；送检淋巴结数目；转移淋巴结数目 (N)；评估肿瘤是否转移到其他器官、腹膜或腹腔内结构及非区域淋巴结 (M)^{83,87}，以及近端切缘、远端切缘和环周切缘的状况^{83,88}，淋巴管血管浸润^{6,89,90}，神经周围浸润(PNI)⁹¹⁻⁹³，以及结外肿瘤结节 (TD)^{94,95}。在 TNM 分期中，前缀“p”和“yp”分别用于表示“病理分期”和“新辅助治疗和手术后病理分期”⁶。

切缘

对结肠癌而言，环周（放射状）切缘（CRM）表示膜外软组织中最靠近肿瘤最深浸润处的地方，该切缘是术者在手术切除过程中在后腹膜组织中通过钝性或锐性分离而产生的，相当于无浆膜间皮细胞层覆盖之结肠的任何一部分⁹⁰。此处意味着必须在腹膜后分离以便切除器官（结肠）。浆膜表面（腹膜）并不构成外科切缘。放射状切缘应该在所有无腹膜覆盖的结肠肠段来进行评估。对于完全由腹膜覆盖的肠段，例如横结肠，肠系膜切缘才是有意义的环周切缘⁹⁰。在进行病理取材检查时，要想在腹膜覆盖区域与非覆盖区域准确划界是相当困难的，因此，鼓励外科医生在手术标本上通过缝合或者夹子来标记无腹膜覆盖的区域⁶。在一项含 608 例直肠癌的研究中发现 CRM 阳性是局部复发以及总生存的负性预测因素⁷⁶，CRM 阳性者局部复发率高达 38.2%，而阴性者仅为 10.0%⁹⁶。第七版 AJCC 分期系统中要求外科医生来为切除的完整性评分：R0，完整切除并且切缘阴性；R1，肿瘤切除不完整并有显微镜下切缘阳性；R2，肉眼下可见肿瘤残留的不完整切除⁶。

淋巴结

在病理报告上注明送检淋巴结的数目是十分重要的。协作组试验 INT-0089 的次要分析结果表明不论是淋巴结转移阳性还是阴性患者，检获的淋巴结越多，生存率就越高⁹⁷。还有一项基于人群的大样本研究表明送检 12 枚或以上淋巴结者预后较好^{98,99}。此相关性的机制并不明了。一种假设认为送检淋巴结越多，越有利于得出更准确的分期，进而制定更合适的治疗方案，但是近期的研究结果否定了这一假设¹⁰⁰⁻¹⁰²。送检淋巴结较多有利于预后这一现象还有其他的影响因素，比如手术范围与质量影响着送检淋巴结的数目¹⁰³。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^{97,98,104,105}。另外，抗肿瘤免疫能力较强的患者的淋巴较易找出，这些患者的预后也较好⁸⁶。另外一种可能就是肿瘤

的生物学特性同时影响着淋巴结的数目及患者预后。例如，MSI 和野生型 KRAS/BRAF 患者预后较好，淋巴结获检也较多^{107,108}。

对于观察到的此种相关性，不管何种机制，专家组推荐至少应该检测 12 枚淋巴结。该推荐得到了之前 CAP（美国病理学家学院）⁷⁰ 申明的支持，也与 AJCC 第七版分期手册一致⁶，均特别指出至少应该送检 10-14 枚淋巴结以作病理检查。值得注意的是，越来越多的证据表明，在一些特殊情况下，需要送检更多的淋巴结，尤其是 T4 肿瘤，从而为疾病分期提供更充分的肿瘤评估^{90,109}。对 II 期结肠癌（pN0），如果初始检查不能找到 12 枚淋巴结，推荐病理医生应该重新解剖标本，重新送检更多的疑似淋巴结的组织。被判定为 N0 但送检淋巴结数目少于 12 个的患者其分期是未达到标准的，应被视为高危人群。

阳性淋巴结数与总淋巴结数之比同样被认为可能会影响预后。有些研究表明淋巴结转移率以 0.10 或 0.25 作为截断值与 OS 或 PFS 等预后指标相关¹¹⁰⁻¹¹²。然而，对 SEER 数据库的分析表明，单纯淋巴结转移率并不足以反映阳性淋巴结数与总淋巴结数的对预后的不同影响¹¹²。

结肠癌前哨淋巴结评价的潜在好处在于通过检测其中的微转移来对淋巴结状况的病理学评估提供更详尽的资料¹¹⁴。已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化（IHC）技术来检测某些特殊的肿瘤抗原¹¹⁴⁻¹²⁰。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但微小转移仍未能等同于临床上“真正的”肿瘤转移。第七版 AJCC 癌症分期手册将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞（ITC）而非真正的转移⁶。然而，一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞应被视为“微小转移”¹²¹。最近一项荟萃分析发现存在微小转移的病例其复发可能性较高，但存在 ITC 的病例无此现象¹²²。在 II 期结肠癌（H&E 染色为 N0）中 IHC 阳性细胞的预后价值仍存争议^{116,123,124}。目前而言，前哨淋巴结活检以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，制定临床决策时不应过多倚重该结果。

检测区域淋巴结的孤立肿瘤细胞也有其潜在价值。一项入组了 312 位 pN0 期患者的研究发现细胞角蛋白染色阳性者较易复发¹²⁵。淋巴结阳性患者复发率为 14%，阴性者为 4.7% (HR, 3.00; 95%CI, 1.23-7.32; P = .013)。最近一项荟萃分析也得出类似的结论，结果显示不管是用 IHC 或 RT-PCR 方法检测，pN0 患者区域淋巴结孤立肿瘤细胞阳性者预后较差¹²⁶。与前哨淋巴结一样，区域淋巴结内肿瘤细胞的分子生物学检测仍处于研究阶段，结果应谨慎用于临床决策。

结外肿瘤种植

淋巴结外肿瘤种植 (ENTD)，又称之为肿瘤周围的种植结节或卫星结节，是指与原发肿瘤不相连的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般它们不被认为是肿瘤细胞占据了整个淋巴结。一般认为多数种植结节源于淋巴血管浸润，少数源于神经周围浸润^{127,128}。在病理检查报告上应详细记录这些结节的数目，因为结外肿瘤种植与较差的 DFS 和 OS 相关^{94,95,129}。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的 pN0 患者，其 5 年生存率高达 91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的 pN0 患者仅为 37.0% (p<0.0001)⁹⁵。

神经周围浸润

几项研究表明神经周围浸润 (PNI) 的存在预示着显著的不良预后^{91-93,130}。例如，一项回顾性研究分析了在单中心接受手术切除的连续 269 例结直肠癌患者，发现 PNI 阴性者 5 年生存率是 PNI 阳性者的 4 倍⁹²。对 II 期直肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者 5 年 DFS 明显差于无 PNI 者(分别为 29% 对 82%; p=0.0005)⁹³。III 期患者也有类似结果⁹¹。一项纳入 38 个研究、12661 例病人的荟萃分析表明 PNI 与较差的 OS 和 DFS 相关。¹³¹因此，PNI 被列为影响全身复发的高危因素。

维生素 D 在结直肠癌中的作用

已有前瞻性研究表明维生素 D 缺乏可能与结直肠癌的发病有关，而补充维生素 D 则可能降低患结直肠癌的风险¹³²⁻¹³⁶。而且几项前瞻性研究表明，低水平维生素 D 与结直肠癌患者的高死亡率相关¹³⁷⁻¹⁴⁰。一项包含了 5 个研究，共 2330 例结直肠癌患者的荟萃分析比较了维生素 D 水平最高组及最低组的预后，结果发现高维生素 D 水平组患者 OS(HR, 0.71; 95%CI, 0.55-0.91)和疾病特异性死亡率(HR, 0.65; 95%CI, 0.49-0.86)均较优¹⁴¹。另外，一项入组了 515 例 IV 期结直肠癌的研究表明，82% 的患者存在维生素 D 不足 (<30ng/ml) 而 50% 的患者则是维生素 D 缺乏 (<20ng/ml)¹⁴²。

然而，最近一项随机双盲对照试验结果显示，2259 例患者接受大肠息肉切除后补充维生素 D 和/或钙剂对术后 3-5 年内结直肠腺瘤复发并无作用¹⁴³。而且，尚无研究验证补充维生素 D 是否改善结直肠癌患者预后。医学研究所在 2010 的一篇报告中指出，目前数据所支持的维生素 D 的作用，唯一能证实的就是对骨骼的健康作用，而在癌症和其他疾病均未获证实¹⁴⁴。鉴于该报告并且缺乏 1 类证据，专家组目前不推荐对结直肠癌患者的维生素 D 缺乏进行常规筛查，也不主张常规进行维生素 D 补充治疗。

小肠及阑尾腺癌

小肠及阑尾腺癌非常少见，暂无相应的 NCCN 指南。局限性的小肠腺癌通常采用手术切除，但局部和远处复发很常见，而最佳的围手术期治疗仍属未知¹⁴⁵。围手术期化疗(加或不加放疗)的研究多数是回顾性的¹⁴⁶⁻¹⁵¹。一项十二指肠和胰腺腺癌的 II 期临床试验研究了新辅助放化疗的作用¹⁵²。5 名十二指肠癌患者中 4 名能接受手术切除。另外一项小型的前瞻性研究评估了十二指肠和胰腺腺癌患者接受新辅助放化疗的疗效¹⁵³。4 名十二指肠癌患者均接受了根治性切除并获得病理完全缓解。

晚期小肠及阑尾腺癌的数据仍多数来自于回顾性研究^{154,155}。一项小型的前瞻性研究评价了晚期小肠及 Vater 壶腹部腺癌使用奥沙利铂及卡培他滨方案（CapeOX）化疗的疗效¹⁵⁶。总反应率（首要终点）为 50%，10% 患者达到完全缓解。另外一项小型的评价 FOLFOX（奥沙利铂、LV、灌注 5-Fu）治疗晚期小肠癌疗效的 II 期临床试验也得出相应的反应率（48%）¹⁵⁷。这两项结果远高于另一项采用 5-Fu/阿霉素/丝裂霉素 C 治疗转移性小肠腺癌的小型 II 期临床试验的反应率（18%）¹⁵⁸。

治疗阑尾腺癌的数据同样有限。大多数患者接受减瘤手术及全身化疗或腹腔内治疗（腹腔内治疗在下文‘肿瘤腹膜播散’中进一步讨论）。报告显示晚期患者接受全身联合化疗的反应率与晚期结直肠癌患者相似¹⁵⁹⁻¹⁶¹。最近一项从 NCCN 预后数据库中得出的分析显示，NCCN 成员机构中最常用的全身化疗方案为以氟尿嘧啶为基础的方案¹⁶²。在 99 例有记录的反应最好的患者中，反应率为 39%，中位 PFS 为 1.2 年。

由于缺乏高级别的证据，专家组建议小肠及阑尾腺癌患者全身化疗方案可参照结肠癌的 NCCN 指南进行。

非转移性疾病的临床表现和治疗

恶性息肉的诊断检查和处理

恶性息肉是指息肉的癌细胞浸润黏膜下层（pT1）。相反，归为原位癌（pTis）的息肉没有穿透入黏膜下层，因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能⁸³。专家组推荐若外科医生认为有必要，则需对结肠镜检查发现的息肉或者息肉切除后 2 周内对息肉部位进行定位标记。

当决定对内镜下摘除的腺瘤性息肉或腺瘤患者行外科手术切除时，临床医师应评估病理资料并和患者共同商讨¹⁶³。如果患者是带蒂或广基息肉（腺瘤）伴浸润性癌，内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特

征，此时无需再施行手术切除^{164,165}；预后良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性。然而，对于镜下完整切除、具有上述预后良好组织学特征的广基癌性腺瘤患者，除了可以考虑观察以外，专家组也提出可以考虑施行肠段切除术，因为有文献表明，与有蒂的息肉相比，广基癌性息肉发生不良预后事件的比率显著增加，包括疾病复发、死亡率和血源性播散，而这些似乎与内镜下切除后切缘阳性有较大关系¹⁶⁶⁻¹⁶⁸。

如果镜下切除标本破碎或切缘未能评估或具有预后不良的组织学特征，建议行结肠切除和区域淋巴清扫^{163,69-171}。腹腔镜手术也是一种治疗选择¹⁷²。恶性息肉的预后不良组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润或切缘阳性^{173,174}。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。有人把阳性切缘定义为：距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞^{163,175-177}。

所有行结肠息肉切除的患者均应接受全结肠镜检查以除外同时伴发的其他息肉，同样这些患者也应该接受定期的结肠镜随访监测¹⁷⁸。I 期的患者不推荐行术后辅助化疗。

浸润性无转移结肠癌的诊断检查和处理

表现为浸润性结肠癌的患者须行一整套完备的分期诊断检查，包括病理组织学检查、全结肠镜检查、全血细胞计数、血生化检查、血 CEA 检测、胸腹盆腔 CT 扫描¹⁷⁹。CT 检查时应静脉注射和口服造影剂。如无腹盆增强 CT 或有检查禁忌，可考虑腹盆增强 MRI 和胸部 CT 平扫检查。专家组的共识是术前基线检查时不常规推荐 PET-CT 扫描。事实上 PET/CT 检查通常无增强而且层距过大，因此不能替代 CT 增强扫描。当 CT 或 MRI 怀疑但不能确定是否存在转移灶，并且转移与否将影响治疗策略时，则可用 PET/CT 进一步检查。PET/CT 不用于检测 1cm 以下病灶，因为这些病灶并不能被 PET/CT 检测到。

对有明显肠梗阻的可切除结肠癌，建议可行一期手术切除并重建、切除并改道、改道术或肠道支架术（经过选择的病例）后再行 II 期结肠切除术。肠道支架通常适用于远端结肠的病灶，并且放置后能使近端结肠减压，从而择期结肠切除时能一期吻合的病例¹⁸⁰。最近一项 Meta 分析显示，一期手术与放置支架后再行二期手术效果相近¹⁸¹。如果肿瘤为局部不可切除或是患者不能耐受手术，推荐先行化疗，因为化疗可把肿瘤转化为可切除。

手术治疗

对可切除的非转移性结肠癌，首选的手术方式是结肠切除加区域淋巴结整块清扫^{182,183}。结肠切除术的范围取决于肿瘤部位、拟切除的肠段及其动脉供养范围和淋巴引流范围。其他淋巴结，例如在肿瘤供养血管起始部的淋巴结（即：根部淋巴结），以及清扫范围外的可疑转移淋巴结，也应切除或活检。只有完全切除的手术才能认为是根治性的，如果有阳性淋巴结残留将意味着这是一个不全切除手术（R2）^{6,184}。

近期对结肠切除术的质量有颇多关注¹⁸⁵。一项回顾性研究发现在结肠系膜层面手术比肌层平面手术有较好的 OS¹⁸⁶。最近一项来自日本和德国的报道显示与日本 D3 高位结扎手术方式相比，全系膜切除加血管根部结扎有更广泛的系膜及淋巴结清扫范围¹⁸⁷。最终结果有无差异尚未报道。来自丹麦的一项基于人群的回顾性分析支持 CME 手术方式对 I-III 期结肠癌患者带来获益，接受 CME 手术的患者与接受传统手术方式的患者相比，4 年 DFS 明显提高（分别为 85.8%；95%CI, 81.4-90.1 和 75.9%, 95%CI, 72.2-79.7, P=0.01）。

腹腔镜下结肠切除术

腹腔镜下结肠切除术已经被列为治疗结肠癌的一种手术方式¹⁸⁹⁻¹⁹²。欧洲的一个小规模随机临床试验（巴塞罗那试验）显示腹腔镜下结肠切除术后的患者稍有生存优势，术后恢复明显加快，住院时间缩短¹⁹³。COLOR

试验纳入了 1248 名结肠癌患者随机接受传统开放手术或腹腔镜手术，结果显示开放手术组在 3 年 DFS 有 2.0% 的微弱绝对获益¹⁹⁴，但由于试验的局限性，腹腔镜手术的非劣效性不能确立¹⁹⁵。另一项 CLASICC 试验对比了 794 名结肠癌的腹腔镜切除术和开腹手术，发现 3 年总生存率、DFS 和局部复发率均无显著性差异¹⁹⁵。CLASICC 试验的长期随访显示，在中位随访时间超过 62.9 个月时，两组之间仍未显示显著性差异¹⁹⁶。

另外一项 872 名患者参与的 COST 研究将患者随机分配进行开放和腹腔镜下结肠癌根治术^{197,198}，经过中位 7 年的随访，两组的 5 年生存率和复发率相似。澳大利亚和新西兰一项小型的随机对照试验也发现两种手术方式治疗结局没有差异¹⁹⁹。另外最近还有一些荟萃分析也得出两种手术方式有相似的远期疗效（结肠癌患者的局部复发率和生存率）²⁰⁰⁻²⁰⁵。有些文献还报道了一些影响这类临床试验的混杂因素^{206,207}。

COLOR 试验的亚组分析表明，在腹腔镜经验丰富的医院内，腹腔镜手术后的短期疗效（中转开腹、淋巴结送检数、并发症等）是较好的²⁰⁸。大型数据分析也支持腹腔镜术式的优势。

近些年围手术期处理手段有所进步，术后住院天数和并发症发生率都逐渐下降²¹¹。一项多中心随机对照研究 EnROL 比较了传统结肠癌手术与腹腔镜手术在快速康复计划下的效果²¹²。两组疗效相同，仅腹腔镜组显示出较短的中位住院天数（5 天比 7 天；P=0.033）。

专家组推荐腹腔镜辅助的结肠切除术仅应由对该技术有丰富经验的外科医生进行；必须能进行全腹腔的探查；目前尚不推荐如下情况进行腹腔镜切除术：肿瘤急性肠梗阻或穿孔、明显的局部周围组织器官侵润（即 T4b）。有严重腹腔粘连风险的患者不应采用腹腔镜手术，如果腹腔镜探查过程中发现严重腹腔粘连，应该中转至开腹手术^{172,213,214}。

可切除结肠癌的辅助化疗

可切除结肠癌的术后辅助化疗已经引起了极大的关注²¹⁵。非转移性结肠癌患者术后辅助治疗的选择应根据分期而定：

- I 期患者不需要任何辅助治疗

• 低危 II 期患者可参加临床试验、不化疗单纯观察或考虑使用卡培他滨或 5-FU/LV 辅助化疗。根据 MOSAIC 试验²¹⁶⁻²¹⁹，及使用奥沙利铂后可能的远期后遗症，专家组认为 FOLFOX 方案不适合用于无高危因素的 II 期患者辅助治疗。

• 高危 II 期患者，定义为预后较差者，包括：T4（IIB、IIC 期）、组织学分化差（3/4 级，不包括 MSI-H 者）、脉管浸润、神经浸润、肠梗阻、肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结不足 12 枚。此类患者可考虑 5-FU/LV、卡培他滨、FOLFOX、卡培他滨/奥沙利铂（CapeOx）或 FLOX 方案化疗^{88,220}。不行化疗仅进行观察也是一个选择。II 期肠癌辅助治疗决策的影响因素在下面将更详细地讨论。

• 专家组推荐 III 期患者原发灶切除术后进行 6 个月的辅助化疗²²¹。方案可选用：FOLFOX^{216-219,222} 或 CapeOX^{223,224}（均为首选，1 级证据）；FLOX（1 级证据）²²⁵；对不能使用奥沙利铂的患者可选单药卡培他滨¹⁹⁶ 或 5-FU/LV²²⁷⁻²³⁰。

专家组不推荐除临床试验外使用贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗和伊立替康辅助治疗非转移性结肠癌。近期国立癌症数据库的资料显示，接受指南推荐规范化治疗的 III 期和高危 II 期患者较非规范化治疗患者可有更好的生存获益²³¹。一项对萨凡纳市纪念大学医学中心 852 例结直肠癌患者（无论分期）的回顾性队列分析表明，遵循 NCCN 指南的推荐可减少死亡风险²³²。

辅助化疗临床试验的研究终点

结肠癌辅助化疗研究终点（ACCENT）协作组已经在结肠癌辅助化疗临床试验中评估了各种不同终点的适用性。一项荟萃分析综合了 18 个临床试验共 20898 名患者的资料，结果表明 2 或 3 年 DFS 是结肠癌术后以 5-FU 为基础辅助化疗临床试验合适的研究终点^{233,234}。该荟萃分析的近期更新结果显示绝大多数的肿瘤复发发生于手术后的前 2 年内，而术后 5 年和 8 年的复发率仅分别<1.5%/年和<0.5%/年²³⁵。最新的结果表明，由于现代联合化疗方案的进步，复发后生存期的延长，2 年或 3 年的 DFS 和 5 年 OS 之间的相关性已经减弱，要评价辅助治疗对 OS 的影响应随访 5 年以上²³⁶。而来自 ACCENT 协作组的基于 6 个临床试验共 12676 例接受联合方案辅助化疗的数据更新，进一步证实了这一结果²³⁷。该研究发现 III 期患者 2 年和 3 年 DFS 与 5 年和 6 年 OS 相关联，但在 II 期患者却不成立。对所有患者来说，DFS 和 OS 的相关性在随访 6 年时是最强的，提示在现代的结肠癌辅助化疗临床试验中，至少需要 6 年的随访时间来对 OS 进行合适的评价²³⁷。

II 期结肠癌的辅助化疗

目前已多个临床试验和一些基于临床实践的研究探讨了辅助化疗对 II 期结肠癌的影响。在一项综合了 5 个随机临床试验的荟萃分析中，II/III 期结肠癌患者随机分组接受单纯手术或加术后 5-FU/LV 辅助化疗，结果表明辅助化疗的获益绝大多数发生在 III 期患者身上^{227,238}。同样地，一项荟萃分析综合了 7 个随机试验，结果提示 III 期结肠癌手术切除后加以 5-FU 为基础的辅助化疗，辅助化疗后 OS 明显获益，而 II 期患者却没有获益²³⁹。这些结果表明在有淋巴结转移的高危患者中，辅助化疗的临床获益更大。与大多数试验结果相反，QUASAR 试验表明 II 期患者 5-FU/LV 辅助化疗相比于单纯手术有较小但有意义的生存获益（2 年 HR,0.71;95%CI,0.54

$-0.92; P = .01$ ²⁴⁰。然而在该项研究中，将近 64% 的患者送检淋巴结数少于 12 枚，因此从辅助化疗中实际获益的可能仍是高危患者²⁴¹。

最近一项综合了从 1988 年到 2010 年间的 12 项随机对照试验的荟萃分析显示，II 期结肠癌患者辅助化疗有生存获益²⁴²。5 年 OS HR 为 0.81(95% CI, 0.71-0.91)，DFS HR 为 0.86(95% CI, 0.75-0.98)。但是这些试验所用的化疗方案不一，并且当时所用的一些方案现在并不推荐。此项研究还存在着缺乏手术质量控制和发表偏倚等不足。另外，报道最终也仅显示了小差异。

这些临床试验的结果也得到了社区临床实践资料的支持。通过分析 SEER 数据库中 II 期结肠癌治疗结果的资料，按照是否接受辅助化疗分组，结果发现 5 年 OS 两组无显著差异（78% 对 75%），生存率的 HR 为 0.91 (95% CI, 0.77-1.09)²⁴³。值得注意的是，最近一项来源于 SEER 医保数据库中包含 >24000 例 II 期结肠癌的分析表明，II 期患者甚至那些具有 1 个以上不良预后因素的 II 期患者并未从辅助化疗中获益，5 年生存率没有改善 (HR, 1.03; 95% CI, 0.94-1.13)²⁴⁴。尽管该项研究仅限于年龄 >65 岁以上患者，而且，研究时限跨度包含了奥沙利铂使用前的年份²⁴⁵，但该结果在为 II 期结肠癌患者做临床决策时，依然具有重要的参考价值。

目前也对奥沙利铂对 II 期结肠癌的影响进行了探讨。MOSAIC 试验后续的亚组分析结果显示，随访 6 年后 II 期患者仍然没有显示出使用 FOLFOX 的 DFS 优势 (HR=0.84, 95% CI 0.62-1.14, P=0.258)²¹⁵。亚组分析也显示相比于 5-FU/LV 方案 II 期患者使用 FOLFOX 对 6 年 DFS 未带来获益 (HR=0.72, 95% CI 0.50-1.02; P=0.063)²⁴⁶。在更长时间随访后，II 期患者的 10 年 OS 也未见差异。另外，对高危 II 期患者来说（即至少有以下一个特征：T4；肿瘤穿孔；肠梗阻；低分化；静脉癌栓；送检淋巴结 <10 枚），与单纯 5-FU/LV 化疗比较，接受 FOLFOX 辅助化疗并未提高 DFS (HR, 0.72; 95% CI, 0.5-1.02; P=0.63)。而且，对总体 II 期肠癌或高危 II 期肠癌患者，辅助化疗未带来 OS 获益。这也与 C-07 试验结果相似，该试验对比了 FLOX 与 5-FU/LV 在 II/III 期患者中的应用²⁴⁸。

有关 II 期患者是否需行辅助化疗的临床决策，应该让医生和患者进行个体化讨论，包括对肿瘤特征和预后的详细解释、疗效的相关证据以及治疗可能引起的毒副作用，最终让患者作出选择^{220,249}。也可考虑观察或参加临床试验。低危患者 II 期结肠癌预后很好，所以辅助化疗获益也较小。通常认为，高危患者可以从辅助化疗中获益。然而现在对高危 II 期的定义并不准确，许多高危患者并无复发，而一些低危患者却有复发转移²⁵⁰。并且目前也无辅助化疗的预测指标，对高危 II 期也无风险因素与辅助化疗方案选择相关性的有关数据。总体来说，NCCN 专家组同意 2004 ASCO 专家组的建议，III 期患者辅助化疗获益可作为 II 期患者辅助化疗的间接证据，尤其时对那些高危 II 期患者²²⁰。

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

微卫星不稳定性

对于 II 期结肠癌是否需要辅助化疗，在做临床决策时需要考量的另一个重要信息就是微卫星不稳定性 (MSI)。有证据表明 MSI 是 II 期结肠癌预后良好的一个标志物，也是患者不能从氟尿嘧啶单药辅助化疗获益的疗效预测指标（可能还有伤害）^{251,253}。DNA 错配修复 (MMR) 基因突变或修饰（例如甲基化）会导致 MMR 蛋白缺失和微卫星不稳定性（见上述“风险评估”）²⁵⁴。

Lynch 综合征患者常发生 MMR 基因 MLH1, MSH2, MSH6 和/或 PMS2 或 EpCAM 的胚系突变，大约占所有结肠癌患者的 2%-4%^{12,13,16,17}。而体细胞 MMR 缺失大约会在 19% 的结直肠癌患者中出现²⁵⁵，而另外一些研究报道 MLH1 基因启动子的过甲基化与 MLH1 基因失活有关，这种情况会出现在高达 52% 的结肠肿瘤中²⁵⁶。根据所检测标志物中不稳定性的程度，可将具有微卫星不稳定的肿瘤分为“高度微卫星不稳定” (MSI-H) 和“低度微卫星不稳定” (MSI-L)，而那些不具备该特征的肿瘤归类为“微卫星稳定” (MSS)²⁵⁷。具有 MMR 缺失 (dMMR) 的患者，生物学上与 MSI-H 属于同一类群体。

PETACC-3 研究表明肿瘤标本中 MSI-H 在 II 期结肠癌中比 III 期更常见（分别是 22% 和 12%， $P<0.0001$ ）²⁵⁸。在另一项大型研究中，IV 期结肠癌中 MSI-H 的比例仅有 3.5%²⁵⁹。这些结果提示 MSI-H (dMMR) 的肿瘤发生转移的可能性似乎要低一些。事实上，已经有大量证据表明，II 期结肠癌患者中，MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 是预后良好的标志^{251,252,260}。与之相反，dMMR 的良好预后效应似乎在 III 期结肠癌中作用有限，且与原发肿瘤的部位相关²⁶¹。

然而，同样在这些试验中，有些结果也发现 MMR 蛋白表达缺失或 MSI-H 可能是 II 期结肠癌患者接受氟尿嘧啶类单药辅助化疗不良预后（可能会受损）的预测指标^{251,252}。一项回顾性研究长期随访了 II/III 期结肠癌患者后发现，MSI-L 或 MSS 者 5-FU 辅助化疗有生存获益；然而，MSI-H 者却不能从术后 5-FU 辅助化疗中获益，与单纯手术相比，5 年生存率反而更低²⁵¹。在 Sargent 等综合了几个临床研究数据的一项回顾性荟萃分析中也发现了相似的结果，5-FU 辅助化疗似乎对 II 期 dMMR 结肠癌带来了生存受损，但在 III 期 dMMR 结肠癌则未见生存受损²⁵²。

然而，与 Sargent 的研究结果相反，最近 QUASAR 研究（半数患者接受了辅助化疗）入组了 1913 位接受辅助化疗的 II 期结肠癌，数据表明尽管 dMMR 是预后预测指标（dMMR 与 pMMR 相比，复发率分别是 11% 对 26%），但却不能预测对化疗的获益或受损²⁴¹。CALGB 9581 和 89803 研究也得出相似的结果²⁶²。MMR 是 II 期结肠癌的预后指标，但对辅助化疗(伊立替康+静注 5-FU/ LV(IFL 方案))却无预测作用。

由于 II 期结肠癌中 MSI-H 患者预后良好且不能从 5-FU 单药辅助化疗中获益，专家组推荐应对所有 II 期结肠癌患者进行 MMR 检测。具有 MSI-H 肿瘤的 II 期结肠癌患者不应接受辅助化疗，而且对于该类患者，3/4 级分化（低分化）不再认为是高危因素。

另外，所有年龄≤70 岁的结肠癌患者以及那些>70 岁但满足 Bethesda 标准的患者应常规检测 MMR 以检出 Lynch 综合征。

多基因检测

为了给 II/III 期结肠癌患者治疗方案的制定提供良好的预后和预测信息，现已对多项基因分析进行了研究²⁵⁰。

结肠癌 Oncotype DX 基因检测技术(Genomic Health, Inc.)可量化检测 7 个复发风险基因和 5 参考基因的表达，并以此分低、中、高三级复发可能性²⁶³。QUASAR²⁶⁴ 临床研究和 NSABP C-07²⁶⁵ 试验患者的临床验证数据表明，复发风险评分是 II 和 III 结肠癌复发、DFS 和 OS 的预后指标，对化疗是否获益无预测作用。低、中和高复发风险组 3 年复发率分别为 12%、18% 和 22%²⁶⁴。多因素分析表明复发评分是独立于 TNM 分期、MMR 状态、分化级别和 II、III 期肿瘤送检淋巴结数目的复发相关因素。相似的结果出现在近期的一项前瞻性研究，它利用结肠癌 Oncotype DX 基因检测技术分析了 CALGB 9581 试验（II 期结肠癌）中患者复发评分与复发风险之间的相关性²⁶⁶。另外一项前瞻性临床验证研究的患者来自于 NSABP C-07 试验，表明该评分与肿瘤复发、DFS 和 OS 相关²⁶⁷。这项研究同时发现高复发评分者会从奥沙利铂化疗中得到更多获益，虽然作者认为复发评分不能区分出患者是否能从奥沙利铂化疗中获益从而不能用于预测奥沙利铂的疗效。

ColoPrint(Agendia)基因检测技术可量化检测 18 个预后相关基因的表达，并以此分为低和高危复发风险组²⁶⁸。通过此方法检测了 206 例 I 期至 III 期结直肠癌患者，结果显示低和高危复发风险组 5 年无复发率分别是 87.6%(95%CI, 81.5%-93.7%) 和 67.2%(95%CI, 55.4%-79.0%)。对于 II 期患者，高低危组复发率的 HR 是 3.34($P=0.017$)²⁶⁸。一项入组了 320 例 II 期患者的研究进一步验证了这个结果，其中有 227 例分入了 T3 / MSS 亚组²⁶⁹。T3 / MSS 亚组患者低风险和高风险组的 3 年 RFS 分别是 91%(86%-96%) 和 73%(63%-83%)($P=0.002$)²⁶⁹。与 Oncotype DX 肠癌基因检测技术相似，ColoPrint 风险评估方法也是独立于其他风险因素，包括 T 分期、穿孔、送检

淋巴结数目和肿瘤细胞分化级别。一项前瞻性临床研究将进一步验证其预测 II 期结肠癌患者 3 年复发率的有效性²⁷⁰。

ColDx 是基因芯片技术使用 634 种探针来分析高危 II 期结肠癌患者复发风险²⁷¹。一项入组 144 例样本的验证分析显示，此方法识别高危患者复发率和肿瘤相关死亡率的 HR 分别是 2.53(95% CI, 1.54-4.15; $P<0.001$) 和 2.21(95% CI, 1.22-3.97; $P=0.0084$)。与上述其他检测技术相似，ColDx 复发风险评估也是一项独立的危险因素。

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

老年患者的辅助化疗

随着患者年龄的增长，辅助化疗的应用减少²⁷²。关于老年患者使用化疗的安全性和有效性的问题，比较难给出答案，因为临床试验中对老年人的研究是不足的。关于这些问题的数据曾经被讨论过²⁷³⁻²⁷⁵。

人群研究已经发现辅助化疗在老年患者中是可以获益的。回顾性分析了 SEER-医保数据库中 7263 例患者的资料，发现 5-FU/LV 辅助化疗给 65 岁以上患者带来了生存获益 (HR 0.70, $P<0.001$)²⁷⁶。另外一项分析，综合了 2004-2007 年间来自四个数据库的 5489 例 ≥75 岁以上 III 期结肠癌患者，包括 SEER-医保数据库和 NCCN 预后数据库，结果表明辅助化疗给该组患者带来了生存获益 (HR 0.60, 95%CI: 0.53-0.68)²⁷²。该研究还分析了奥沙利铂加入辅助化疗能否给该群老年 III 期患者带来获益，结果发现仅有很小的、没有统计学显著差异的生存获益。来自 ACCENT 数据库近 12000 名患者信息也显示对于 ≥70 岁的辅助化疗，奥沙利铂的获益减少²⁷⁷。

其他大型辅助化疗临床试验的亚组分析同样也显示，奥沙利铂加入辅助化疗并未给老年患者带来生存获益。NSABP C-07 试验的亚组分析 (n=396) 显示奥沙利铂加入并未给 ≥70 岁的 II/III 期结肠癌老年患者带来

生存获益，相反，还有生存下降的趋势 (HR 1.18, 95%CI: 0.86-1.62)²⁴⁸。相似的，MOSAIC 试验的亚组分析，315 例 70-75 岁 II/III 期结肠癌老年患者，也未因奥沙利铂加入额外获益 (OS 的 HR 1.10, 95%CI: 0.73-1.65)²⁴⁶。

然而，最近一项对来自 NSABP C-08, XELOXA, X-ACT, 和 AVANT 试验患者进行荟萃分析发现，CapeOx 和 FOLFOX 方案作为辅助化疗方案相较于 5-FU/LV，可为 ≥70 岁患者带来 DFS (HR, 0.77; 95%CI, 0.62-0.95; P=0.14) 和 OS (HR, 0.78; 95%CI, 0.61-0.99; P=0.45) 获益²⁷⁸。

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

辅助化疗的时机

最近的一项系统回顾和 meta 分析，荟萃分析了 10 项研究，纳入病例超过 15000 例，重点关注根治术后辅助化疗的时机对疗效的影响²⁷⁹。分析的结果表明辅助化疗每延迟 4 周，总生存就降低 14%，提示一旦患者医学上可行，术后辅助化疗应该尽早开始。这些结果与其他类似的研究相一致。另外，一项针对来自荷兰癌症登记处 6620 例 III 期结肠癌患者的回顾性研究也显示，术后 8 周后开始化疗与较差生存率相关²⁸⁰。然而一些反对者指出这些分析混杂了一些致偏倚因素，比如伴随疾病，这在延迟化疗的患者中发生比率较高²⁸¹。事实上，该研究中术后 8 周开始化疗的患者，年龄 > 65 岁、急诊切除和/或术后住院时间长的可能性更大。

醛氢叶酸短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗，所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m² 的左旋亚叶酸等效于 400mg/m² 的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。专家组认为 (feel) 根据几项研究的结果，低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现

结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发率没有差别²⁸²。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 500mg/m² 与 20mg/m² 反应率和生存率一致²⁸³。而且，Mayo Clinic 和 NCCTG 也证实用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，尽管两组的 5-FU 剂量不同，但亚叶酸剂量 200mg/m² 与 20mg/m² 的疗效无差异²⁸⁴。最后，如果上述方法均不可行，可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受，而且不引起 2 度以上的毒性，5-FU 的剂量可考虑适当上调（10% 以内）。

FOLFOX 与灌注 5-FU/LV

欧洲的 MOSAIC 试验比较了 FOLFOX 方案（5-FU 灌注/LV/奥沙利铂）与 5-FU/LV 方案对结肠癌辅助化疗的疗效，共有 2246 例手术根治的 II 期和 III 期结肠癌参与试验。尽管初始的临床试验是采用 FOLFOX4 作为研究方案，但 mFOLFOX6 已经成为近期及目前 NCI（美国国立癌症研究所）所有辅助化疗临床试验的标准对照方案。专家组认为辅助性和姑息性 FOLFOX 方案的选择应首选 mFOLFOX6。MOSAIC 试验分别报道了 3 年²¹⁶、4 年²¹⁷、6 年^{218,219} 和 9.5 年²⁴⁷ 随访结果。III 期患者的 5 年无病生存率（DFS），5-FU/LV 组为 58.9%，而 FOLFOX 组为 66.4%（ $P=0.005$ ）。III 期患者 6 年总生存率，FOLFOX 组明显高于 5-FU/LV 组（72.9% 比 68.7%， $HR=0.80$, 95%CI 0.65-0.97, $P=0.023$ ）²⁴⁷。但接受 FOLFOX 化疗的患者其 3 度外周感觉神经毒性发生率为 12.4%，5-FU/LV 组仅为 0.2%。安全性的长期随访结果显示神经毒性大多数能逐渐缓解。然而 4 年后这些患者中仍有 15.4% 未能完全缓解（多数为 1 度），表明这种由奥沙利铂诱发的神经毒性在部分患者中可能是无法完全逆转的²¹⁸。

近期一项包括 SEER 医保数据库和 NCCN 预后数据库等 5 个数据库的分析显示 III 期结直肠癌患者应用 5-FU/LV 加用奥沙利铂有更好的生存获益²⁸⁵。另一项数据分析显示 III 期结肠癌患者对奥沙利铂有良好的耐受性，甚至那些年龄 ≥ 75 岁的老年患者耐受性也较好²⁸⁶。另外，对 4 项随机对照

试验病例进行荟萃分析发现，奥沙利铂联合卡培他滨或 5-FU/LV 可提高 III 期结肠癌患者疗效²⁸⁷。

MOSAIC 临床研究显示 FOLFOX 方案有显著的 DFS 和 OS 获益。根据这项结果，FOLFOX 方案（推荐 mFOLFOX6）成为了 III 期结肠癌患者术后的标准治疗（1 级证据）。此方案的毒性将在下文“晚期或转移性疾病”的化疗”部分讨论。

FLOX

一项 III 期随机试验(NSABP C-07)对比了 FLOX(5-FU 推注/LV/奥沙利铂)与 FULV(5-FU 推注/LV)在延长结肠癌术后 3 年 DFS 的疗效，共有 2407 例 II 期和 III 期结肠癌患者参与试验²²⁵。FLOX 组和 FULV 组的 4 年 DFS 分别是 73.2% 和 67.0%，经调整年龄和淋巴结数目后算出 $HR=0.81$ (95%CI 0.69-0.94, $P=0.005$)，提示相对风险下降 19%²²⁵。最近更新的结果显示 FLOX 组 DFS 的优势在 7 年随访时仍然存在($P=0.0017$)²⁴⁸。然而比较 2 组并没有发现 OS($HR=0.88$, 95%CI 0.76-1.03, $P=0.1173$)和结肠癌特异性死亡率($HR=0.88$, 95%CI 0.74-1.05, $P=0.1428$)的统计学差异。而且，奥沙利铂组的肿瘤复发后生存期明显较短($HR=1.20$, 95%CI 1.00-1.43, $P=0.0497$)²⁴⁸。

FLOX 组的 3 度神经毒性、腹泻和脱水比 FULV 组常见²⁴⁸。进行交叉比较研究发现，FLOX 方案中发生的 3-4 度腹泻也较 FOLFOX 方案明显增加。比如，MOSAIC 试验中接受 FOLFOX 和 5-FU 灌注/LV 的患者，3-4 度腹泻的发生率分别是 10.8% 和 6.6% ($P<0.001$)²¹⁶，而在 NSABP C-07 试验中接受 FLOX 和 5-FU 推注/LV 的患者，3-4 度腹泻的发生率则分别是 38% 和 32% ($P=0.003$)²²⁵。

卡培他滨与 CapeOX

卡培他滨单药口服在 III 期结肠癌辅助化疗中的疗效已证明至少与 5-FU 推注/LV (Mayo 方案) 相当，不论 DFS 还是 OS (总生存率) 均相似，

HR 分别是 0.87 (95%CI, 0.75-1.00, $P<0.001$) 和 0.84 (95%CI, 0.69-1.01, $P=0.07$)²²⁶。本研究近期报道了其最终结果²⁸⁸。中位随访 6.9 年后，所有亚组包括年龄 ≥ 70 岁的老年患者的 DFS 和 OS 均保持了较好的相似度。

卡培他滨联合奥沙利铂 (CapeOX) 作为 III 期结肠癌的辅助化疗方案也得到了评价，结果表明与 5-FU/LV 相比，改善了 3 年 DFS (70.9% 对 66.5%)^{223,224}。最终结果表明，与 5-FU/LV 组相比，CapeOx 组的 7 年 OS 有提高 (73% vs. 67%；HR, 0.83; 95%CI, 0.70-0.99; $P=0.4$)²⁸⁹。

不推荐使用的方案

针对早期结肠癌辅助化疗的其他方案，已经研究过的还包括以 5-FU 为基础的方案联合伊立替康。癌症与白血病治疗组 B (CALGB) 试验 89803 比较了伊立替康+5-FU/LV (IFL) 与 5-FU/LV (FL) 辅助治疗 III 期结肠癌的疗效²⁹⁰。IFL 无论在总生存 ($P=0.74$) 还是无病生存 ($P=0.84$) 方面均无提高，而且，IFL 还带来了更大的毒性，包括严重的中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热，以及死亡^{290,291}。最近发表的一项 III 期随机临床试验，对比了 IFL 方案与推注 5-FU/LV 在 II/III 期结肠癌辅助化疗的疗效，也观察到类似的结果²⁹²。而且，在辅助化疗方面，并无证据表明 FOLFIRI (5-FU 灌注/LV/伊立替康) 优于 5-FU/LV^{293,294}。因此，研究数据并不支持在 II 期或 III 期结肠癌的辅助化疗中使用含有伊立替康的方案。

NSABP C-08 试验比较了 II/III 期患者术后接受 6 个月的 mFOLFOX6 或 6 个月的 mFOLFOX6 加 1 年贝伐单抗的效果，结果显示加用贝伐单抗后 3 年 DFS 并无显著提高 (HR=0.89, 95%CI 0.76-1.04, $P=0.15$)²⁹⁵。在中位 5 年随访后，得到了同样的结果⁹⁶。III 期临床试验 AVANT 研究方案与之相似，也是评价贝伐单抗在辅助治疗中的效果，同样也表明贝伐单抗对 II/III 期结肠癌患者辅助治疗无效，甚至有相反的趋势。目前，尚无证据支持贝伐单抗可用于 II/III 期结直肠癌患者术后辅助治疗²⁹⁷。

NCCTG 协作组 III 期试验 N0147 评价了西妥昔单抗联合 FOLFOX 在 III 期结肠癌辅助化疗中的作用。对 KRAS 野生型或突变型患者，西妥昔单抗并未带来额外的生存获益，反而增加了 3/4 级的不良反应²⁹⁸。而所有使用西妥昔单抗的亚组患者的 3/4 级的不良反应发生率均有增加。一项开放性随机 III 期临床试验 PETACC-8 试验也比较了 FOLFOX 加或不加西妥昔单抗的效果²⁹⁹。对 KRAS 基因外显子 2 野生型的亚组分析显示，两组 DFS 相似 (HR=0.99, 95%CI 0.76-1.28)，但不良反应 (如皮疹、腹泻、黏膜炎、输注相关反应等) 在西妥昔单抗组更加常见。因此，在结肠癌辅助化疗中，也不应该使用西妥昔单抗。

围手术期放疗

如 T4 肿瘤浸润周围固定的结构或者肿瘤复发，对这些高度选择的病人应考虑给予放射治疗同期辅助以 5-FU 为基础的化疗。放射野应包括肿瘤床，可通过术前影像资料和/或术中标记来定位。如果有条件，可以这些病人进行术中照射 (IORT) 以作为推量放疗^{300,301}。如果无术中放疗的条件，术后辅助化疗前可考虑对较小范围的局部增加额外的 10-20Gy 的外照射 (EBRT) 或近距离放疗。

对于局部无可切除或无法耐受手术病人，在积极的全身治疗（详见晚期或转移性疾病的化疗）前提下可以加入放疗。在这种情况下，可以考虑手术或手术联合 IORT，或使用二线药物化疗。

如果考虑使用放疗，应常规采用适形放疗，IMRT (调强放疗)，通过计算机成像将放射剂量集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性³⁰²，仅限用于特别的临床情况，包括经治的复发疾病的二次放疗。

可切除结肠癌的新辅助治疗

在 2016 版的 NCCN 指南中，专家组为可切除、cT4b 结肠癌增加了新辅助治疗的选择，治疗方案包括晚期或转移性结肠癌中使用的一线化疗方案（见

指南晚期或转移性肠癌的化疗-COL-C）。一项随机 III 期试验 FOxTROT 正在评估该方案是否能提高 DFS（NCT00647530）。2012 年报告了该试验的可行性分析结果³⁰³。150 例诊断为 T3（固有肌层浸润≥5mm）或 T4 肿瘤的患者随机分配至 3 程新辅助化疗（5-FU/LV/oxaliplatin）+ 手术+术后 9 程化疗（方案同前）或手术+12 程术后化疗（方案同前）。结果发现，术前化疗与术后化疗相比，可引起明显的肿瘤降期，而且毒性反应也在可接受范围。

转移性肿瘤的治疗原则

确诊为结直肠癌的患者大约 50%-60% 发生转移³⁰⁴⁻³⁰⁶，而且其中的 80%-90% 为不可切除肝转移^{305,307-310}。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现，肝脏为最常转移的器官³¹¹。然而，大约 20%~34% 的结直肠癌会出现同时性肝转移^{310,312}。有证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常意示着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中，接受结直肠癌肝转移瘤切除的 155 例患者中，与异时性肝转移相比，同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累（P=0.008）和更多的双肝叶转移（P=0.016）³¹³。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移，因此，对这类患者的大多数而言，肝转移是主要的致死原因³¹⁴。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一患者中肝脏是唯一的转移部位³⁰⁹。而且，很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗，5 年生存率相当低^{305,315}。某些临床病理因素，例如肝外转移瘤的存在、转移瘤数目>3 个、转移前的无瘤生存期<12 个月，与结直肠癌患者的不良预后相关^{312,316-320}。

其他一些学术组织，包括 ESMO，已经专门制定了转移性结直肠癌的治疗指南³²¹。如下讨论 NCCN 的推荐。

结直肠癌转移瘤的外科治疗

研究表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤，仍然有获得治愈的可能，因此，对结直肠癌肝转移的部分患者而言，治疗的目标应该是根治^{305,322}。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的 5 年无瘤生存率接近 20%^{317,320}，而最近的一项荟萃分析显示 5 年总生存已达 38%³²³。而且，回顾性研究和荟萃分析表明，单发肝转移的患者，肝切除术后的 5 年总生存率高达 71%³²⁴⁻³²⁶。因此，结直肠癌肝转移的处理过程中，如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要³²⁷，将在下面详细阐述（见判定可切除性）。

有时结直肠癌的转移发生于肺³⁰⁴。在结直肠癌肝转移章节讨论的大部分治疗推荐均适用于结直肠癌肺转移的治疗^{328, 329}。对部分严格挑选的病例，可以施行肝、肺转移瘤的联合切除术³³⁰⁻³³³。

转移性结直肠癌患者，支持切除肝外转移瘤的证据非常有限。最近的一项回顾性研究分析了同期完全切除肝转移瘤和肝外转移瘤的疗效，发现 5 年生存率低于无肝外转移者，而且最终所有伴有肝外转移者均出现了肿瘤复发^{334,335}。然而，最近一项纳入 1629 例结直肠癌肝转移的全球分析提示，171 例患者（10.4%）同时接受了肝外和肝脏转移瘤切除，其中 16% 的患者在随访 26 个月时仍然时无瘤生存。该结果提示，对经过良好选择的患者（即那些总的转移瘤数目较少的患者），同时切除（肝外和肝脏转移瘤）可能会带来显著的生存获益³³³。近期一项系统回顾得出相似的结论，经过严格挑选的病例，也许可以从该治疗模式中获益³³⁶。

近来有资料提示对于肝切除术后仅限于肝脏的复发瘤，二次手术切除仍然可以安全的实施³³⁷⁻³⁴¹。但是，回顾性分析显示，随后的每次有根治意向的手术，其 5 年生存率是下降的，而且，手术时存在肝外病灶是预后不良的独立预测因素³³⁸。近期一项回顾性研究入组了 43 例接受反复肝转移瘤切除术的患者，结果显示 5 年 OS 与 PFS 分别为 73% 与 22%³³⁷。最近一

项包含 27 项研究共计 7200 例患者的 meta 分析结果显示，重复肝切除能给如下肝转移患者带来生存获益：即具有较长无瘤间期的患者；复发肿瘤为单发的、小的、单叶分布的患者；以及那些不合并肝外转移的患者³⁴²。专家组的共识是肝或肺转移瘤的再次手术切除可以在严格筛选的患者中施行^{341,343}。

原发瘤可切除结肠癌伴发同时性可切除转移瘤时，可采用同期或分期手术进行治疗，详见下述“同时性可切除的肝或肺转移瘤”中的讨论。原发瘤未处理的同时性转移病人，如果未发生急性梗阻，姑息性切除原发瘤的适应证相当少，全身性化疗是首选的初始治疗模式（详见“不可切除同时性肝/肺转移瘤”中的讨论）³⁴⁴。

肝脏为导向的治疗

尽管可切除肝转移瘤的标准治疗方案是手术切除。如果切除不可行，影像介导的消融³⁴⁵⁻³⁴⁷或立体定向放射治疗（SBRT，立体定向毁损性方式治疗[SABR]）^{308,348,349}是理想可行的方案详见以下的相应阐述。。然而，很多患者并不适合手术治疗，或者所患肿瘤无法通过 SBRT 达到边缘清楚的毁损治疗³⁴⁷或无法安全地接受 SBRT。无法手术切除或局部消融的仅有肝转移或主要病变位于肝脏的转移性结直肠癌患者，经过筛选后可以给予经动脉的以肝脏为导向的治疗³⁵⁰⁻³⁵²。非根治性的肝脏为导向的治疗方法在结直肠癌肝转移治疗中的应用仍倍受争议。

肝动脉灌注（HAI）

在行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注（HAI）治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南（2B 类证据）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用 HAI 灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉 5-FU（±LV）全身化疗的患者其 2 年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组^{309,353}。该研究效力不足于检验长

期生存结果，但在随访的后期发现 HAI 组有生存更优的趋势（无统计学显著差异）^{309,354}。一些其他试验也显示 HAI 比全身化疗更能缩小肝转移瘤，延长肝病灶进展时间，但无益于生存期³⁰⁹。

应用 HAI 时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题³²²。HAI 治疗的局限性包括潜在的胆道毒性³⁰⁹和需要专业技术人员。专家组的建议是 HAI 应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

动脉导向的栓塞治疗

经动脉的化疗栓塞（TACE）是通过肝动脉插管栓塞引起血管闭锁并进行局部化疗³⁵¹。近期一项随机临床研究应用 HAI 灌注荷载伊立替康的药物释放载体珠（DEBIRI），结果显示有 OS 获益（22 vs 15 个月，P=0.031）³⁵⁵。2013 年一项 meta 分析总结了 5 项观察性研究和 1 项随机对照研究，尽管现有数据表明 DEBIRI 似乎对于结直肠癌肝转移是安全和有效的，但仍然需要更多的临床研究来验证³⁵⁶。最近一项研究纳入 60 例结直肠癌肝转移患者，随机接受 FOLFOX/贝伐单抗或 FOLFOX/贝伐单抗+DEBIRI³⁵⁷，结果发现 DEBIRI 能显著改善主要研究终点 ORR（2 月时 78% vs 54%; p=0.02）。

类似的研究还有荷载阿霉素的载体珠。支持该治疗方法的最强疗效数据来源于原发性肝细胞癌的几项 II 期临床研究³⁵⁸⁻³⁶³。最近的一项系统回顾得出结论，目前的数据尚不足以推荐 TACE 做为结直肠癌肝转移的治疗手段，除非是临床研究³⁶⁴。经动脉导向的栓塞治疗用于结直肠癌肝转移，专家组对此缺乏共识。因此，该治疗方法被列为结直肠癌肝转移的 3 类推荐。

肝脏为导向的放疗

肝脏为导向的放疗方法包括微球体动脉放射栓塞术³⁶⁵⁻³⁷⁵以及适型（立体）外照射放疗³⁷⁶。

对转移部位进行外照射放疗（EBRT）可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例或患者有相关症状（3类推荐）或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括3D适型放疗、立体定向放疗（SBRT）^{308,348,349}和IMRT（调强放疗），后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性^{302,377-380}。

放射性栓塞

最近的一项前瞻性III期随机临床试验发现，44例仅有肝转移的结直肠癌患者在初始治疗失败后接受全身化疗联合放射栓塞，能延长PFS（2.1对4.5个月，p=0.03）³⁸¹。而该疗法对主要研究终点肝转移瘤进展时间影响更甚（2.1对5.5个月，p=0.003）。一项前瞻性、多中心II期临床研究使用钇-90玻璃微球对经过标准治疗失败后的结直肠癌肝转移病灶进行放射栓塞治疗，获得了2.9个月的中位PFS³⁸²。在治疗失败的病例中，原发瘤切除时CEA水平≥90和淋巴血管浸润阳性是OS的不良预后因素³⁷⁴。有几个更大宗病例的临床研究探索钇-90玻璃微球用于标准治疗失败后的结直肠癌肝转移，结果表明该项技术是安全的，而且可能带来某些临床获益^{383,384}。

2015年ASCO年会报到的III期随机对照研究SIRFLOX（钇-90玻璃微球联合FOLFOX±贝伐单抗对比FOLFOX±贝伐单抗）³⁸⁵，研究评估了钇-90玻璃微球放射性栓塞一线治疗530例结直肠癌肝转移的安全性和有效性。尽管主要研究终点PFS并未达到，FOLFOX±贝伐单抗组10.2月，钇-90组10.7月（HR, 0.93; 95%CI, 0.77-1.12; p=0.43），但研究组的肝脏PFS显著延长（钇-90组20.5月对比单纯化疗组的12.6月；p=0.002）。

尽管放射栓塞的毒性相对较低，但支持其有效性的证据却仅限于几个很小型的临床研究，且显示该技术能影响患者生存的证据非常有限³⁸⁶⁻³⁸⁸。放射性栓塞治疗用于结直肠癌肝转移，专家组对此缺乏共识。因此，该治疗方法被列为结直肠癌肝转移的3类推荐。

肿瘤消融术

对于转移瘤可切除者，尽管手术切除是局部治疗的标准，然而，有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能，这些情况下可以采用消融治疗³⁸⁹。消融技术包括射频消融（RFA）^{347,390}、微波消融、冷冻消融、经皮无水酒精注射和电凝固技术。对于那些不适合手术的、经过肝切除后复发的体积较小的肝转移瘤，能通过消融获得良好的边缘，越来越多的证据显示RFA是一个合理的治疗手段^{347,390-392}。RFA以外的其他技术的数据则相当有限³⁹³⁻³⁹⁹。

一些回顾性研究比较了射频消融（RFA）和手术切除治疗肝或肺转移瘤的疗效^{325,400-403}，其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是5年生存率方面都优于RFA^{400,404}。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于RFA的原因到底是由于患者选择的偏倚还是RFA的技术局限，或者是两个因素的共同作用，目前尚不清楚⁴⁰²。2010年ASCO的一项临床证据综述表明，在结直肠癌肝转移的治疗领域，有关RFA的价值研究还不充分，那时以前未有随机对照试验结果报道³⁹⁹。ASCO专家组认为目前该领域亟需进行更多的研究。2012年Cochrane数据库分析得出相似的结果，这与近期几项荟萃分析的结果一样^{397,398,405}。OS并无差异，但是RFA组3年PFS存在获益

（27.6% vs. 10.6%; HR, 0.63; 95% CI, 0.42-0.95; P = .025）。同样的，近期有关RFA的两项研究和一篇专家立场论文指出，对于经过筛选的、能够通过RFA进行足够边缘而消融的体积较小转移瘤，RFA也许能带来可以接受的肿瘤学效果³⁴⁵⁻³⁴⁷。

手术切除或RFA（不论单独使用抑或与手术联合）均只适用于那些通过该种局部治疗能将病灶进行完全处理的患者而且得到足够切缘/边缘。而不能达到完全切除/消融所有存在病灶的“减瘤措施”，无论手术切除还是RFA或者两者联合，专家组均不推荐。

肿瘤膜播散

大约有 17% 的转移性结直肠癌有腹膜播散，2% 的患者腹膜播散是唯一的转移方式。相比于没有腹膜播散的患者，存在腹膜播散者往往预后较差，PFS 和 OS 都很短⁴⁰⁷。对大多数腹腔/腹膜播散的患者其治疗目标是姑息性的而不是治愈，包括全身化疗（见“晚期或转移性疾病的化疗”），对于已经发生或即将发生梗阻的患者，必要时行姑息手术或支架扩张⁴⁰⁸。但是，如果如果能做到 R0，对孤立局限的腹膜转移病灶进行切除可以考虑在有相关治疗经验的中心开展。专家组提醒，在放置结肠或直肠支架后使用贝伐单抗，可能会增加肠穿孔的风险^{409,410}。

细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 (HIPEC)

有几项外科研究和回顾性分析探讨了细胞减灭术（即腹膜剥离手术）和腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 对不伴有腹腔外转移的腹膜播散的治疗价值⁴¹¹⁻⁴¹⁸。目前仅有一项关于此方法的随机对照研究，Verwaal 等⁴¹⁹ 入组了 105 例患者，随机接受标准治疗(5-FU/ LV±姑息手术)或激进的细胞减灭术 + HIPEC (丝裂霉素 C)；47 例手术患者有 33 例术后接受 5-FU/ LV 化疗。标准治疗组和 HIPEC 组的 OS 分别为 12.6 个月和 22.3 个月 ($P = .032$)。然而 HIPEC 组的治疗相关并发症高，死亡率高达 8%，多数是肠破裂导致。并且随访结果显示 HIPEC 组也无长期生存获益⁴²⁰。特别指出的是，这项研究的患者没有用奥沙利铂、伊立替康或是分子靶向药。一些专家指出如果应用这些药物两组的生存差异会更小（对照组会有较好的结局）⁴²¹。

一些报道针对 Verwaal 临床研究的结果进行了批评⁴²¹。其中重要的一点是此研究入组了阑尾源性的腹膜播散癌，而这类患者应用细胞减灭术/ HIPEC 会有更好的获益^{411,415,422,423}。一项回顾性多中心队列研究报道结直肠来源的腹膜播散癌和阑尾来源的腹膜播散癌的 OS 分别是 30 和 77 个月⁴¹⁵。而在文章发表时，阑尾黏液腺癌引起的腹膜假性粘液瘤尚未达到中位

OS。近期一项回顾性研究入组了阑尾黏液腺癌引起的假性粘液瘤腹膜播散的患者应用细胞减灭术/ HIPEC，结果显示 10 年和 15 年的生存率分别是 63% 和 59%⁴²⁴。该研究中，分析表明 HIPEC 并未带来 OS 的改善，但是细胞减灭术的完全程度却与 OS 改善有明显相关性。因此，对于腹膜的假性粘液瘤，最佳的治疗模式仍不清楚⁴²⁵。

HIPEC 治疗方法中各具体手段的作用尚未得到很好的研究。事实上，小鼠试验显示该治疗模式中的热疗可能与疗效无关⁴²⁶。一项回顾性研究显示高温也不会影响预后⁴¹²。此外，该治疗模式也会显著的增加并发症和病死率。2006 年的一项荟萃分析纳入 2 个随机对照临床研究和 12 个其他研究，结果显示并发症的发生率为 23%-44%，死亡率为 0%-12%⁴¹⁸。而且，该方法治疗后的复发非常常见⁴²⁷。尽管这些风险随着时间的推移有所下降（有经验的治疗中心的死亡率为 1%-5%^{416,421}），但该治疗方法带来的获益尚未得到很确切的证明，而且 HIPEC 仍然存有很多争议⁴²⁸⁻⁴³¹。

专家组认为使用细胞减灭术联合 HIPEC 治疗癌性腹膜播散性疾病尚处于研究阶段，仅限于临床试验应用，不主张用于临床常规治疗。同时专家组也意识到应该开展进一步的随机对照临床研究来评估这种方法的利弊。

判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（即，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘来切除所有存在的肝脏病灶⁴³²⁻⁴³⁵。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的那部分肝脏体积不足，为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞⁴³⁶。值得注意的是单纯的肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性⁴³⁷；只有当手术

能完全切除所有已知病灶时（R0 切除）才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术（R1/R2 切除）对生存没有好处^{306,432}。

PET/CT 在转移瘤可切除性判定过程中的价值详见下述：同时性转移性疾病 的诊断检查和处理。

可切除性的转化

转移性结直肠癌确诊时大多数属于不可切除。然而，对那些转移瘤仅局限于肝脏的患者，而且是因为累及重要结构而不可切除者，除非是能够获得肿瘤退缩才可切除，此时医生越来越多使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便将其转化为可切除。而当肝脏或肺转移瘤数目太多时，单纯依赖良好的化疗疗效是不太可能让这类患者获得 R0 切除的，因为要靠单纯化疔完全根除一个转移瘤播散结节的几率是很低的，因此，该类转移瘤不可切除的患者应该被视为不适合接受转化性化疗。一些严格挑选的病例，当患者对化疗出现显著疗效反应后转移瘤可以从不可切除转化为可切除⁴⁰⁴。

对晚期转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用来尝试将不可切除的转移瘤转化为可切除，因为此时的治疗目的不是要具体的根除微小转移，而是让现存的可见病灶出现适当的体积退缩。应时时牢记在心的重要一点就是，含伊立替康或奥沙利铂的化疗分别会有导致脂肪性肝炎或肝窦损伤的潜在风险⁴³⁸⁻⁴⁴²。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的转化性化疗方案，详见下述。

在 Pozzo 等的研究中发现伊立替康联合 5-FU/LV 的新辅助化疗可以使 32.5% 的不可切除肝转移变为可切除⁴³⁴。所有这些患者中位随访 19 个月时仍然存活，中位 TTP（疾病进展时间）为 14.3 个月。NCCTG 的一项 II 期临床试验中³⁰⁷，42 例不可切除的肝转移，接受平均 6 个月的 FOLFOX4 化疗后 25 例（60%）出现肿瘤缩小，17 例（40%，有效患者的 68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，初始不可切除的 1104

例患者，经主要含奥沙利铂的新辅助化疗后有 138 例（12.5%）被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除³¹⁶。这 138 例患者的 5 年总生存率为 33%。最近，来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明，795 例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者（3.3%，其中 2 例合并肺转移）能行根治性的肝转移瘤切除术⁴⁴³，而中位总生存时间达到 42.4 个月。

此外，有两个随机临床试验在一一线治疗中比较了 FOLFOXIRI（输注 5-FU/LV，奥沙利铂，伊立替康）和 FOLFIRI 的疗效^{444,445}。两个试验均显示 FOLFOXIRI 组明显提高了转移瘤的 R0 切除率：在 GONO 试验里为 6% 对 15%， $p=0.033$ ⁴⁴⁴；而在 HORG 试验里为 4% 对 10%， $p=0.08$ ⁴⁴⁵。在 GONO 试验的随访研究中发现，接受 FOLFOXIRI 化疗组患者的 5 年生存率较高（8% 对 15%），中位生存为 23.4 对 16.7 个月（ $p=0.026$ ）⁴⁴⁶。

近来有些有利的文献报道随机临床试验来评估术前 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合抗-EGFR 抑制剂作为转化化疗的疗效^{447,448}。例如，II 期试验 CELIM 将患者随机分组接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或联合 FOLFIRI⁴⁴⁷。回顾性分析显示，两个治疗组联合分析，西妥昔单抗加入化疗后 KRAS 野生型患者的手术切除率从 32% 增加至 60%（ $p<0.0001$ ）。该研究的最终分析显示全组的中位 OS 是 35.7 月（95%CI: 27.2-44.2），两个治疗组间无差异⁴⁴⁹。最近发表的另外一项随机对照研究⁴⁵⁰，比较 mFOLFOX6 或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗对比单纯化疗，治疗初始不可切除的仅有肝转移的晚期结直肠癌，主要研究终点是基于 MDT 团队评估的可切除性的转化。治疗后经过评估，西妥昔单抗组 70 例患者共有 20 例被判断适合接受根治性肝切除（29%），而单纯化疗对照组 68 例患者中则只有 9 例（13%），最终，西妥昔单抗组 R0 切除率为 25.7%，而对照组为 7.4%（ $P<0.01$ ）。而且，在两组患者中均表明，与未能接受手术切除者相比，手术切除能显著延长生存时间，但接受西妥昔单抗治疗者获得了更长的生存（西妥昔单抗组 46.4 对 25.7 月， $p=0.007$ ；单纯化疗组 36 对 19.6 月， $p=0.016$ ）。近期一项包

括4随机对照试验的荟萃分析得出结论, KRAS 基因第2外显子野生型患者化疗中加入西妥昔单抗或帕尼单抗可大幅增加化疗反应率,R0 切除率(从11% 提高到 18%;RR 1.59;P = .04),和 PFS, 但无 OS 获益⁴⁵¹。

对那些转移瘤不可切除但又感觉一旦肿瘤体积缩小即可潜在转化为可切除的患者, 也已经有研究探索了贝伐单抗在这类患者治疗中的作用。现有的数据似乎表明贝伐单抗可以适当地提高以伊立替康为基础化疗方案的治疗反应率^{452,453}, 因此, 当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将那些不可切除病灶转化为可切除时, 联合应用贝伐单抗似乎是个适合的选择。另外一方面, 一项纳入了1400例患者的随机双盲安慰剂对照的临床试验结果显示, 与 FOLFOX 或 CapeOx 单纯化疗相比, 从治疗反应率或肿瘤退缩来看, 加入贝伐单抗根本没有带来额外的获益, 不论是研究者自己的评价还是来自独立的影像学评估委员会的评价均如此⁴⁵⁴。因此, 在以“转化为可切除”为目标的治疗中, 关于奥沙利铂为基础的化疗与贝伐单抗的联合应用, 似乎不该再有令人关注的争论了。当然, 因为事先并不知道是否真的可以达到可切除, 因此这种情况下使用贝伐单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

专家组建议, 对于初始不可切除的转移性肿瘤, 在术前化疗开始后2个月要重新评估可切除性, 对于那些继续接受术前化疗的患者, 也应该每2个月重新评估一次手术的可能性^{442,455-457}。报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后, 出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险⁴³⁸。因此, 为了限制肝脏毒性的发生, 建议在病灶变为可切除后应尽早手术。

可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗

为了尽量消除微转移灶, 专家组建议欲行肝或肺转移瘤切除术的晚期结直肠癌患者可考虑接受晚期疾病有效的化疗方案一共为期6个月的围手术期化疗。尽管全身化疗可以在术前、手术之间或术后进行, 但围手术期化疗的总疗程不宜超过6个月。2012年报道了一项纳入3个随机对照临床研究

共642例结直肠癌肝转移患者的荟萃分析⁴⁵⁸。结果显示化疗组患者有PFS (HR, 0.75; CI, 0.62-0.91; P = .003)及DFS (HR, 0.71; CI, 0.58-0.88; P = .001)获益, 但无OS (HR, 0.74; CI, 0.53-1.05; P = .088)获益。2015年发表的另外一个Meta分析, 纳入了10个研究共计1896例可切除的结直肠癌肝转移患者, 结果也发现围手术期化疗改善了DFS (HR, 0.81; 95%CI 0.72-0.91; p=0.007), 但是未带来OS的改善 (HR, 0.88; 95%CI 0.77-1.01; p=0.07)⁴⁵⁹。

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

有关化疗的最佳顺序, 目前仍然不清楚。初始可切除的患者也许可以先行肝切除术, 然后给予术后辅助化疗; 另外一种可替代的治疗模式则是应用围手术期化疗(新辅助化疗+术后化疗)^{460,461}。

术前化疗的潜在优点包括: 及早治疗微小转移灶; 判断肿瘤对化疗的反应(具有预后价值, 有助于制定术后治疗计划); 对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而术前治疗潜在的缺点包括: 错过了“手术机会的窗口期”(Window of Opportunity), 可能因为肿瘤早期进展, 也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难^{309,462,463}。而且, 最近发表的一个研究表明, 结直肠癌肝转移接受术前新辅助化疗后, 尽管CT显示获得了完全缓解, 但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞⁴⁶³⁻⁴⁶⁵。因此在新辅助化疗过程中十分关键的一点就是进行频繁的肿瘤评估, 肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通, 以便制定合适的治疗决策, 以利寻找最佳的手术干预时机⁴³⁸。

其他报道的与新辅助治疗相关的风险还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后, 分别出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险⁴³⁸⁻⁴⁴²。因此,

为了限制肝脏毒性的发生，新辅助化疗的疗程一般限于 2-3 个月，而且，化疗中患者应该得到 MDT 的详细监测。

晚期或转移性疾病的化疗

目前，在弥漫转移性结直肠癌的治疗中使用着多种有效的药物，无论是联合治疗还是单药治疗：5-FU/LV，卡培他滨，伊立替康，奥沙利铂，贝伐单抗，西妥昔单抗、帕尼单抗阿柏西普（ziv-aflibercept）、雷莫卢单抗（Ramucirumab）、三氟胸昔-Tipi 嘧啶（即 TAS-102，译者注）和瑞戈菲尼^{228,283,444,445,466-503}。这些药物公认的作用机制各异，包括干扰 DNA 复制和对 VEGF（血管内皮生长因子）和 EGF（表皮生长因子）受体活性的抑制⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁷。治疗的选择主要取决于治疗目标、既往治疗的类型和时限以及治疗方案构成中各种药物不同的毒副作用谱。尽管在本指南中各种特定的治疗方案被按照是否适合初次治疗、第一次进展后的治疗或第二次进展后的治疗来进行分类，但重要的是要澄清这些治疗指引代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的⁴⁸²。举例来说，在初始治疗中使用的奥沙利铂，因为逐渐加重的神经毒性，在治疗 12 周后或更早时候停用，此时方案中继续使用的其他药物仍应视为初始治疗。

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

对于适合接受高强度治疗的转移性患者（即，对该方案能够良好耐受并，而获得的高治疗反应性可能具有潜在的临床获益），专家组推荐 5 个化疗方案作为初始治疗的选择：FOLFOX（即 mFOLFOX6）^{490,508}，FOLFIRI

²²⁸, CapeOX^{469,509,510}，输注 5-FU/LV 或卡培他滨^{228,283,493,503}，或 FOLFOXIRI^{444,445}，联合或不联合靶向药物⁵¹¹。

治疗的顺序和时机

研究晚期结直肠癌治疗方案顺序的临床研究甚少。在靶向药物用于临床之前，仅有几项关于此方面的研究^{508,512-514}。这些研究的结果显示不管是一线治疗就采用高强度方案还是先用缓和的方案再后续应用高强度方案，患者有相似的预后。

一项随机对照研究评价了FOLFIRI 和 FOLFOX 用于初始一线治疗然后在疾病进展后二线交叉使用的疗效，结果表明无论 PFS 还是 OS，均未有哪一个方案显示出优效性⁵⁰⁸。7 个近期发表的 III 期临床研究的综合数据分析表明，晚期转移性结直肠癌整体治疗过程中三个细胞毒药物（即 5-FU/LV、奥沙利铂、伊立替康）均使用的比例与患者 OS 延长有显著正相关性⁵¹⁵。而且，并没有发现 OS 与接受这些药物治疗的顺序有相关。

纳入 9 个研究一线治疗疗效和风险的临床试验共 6286 名晚期结直肠癌患者的一项荟萃分析表明，体力状态 (PS) =2 或≤1 者与对照组相比疗效相似，但是 PS=2 者胃肠道毒性风险明显增高⁵¹⁶。

总之，转移性结直肠癌的初始治疗方案中（即 FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI, 5-FU/LV, 卡培他滨, FOLFOXIRI）专家组并没认为其中哪一个更好。同样，可用于初始治疗的生物制剂包括贝伐单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗，专家组也并没有认为哪一个应该优先推荐。

维持治疗

不可切除转移性结直肠癌，在一线治疗后使用维持治疗的模式受到越来越多的关注。总体来说，该治疗策略涉及强烈的一线治疗然后在对初始治疗良好应答的患者辅予治疗强度相对较弱的治疗直至疾病进展。

CAIRO 3 是一项开放标签、III 期随机对照研究，纳入 558 例转移性结直肠癌患者，探索一线 CapeOX/贝伐单抗治疗后疾病稳定或有效的患者，使用卡培他滨/贝伐单抗维持治疗的价值⁵¹⁷。第一次疾病进展后，两组患者均再次引入使用 CapeOX/贝伐单抗直到第二次进展（PFS2）。经过 48 月的中位随访期，主要研究终点 PFS2 在维持治疗研究组显著延长（8.5 vs 11.7 月，HR 0.67, 95%CI, 0.56-0.81; p<0.001）。54% 的患者接受了 CapeOx/. 其中 54% 的患者在二线治疗里再次接受了 CapeOx/贝伐单抗。生活质量并不受维持治疗的影响，尽管维持治疗组里 23% 的患者在治疗期间出现手足综合征。维持治疗组的 OS 有延长的趋势但没有显著性差异（18.1 月对比 21.6 月；校正后的 HR, 0.83;95%CI, 0.68-1.01）。

AIO 0207 是一项开放标签的、非劣效设计随机对照 III 期研究，纳入 472 例转移性结直肠癌患者，一线 FOLFOX 或 CapeOx 联合贝伐单抗诱导化疗后疾病起码稳定，然后随机接受不治疗单纯观察、氟化嘧啶/贝伐单抗维持或贝伐单抗单药维持⁵¹⁸。计划的研究方案包括第一次疾病进展后再次引入原来的一线诱导方案。主要研究终点是“至策略失败时间（TTFS）”，具体定义为从随机到二次进展、死亡或包括新药物治疗方案启动的时间。中位随访 17 月后，中位 TTFS 为无治疗组 6.4 月（95%CI, 4.8-7.6），氟化嘧啶/贝伐单抗组 6.9 月（95%CI, 6.1-8.5），贝伐单抗单药组 6.1 月（95%CI, 5.3-7.4）。和氟化嘧啶/贝伐单抗组相比较，贝伐单抗组的非劣效是成立的，但单纯观察组的非劣效则不成立。然后，仅有 1/3 的患者接受了再引入治疗，因此，结果的解读受到了限制。OS 是研究的一个次要终点，结果显示各组间差异没有显著性。

随机 III 期非劣效研究 SAKK 41/06 探索了持续使用贝伐单抗作为维持治疗的策略⁵¹⁹。研究主要终点 PFS 没有达到（贝伐单抗持续组 4.1 月，无持续组 2.9 月；HR, 0.74; 95%CI, 0.58-0.96），OS 也没观察到差异（25.4 月对 23.8 月；HR, 0.83; 95% CI, 0.63-1.1; p=0.2）。因此，该研究并未能证明化疗假期对比贝伐单抗维持治疗的非劣效性成立。

不推荐的方案

专家的共识是 5-FU 持续输注方案的毒性看起来较推注方案轻，而且，不论与伊立替康还是奥沙利铂联合应用时，5-FU 推注均是不适宜的。因此，专家组不再推荐使用 IFL 方案（伊立替康，5-FU 推注/LV），并将其从临床指南中删除，因为同 BICC-C 试验^{452,520} 中的 FOLFIRI 方案和组间试验⁵²¹ 中的 FOLFOX 方案相比，无论在治疗过程中的任何观察点，IFL 方案均增加了死亡率却降低了有效性。5-FU 与伊立替康或奥沙利铂联合应用，应该采用双周持续静脉输注²²⁸，或者卡培他滨可联合奥沙利铂⁵⁰¹。

荷兰的 CAIRO 试验发现在 mCRC 一线治疗中卡培他滨/伊立替康（CapeIRI）具有令人鼓舞的疗效⁵¹³。然而，在美国的 BICC-C 试验中却发现，与输注 FU/LV/伊立替康（FOLFIRI）相比，CapeIRI 的 PFS 更短（5.8 对 7.6 个月， p=0.015），并认为 CapeIRI 毒性更大，严重呕吐、腹泻和脱水的发生率更高⁴⁵²。在该试验中，CapeIRI 治疗组被中途终止。EORTC 试验 40015 也比较了 FOLFIRI 和 CapeIRI，然而在仅入组了 85 例患者后就因为出现 7 例治疗死亡（其中 5 例出现在 CapeIRI 组）而提前终止试验⁵²²。来自欧洲的几项试验评价了 CapeIRI 联合贝伐单抗一线治疗 mCRC 的有效性和安全性。来自西班牙的一个纳入 46 例患者的小型研究显示 CapeIRI/贝伐单抗具有令人鼓舞的结果，而且耐受性良好⁵²³。另一项类似的西班牙研究在 77 例患者身上得到类似的结果⁵²⁴。法国进行的一项随机对照试验在 2009 年报道了初步结果，显示 CapeIRI/贝伐单抗具有易于管理的毒副反应⁵²⁵。还有，一项随机对照 III 期临床试验 HeCOG 比较了 CapeIRI/贝伐单抗和 FOLFIRI/贝伐单抗在 mCRC 一线治疗中的作用，发现两个方案在有效性方面没有明显差异⁵²⁶。尽管报道的两个方案的毒性谱各有不同，但两个治疗组出现的毒性反应似乎都是合理的。最后，德国 AIO 结直肠癌研究协作组的一项 II 期随机研究比较了 CapeOX/贝伐单抗与改良 CapeIRI/贝伐单抗的疗效，结果发现具有相似的 6 月 PFS 和相似的毒性谱⁵²⁷。鉴于对卡培他滨/伊立替康联合方案毒性的担心，该毒性谱在欧洲和美国患者之间可能

有所差异，目前专家组不推荐将 CapeIRI 或 CapeIRI/贝伐单抗用于 mCRC 的一线治疗。

在晚期结直肠癌治疗的III期试验中取得阴性结果的药物/方案组合包括：舒尼替尼联合 FOLFIRI，西妥昔单抗联合布立尼布（Brivanib），厄罗替尼联合贝伐单抗，以及西地尼布（Cediranib）联合 FOLFOX/CapeOX 528-531。不推荐这些方案用于治疗结直肠癌患者。

2 项随机III期临床试验的结果表明一种以上的生物靶向制剂联合应用并没提高疗效，反而增加了治疗毒性^{532,533}。PACCE 试验发现在以奥沙利铂或伊立替康为基础化疗+贝伐单抗的治疗组合中加入帕尼单抗，不论 KRAS 第二外显子野生型还是突变型，均明显缩短 PFS，显著增加治疗毒性⁵³²。CAIRO2 试验也得到了类似的结果，该试验是在含有卡培他滨、奥沙利铂和贝伐单抗的治疗组合中加入西妥昔单抗⁵³³。因此，专家组强烈反对对抗 EGFR 单抗（西妥昔单抗或帕尼单抗）和抗 VEGF 单抗（贝伐单抗）的联合应用。

FOLFOX

最近 EORTC 的一项III期临床试验（EORTC 40983）表明，可切除肝转移患者围手术期化疗加手术（术前术后各 6 周期 FOLFOX4 化疗）与单纯手术相比，全组患者 3 年无进展生存率绝对值提高 8.1% (P=0.041)，实际能切除的患者提高 9.2% (P=0.025)⁵³⁴。术前 FOLFOX 化疗的部分缓解率 (PR) 为 40%，两组的手术死亡率均<1%。然而两组患者的 OS 无统计学差异，可能是因为单纯手术组有 77% 的患者接受了二线治疗，而化疗组比例仅为 59%⁵³⁵。

外周感觉神经病变发生率的增加与奥沙利铂的应用有关⁵³⁶。OPTIMOX1 试验结果表明，在接受 FOLFOX 作为一线治疗的转移性结直肠癌患者中采用间歇使用奥沙利铂的“打打停停”（Stop and Go）策略可以减少神经毒性却并不影响总生存⁵³⁷。其他一些研究也针对伴或不伴维持治疗

的治疗间歇策略进行了探索，发现可以减少毒性而疗效影响较小或不受影响⁵³⁸。近期一个荟萃研究，综合分析了随机对照研究的数据，也发现与持续治疗相比，全身化疗的间歇进行并不会让 OS 大打折扣⁵³⁹。因此，作为限制神经毒性发生的一个方法，专家组推荐对奥沙利铂使用的时间和时机进行调整。强烈建议在使用 FOLFOX 或 CapeOX 化疗 3 个月后停止奥沙利铂，如果出现不可接受的神经毒性则应更早些时候停止，然后继续维持方案中的其他药物治疗满 6 个月或直到肿瘤进展。已经出现神经毒性的患者不应再使用奥沙利铂，直至神经毒性接近消失。

在 II 期试验 OPTIMOX2 中，患者随机分为两组，一组接受 FOLFOX 诱导化疗 6 次，然后完全停止化疗直至肿瘤增大到基线大小时再重新使用 FOLFOX；另外一组采用 OPTIMOX1 方案（6 次之后停用奥沙利铂而继续使用 5-FU/LV 直至肿瘤进展才重新使用奥沙利铂）⁵⁴⁰。结果显示 OPTIMOX1 治疗方法与早期采用无化疗间歇期 (CFI) 的策略相比，总生存没有显著差异（中位 OS 23.8 对 19.5 个月，P=0.42）。然而，研究的主要终点，疾病控制时间 (DDC) 则达到了统计学显著意义的差异，接受维持治疗组为 13.1 个月，CFI 组则为 9.2 月 (p=0.046)⁵⁴⁰。

CONCePT 研究也在晚期结直肠癌患者身上探索了奥沙利铂的间歇性应用方法，发现与持续使用奥沙利铂相比，能改善急性外周感觉神经病变 (p=0.037)⁵⁴¹。而且，奥沙利铂间歇期的应用，也改善了至治疗失败时间 (HR, 0.581; p=0.0026) 和至肿瘤进展时间 (HR, 0.533; p=0.047)。

早期的数据提示 Ca/Mg 注射也许可以预防奥沙利铂相关神经毒性⁵⁴²⁻⁵⁴⁹。然而最近一项III期随机双盲安慰剂对照临床研究 N08CB，纳入 353 例接受 FOLFOX 术后辅助化疗的结肠癌患者，随机接受 Ca/Mg 注射液或安慰剂，结果证实，Ca/Mg 注射液不能减少累积性感觉神经毒性⁵⁵⁰。因此，专家组不推荐使用 Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。

使用 FOLFOX 作为初始治疗时可以加用贝伐单抗^{454,551}，对 KRAS 第 2 外显子野生型患者也可加用帕尼单抗（详见下述讨论：贝伐单抗，西妥昔单抗和帕尼单抗，KRAS、NRAS 和 BRAF 状态的作用）^{478,552,553}。当与贝伐单抗联合或仅为不含分子靶向药的单纯化疗时，专家组的共识是 FOLFOX 和 CapeOx 可以替换使用。最近报告的一个超过 2000 例的病例登记研究结果支持这两个组合的等效性。⁵⁵⁴

CapeOx

卡培他滨和奥沙利铂的联合方案，称之为 CapeOx 或 XELOX，作为转移性结直肠癌一线治疗的一个有效方案，在许多试验中得到研究^{469,509,510,555,556}。一项随机对照临床试验在 2034 例患者中比较了 FOLFOX 和 CapeOx 的疗效，结果发现两个方案的 PFS 很接近，分别为 8.0 和 8.5 个月，因此，认为在 mCRC 的一线治疗中，CapeOx 方案的疗效是不劣于 FOLFOX 方案的⁴⁶⁹。近期一项纳入 7 个临床研究 3603 例患者的荟萃分析显示 CapeOx 与 FOLFOX 方案治疗 mCRC 的疗效相当⁵⁵⁷。

外周感觉神经病变发生率的增加与奥沙利铂的应用有关（见 FOLFOX⁵⁵⁸）。强烈建议在使用 FOLFOX 或 CapeOX 化疗 3 个月后停止奥沙利铂（OPTIMOX 1 策略⁵³⁷），如果出现不可接受的神经毒性则应更早些时候停止，然后继续维持方案中的其他药物治疗满 6 个月或直到肿瘤进展。近期一项土耳其肿瘤组的研究表明这种“停停打打”的策略也可以安全和有效的在 CapeOX 联合贝伐单抗的一线治疗中使用⁵⁵⁹。已经出现神经毒性的患者不应再使用奥沙利铂，直至神经毒性接近消失。专家组不推荐常规使用 Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性⁵⁵⁰。

关于卡培他滨的毒副反应，专家组提醒注意如下几点：(1)肌酐清除率下降的患者体内会出现药物浓度的累积，因此，也许需要剂量调整⁵⁶⁰；(2)含卡培他滨方案的手足综合征发生率高于其他推注或输注 5-FU/LV 的方案^{551,560}；以及(3)对同一剂量级别，北美患者可能会比其他国家的患者出现更

多的毒副反应⁵⁶¹。这样的毒副作用谱可能需要调整卡培他滨的剂量^{551,560,562}，应对服用卡培他滨的患者施予严密监测，以便在早期出现某些毒性反应时及时调整剂量，如手足综合征。有趣的是，最近报道的 AIO KRK-0104 试验和 Mannheim 直肠癌试验均发现卡培他滨相关的手足综合征与 OS 改善有关（75.8 对 41 个月； $p=0.001$ ；HR=0.56）⁵⁶³

使用 CapeOx 作为初始治疗时，可以加用贝伐单抗^{454,551}。当与贝伐单抗联合或仅为不含分子靶向药的单纯化疗时，专家组的共识是 FOLFOX 和 CapeOx 可以替换使用。最近报告的一个超过 2000 例的病例登记研究结果支持这两个组合的等效性。⁵⁵⁴

FOLFIRI

支持 FOLFOX 和 FOLFIRI 具有可比性疗效的证据来自于一个交叉对比随机临床试验，研究中患者分别接受 FOLFOX 或 FOLFIRI 作为一线治疗，当出现肿瘤进展时分别交叉到另外一个方案继续治疗⁵⁰⁸。这两个方案作为一线治疗时获得了相似的治疗反应率和 PFS。支持该结论的更多证据来自于另外一个 III 期临床试验，比较 FOLFOX4 和 FOLFIRI 对未经治的转移性结直肠癌的疗效和毒性⁴⁷¹。无论治疗反应率、PFS，还是 OS（总生存期）均未观察到两组间有差异。

伊立替康相关的毒性反应包括早发性和迟发性腹泻，脱水和严重的中性粒细胞减少^{564,565}。伊立替康由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1（UGT1A1）来代谢，通过与特定糖基的结合，该酶还可将一些底物如胆红素转化为更易溶的形式。某种基因多态性可导致 UGT1A1 的缺乏，从而引发因未结合胆红素累积而导致的一些疾病，如 I 型和 II 型 Crigler-Najjar 综合征和 Gilbert 综合征。因此，Gilbert 病患者或血清胆红素升高的患者应谨慎使用伊立替康并予减量。同样地，编码 UGT1A1 基因出现某种基因多态性，也可出现伊立替康活性代谢产物的葡萄糖醛酸化水平降低，从而导致药物累积⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁷，当然，并不是具有这种基因多态性的所有患者均出现

过伊立替康相关的严重毒副反应⁵⁶⁷。关于剂量寻找和药代动力学的一项研究结果表明，伊立替康的剂量应该基于 UGT1A1 的基因型来个体化调整⁵⁶⁸。对应不同的基因型*1/*1、*1/*28 和*28/*28，每 3 周的伊立替康静脉最大耐受剂量分别是 850mg、700mg 和 400mg。

已经有 UGT1A1*28 等位基因的商业检测，该等位基因与基因表达下调相关，从而降低了 UGT1A1 的表达水平^{569,570}，因此，在伊立替康的说明书上加上了一条使用警告：已知为 UGT1A1*28 纯合子的患者，应将药物的初始剂量减少⁵⁶⁴。尽管尚未建立相应的临床指南，但已经有报道在接受伊立替康的患者中开展 UGT1A1*28 等位基因检测的临床实践⁵⁶⁷。而且，若患者出现伊立替康相关毒性，无论 UGT1A1*28 等位基因检测结果如何，都需要减量，所以不推荐进行检测。

最近发表的一项IV期临床试验，FOLFIRI+贝伐单抗一线治疗 209 例 mCRC 患者，结果发现不论有效性和耐受性均与贝伐单抗联合其他含 5-FU 化疗方案相当⁵⁷¹。因此，使用 FOLFIRI 作为初始治疗时，可以加用贝伐单抗，也可加用西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限 KRAS/NRAS 野生型）^{478,489,492,499,572}。

输注 5-FU/LV 和卡培他滨

如果患者不能耐受强烈的初始治疗，指南建议可以使用输注 5-FU/LV 或卡培他滨，联合或不联合贝伐单抗^{228,486,487,498,501,551}。经过上述非强烈治疗后如果患者一般状况没有得到改善，应该给予最佳支持治疗。如果患者状况改善，可以选择晚期结直肠癌有效的一线方案进行治疗。卡培他滨相关的毒性详见上述(见 CapeOx)。

一项荟萃分析综合了两个随机临床试验，可切除肝或肺转移瘤患者在接受潜在根治性的转移瘤切除术后，随机分组接受术后 5-FU/LV 辅助化疗或单纯观察，结果表明术后化疗组中位 PFS 27.9 个月，而观察组 18.8 个月

(HR=1.32; 95%CI 1.00-1.76; p=0.058)，而两组间的 OS 没有显著性差异⁵⁷³。

最近发表的 AVEX 研究，是一项开放标签的 III 期临床研究，280 例年龄 70 岁及以上的老年 mCRC 患者，随机接受卡培他滨单药或联合贝伐单抗治疗⁵⁷⁴。该研究达到了主要终点，贝伐单抗的加入显著延长了 PFS (9.1 月对比 5.1 月; HR=0.53; 95%CI:0.41-0.69; P<0.0001)。

FOLFOXIRI

在指南中 FOLFOXIRI 也被列为转移瘤不可切除患者初始治疗的一种选择^{444,445}。有 2 个随机III期临床试验比较了 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI 作为转移性疾病的初始治疗方案^{444,445}。GONO 临床研究结果显示 FOLFOXIRI 显著提高了 PFS(9.8 vs 6.9 个月, HR= 0.63, P= 0.006)和中位 OS(22.6 vs 16.7 个月, HR=0.70, P=0.032)⁴⁴⁴，而另一试验 HORG 则发现 FOLFOXIRI 和 FOLFIRI 两个治疗组间的 OS 没有差异(分别为 21.5 vs 19.5 个月, P=0.337)⁴⁴⁵。两项研究均显示 FOLFOXIRI 组的化疗毒性增加(如神经毒性、中性粒细胞减少症⁴⁴⁴；腹泻、脱发和神经毒性⁴⁴⁵)，但化疗毒性相关死亡率并无差异。GONO 临床研究近期报道了长达 60.6 个月的中位随访结果，仍然持续有 PFS 和 OS 获益⁴⁴⁶。

在指南中，专家组纳入了将贝伐单抗加入到 FOLFOXIRI 方案中的推荐，做为转移瘤不可切除患者的初始治疗选择。GONO 协作组的III期研究 TRIBE 试验发现，治疗不可切除的转移性结直肠癌时，与 FOLFIRI/贝伐单抗相比较，FOLFOXIRI/贝伐单抗显著延长了 PFS(12.1 对 9.7 个月;HR, 0.75; 95%CI, 0.62-0.90; p=0.003) 和反应率 (65% 对 53%;p=0.006)⁵⁷⁵。亚组分析提示对既往接受过辅助化疗的患者，加入奥沙利铂并未带来额外的生存获益(64% 患者在辅助化疗中接受了奥沙利铂治疗)。腹泻、口腔炎、神经毒性和中性粒细胞减少在 FOLFOXIRI 组要显著增加。在 TRIBE 研究的数据更新中，FOLFOXIRI+贝伐单抗组的中位 OS 是 29.8 月 (95%CI, 26.0-34.3) ，

FOLFIRI+贝伐单抗组的则是 25.8 月 (95%CI, 22.5-29.1) (HR, 0.80; 95%CI, 0.65-0.98; p=0.03)⁵⁷⁶。

最近刚刚报道的随机 II 期研究 OLIVIA, 比较 mFOLFOX6/贝伐单抗和 FOLFOXIRI/贝伐单抗治疗不可切除结直肠癌肝转移患者的疗效⁵⁷⁷。FOLFOXIRI/贝伐单抗组的 R0 切除率显著提高 (49% 对 23%; 95%CI, 4%-48%) , 而主要终点-所有切除率 (R0/R1/R2) 也得到显著改善 (61% 对 49%; 95%CI, -11%~36%) 。

专家组推荐该强烈治疗方案(FOLFOXIRI+/-贝伐单抗)仅限于潜在可转化为可切除的患者身上使用。

贝伐单抗

贝伐单抗⁵⁷⁸是人源化的单克隆抗体, 可以阻断 VEGF (血管内皮生长因子) 的生物活性, 后者在肿瘤的血管生成过程中发挥了重要作用。有几项 II 期临床试验的荟萃分析结果显示贝伐单抗联合 5-FU/LV 一线治疗转移性结直肠癌较单纯化疗能显著改善总生存^{453,579,580}。综合了其中几项试验结果的一个分析表明, 含 5-FU/LV 的方案联合贝伐单抗后的中位生存期达 17.9 个月, 而 5-FU/LV 或 5-FU/LV/伊立替康, 不加贝伐单抗, 中位生存期为 14.6 个月 (p=0.008)⁴⁸⁷。另外一项应用贝伐单抗联合伊立替康/5-FU(IFL) 治疗未经治患者的研究也支持应将贝伐单抗纳入初始治疗中⁴⁵³。在这个关键的注册临床试验中, 联合贝伐单抗后使得生存期显著延长: 20.3 个月对 15.6 个月 (HR=0.66, P<0.001) 。

最近报道了一项“头对头”随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验 NO16966, 对比了 CapeOX (卡培他滨 1000 mg/m²/次, 每天 2 次, 共 14 天) 和 FOLFOX 的作用⁴⁵⁴。这个包含 1400 名初始不切切除晚期患者的大规模试验中, 含奥沙利铂的方案加入贝伐单抗后无进展生存期适当延长了 1.4 个月 (HR=0.83, 97.5%CI 0.72-0.95, P=0.0023), 但总生存时间也仅提高 1.4 个月, 并未达到统计学意义 (HR=0.89, 97.5%CI , 0.76-1.03, P=0.077)

⁴⁵⁴。将 NO16966 与其他试验进行交叉比较后有人认为其结果的差异可能是由于 NO16966 试验中治疗中止率和治疗持续时间不同所导致, 当然这只不过是个猜测⁴⁹⁶。而且, 在这个含 1400 例患者的研究中, 加或不加贝伐单抗并没有带来治疗反应率的任何差别, 这个结果不应会受到早期退组的影响, 因为退组时本该发生的治疗反应也已经发生了。当进行亚组分析来评价贝伐单抗分别联合 CapeOX 或 FOLFOX 所带来的生存获益时发现, 贝伐单抗延长了 CapeOX 而不是 FOLFOX 的 PFS⁴⁵⁴。

尽管没有随机对照研究来比较 FOLFIRI/贝伐单抗与 FOLFOX 的疗效, 但确实有研究将 FOLFIRI/贝伐单抗用于晚期结直肠癌的一线治疗。近期一项荟萃分析, 综合了 29 个前瞻性及回顾性研究共计 3502 例患者, 结果发现该方案的缓解率为 51.4%, 中位 PFS 为 10.8 月 (95%CI, 8.9-12.8) , 中位 OS23.7 月 (95%CI, 18.1-31.6)⁵⁸¹。FOLFOXIRI 联合贝伐单抗也是一个可以接受的组合方案 (见上述 FOLFOXIRI) , 尽管没有随机对照研究来比较 FOLFOXIRI 联合或不联合贝伐单抗。

一项前瞻性观察性队列研究 (ARIES) , 纳入 1550 例一线治疗和 482 例二线治疗为化疗联合贝伐单抗的晚期结直肠癌患者⁵⁸²。其中一线治疗的中位 OS 为 23.2 月 (95%CI, 21.2-24.8) , 二线治疗组 OS 为 17.8 月 (95%CI, 16.5-20.7) 。另一个类似的队列研究 ETNA 在一线治疗中使用伊立替康为基础方案联合贝伐单抗, 报道的中位 OS 达到 25.3 月 (95%CI, 23.3-27.0)⁵⁸³。

多项荟萃分析已证实贝伐单抗一线用于mCRC有临床获益⁵⁸⁴⁻⁵⁹¹。近期一项纳入6个随机对照临床研究 (3060例患者) 的荟萃分析显示贝伐单抗一线用于mCRC有PFS(HR, 0.72; 95% CI, 0.66-0.78; P < .00001)及OS(HR, 0.84; 95% CI, 0.77- 0.91; P < .00001)获益⁵⁹²。然而, 亚组分析显示这些获益仅限于与伊立替康联合使用的患者。近期SEER医保数据库分析显示2002年至2007年间应用贝伐单抗治疗给IV期CRC患者带来了一定的OS获益(HR, 0.85; 95% CI, 0.78-0.93)⁵⁹³。贝伐单抗与奥沙利铂联用时获益并不明显, 然

而与伊立替康联用却有明显获益，已有文章讨论了该研究的局限性^{594,595}，然而，总体来说，一线治疗中加用贝伐单抗似乎只带来了一定的生存获益。

关于贝伐单抗联合化疗是否应该用于可切除转移瘤的围手术期治疗，目前尚无直接研究的数据。鉴于最近发表的贝伐单抗用于 II/III 期结肠癌辅助化疗并未看到疗效的事实^{295,596}，让人重新思考贝伐单抗在可切除转移瘤辅助化疗的价值问题。专家组不推荐 IV 期疾病转移瘤切除术后的辅助化疗中使用贝伐单抗，除非在术前新辅助化疗中已经证实对贝伐单抗有治疗反应。

最近发表的一项 meta 分析，综合了多项随机对照试验结果，发现与单纯化疗相比，贝伐单抗的联合应用与更高的治疗相关死亡率有关 (RR=1.33, 95% CI, 1.02-1.73; p=0.04)；其中，出血 (23.5%)，中性粒细胞减少 (12.2%) 和胃肠道穿孔 (7.1%) 是最常见的致死原因⁵⁹⁷。另一方面，联合贝伐单抗与单纯化疗相比，静脉性血管栓塞的发生率并未见增加⁵⁹⁸。另外一项 meta 分析显示贝伐单抗导致的高血压、胃肠出血和穿孔发生的风险具有统计学显著意义的升高，但总体的出血和穿孔风险还是相当低的⁵⁹⁹。接受贝伐单抗治疗的患者，中风和其他动脉血管事件的发生率会增加，尤其是年龄>65 岁的老年患者更甚。胃肠穿孔相对罕见，但却是贝伐单抗治疗结直肠癌的严重的毒副反应^{551,600}。既往广泛的腹部手术，例如腹膜剥除术，可能诱发患者胃肠道穿孔。一个小型卵巢癌研究的患者使用贝伐单抗后胃肠道穿孔发生率过高，无法接受⁶⁰¹；这个结果表明腹膜细胞减灭术可能是使用贝伐单抗者胃肠道穿孔的危险因素，而未切除的原发肿瘤本身则不会增加穿孔风险。近期 FDA 批准了在贝伐单抗的说明书里增加一项新的关于坏死性筋膜炎的安全性警告，有时是致死性的，通常是继发于贝伐单抗使用后并发的伤口愈合并发症、消化道穿孔和瘘道形成⁶⁰²。

贝伐单抗的使用也可能会妨碍伤口愈合^{551,578,600}。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示，化疗单独或联合贝伐单抗初始治疗转

移性结直肠癌，与单独化疗组相比，联合贝伐单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加 (13% 对 3.4%, P=0.28)⁶⁰⁰。但是，若化疗联合贝伐单抗或单独化疗是在手术之前进行，使用贝伐单抗与手术间隔至少 6 周，手术伤口愈合并发症在两组均很低 (1.3% 对 0.5%, P=0.63)。相似的结果来自一个单中心非随机的 II 期临床试验⁶⁰³，潜在可切除肝转移患者接受贝伐单抗+CapeOX 化疗，在术前 5 周停用贝伐单抗(即第 6 周期的化疗不使用贝伐单抗)，并不增加出血和伤口并发症的发生率。另外一项回顾性研究表明结直肠癌肝转移患者术前化疗（含奥沙利铂或伊立替康），于术前 8 周以上或 8 周以下停用贝伐单抗对出血、伤口和肝脏并发症无明显影响⁶⁰⁴。因此，专家组推荐最后一次的贝伐单抗治疗与择期手术的间歇期，至少应在 6 周以上（相当于该药物的 2 个半衰期⁵⁷⁸）。

临床前研究提示抗 VEGF 治疗停止后可能出现复发加速，复发后的肿瘤更加具有侵袭性，从而导致死亡率增加。在最近发表的一线回顾性 meta 分析，综合分析了 5 项安慰剂对照的随机 III 期临床试验，一共有病例 4205 例，涉及转移性结直肠癌、乳腺癌、肾癌和胰腺癌，结果发现停止贝伐单抗治疗后，与停止安慰剂治疗相比，至疾病进展时间 (TTP) 和死亡率均未发现存在差异⁶⁰⁵。尽管该项 meta 分析备受批评^{606,607}，但其结果得到了最近发表的 NSABP C-08 研究结果的支持²⁹⁵。该研究纳入了 II/III 期结肠癌患者，结果发现无论在复发率、死亡率或复发后 2 年死亡率，接受含贝伐单抗治疗组和对照组均未发现有显著差异。这些结果提示关于贝伐单抗的应用，并不存在“反跳效应”。

西妥昔单抗和帕尼单抗

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体，可以抑制下游的信号传导通路。帕尼单抗是纯人源化的，而西妥昔单抗则是人鼠嵌合抗体^{608,609}。西妥昔单抗和帕尼单抗联合 FOLFIRI 和 FOLFOX 已经被用作转移性结直肠癌的初始治疗。近期一项纳入 14 个随机对照临床研究的荟萃分析显示 KRAS 基因第二外显子野生型的转移性结直肠癌患者应用 EGFR 抑

制剂能带来明显的生存获益^{610,611}。具体的试验和 KRAS、NRAS 及 BRAF 的价值将在下面展开详细讨论。

不论西妥昔单抗还是帕尼单抗的注射给药过程均有可能发生严重的输液反应，包括过敏性反应，发生率分别是 3% 和 1%^{608,609}。病例报道和小型临床试验显示，使用西妥昔单抗严重过敏的患者使用帕尼单抗似乎更加可行⁶¹²⁻⁶¹⁴。皮肤毒性是这些药物的常见并发症，而不应将其视为输液反应的一部分。两种药物的皮肤反应及其严重程度十分相似。而且，有资料表明接受这些药物治疗的患者，皮疹的出现及其严重程度预示着更好的化疗反应和生存率^{499,615-620}。近期 NCCN 特别委员会颁布了抗 EGFR 抑制剂相关的皮肤及其他毒性的处理指南⁶²¹。使用西妥昔单抗和帕尼单抗后发生静脉血栓和其他严重不良事件的风险也会增加^{622,623}。

根据 PACCE 和 CAIRO-2 的结果，专家组强烈反对同时应用贝伐单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗^{532,533}。（见上述贝伐单抗相关的讨论）。多项研究对 EGFR 抑制剂与多种化疗方案联合应用进行了探索，这些数据将在下面进行讨论。

KRAS, NRAS 和 BRAF 基因状态的作用

在 49%~82% 的结直肠癌中存在 EGFR 的过表达⁶²⁴⁻⁶²⁷。结直肠癌肿瘤细胞的 EGFR 检测无论是对西妥昔单抗还是帕尼单抗均无疗效预测价值。来自 BOND 试验的数据表明肿瘤细胞 EGFR 的免疫组化染色强度与对西妥昔单抗的治疗反应率之间并没有相关性⁴⁷²。关于帕尼单抗，情况也相似⁶²⁸。因此，并不推荐常规检测 EGFR，也不能依据 EGFR 检测结果来推荐或排除西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗。

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体，可以抑制下游的信号通路传导，但通过免疫组化测定的 EGFR 状态并不能预测这些单抗的疗效^{472,629}。而且，仅有 10% 至 20% 的结直肠癌患者应用西妥昔单抗和帕尼单抗有效^{472,500,629}。RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 信号传导通路的

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

有大量文献表明 KRAS 基因第二外显子的 12、13 密码子突变预示着对西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效（详见下述“KRAS 第二外显子突变”）^{466,499,552,617,630-634}。近来更多的证据显示 KRAS 第二外显子以外的突变以及 NRAS 突变也可以预测对西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗无效（见“NRAS 及其他 KRAS 突变”）^{635,636}。因此，专家组强烈建议对所有转移性结直肠癌患者进行肿瘤组织（原发瘤或转移灶均可）的 KRAS/NRAS 基因突变检测。已知 KRAS/NRAS 突变的患者，均不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗，不管单药还是与化疗联合，因为这些患者不但没有机会从治疗中获益，而且还将面临治疗的毒性和费用，得不偿失。需要提示的是，贯穿本指南中凡是提及西妥昔单抗或帕尼单抗相关的治疗时，NCCN 的推荐均是这些治疗仅限用于 KRAS/NRAS 野生型的肿瘤患者。尽管可以考虑对 KRAS/NRAS 野生的患者进行 BRAF 基因检测，但目前该检测应被视为可选项，而不是在考虑抗 EGFR 靶向治疗决策时必须的一部分（详见 BRAF V600E 突变）。

专家组强烈推荐所有在诊断时为 IV 期的转移性患者都应行肿瘤组织的 RAS（KRAS 第 2 外显子和其他外显子，NRAS）及 BRAF 基因状态检测（原发肿瘤或转移病灶）。此时推荐检测 KRAS/NRAS 基因状态并不是为一线治疗的方案选择提供倾向性，相反，更多的是为后续治疗方案的选择做计划，所以这项检测并无时间限制，患者和医生应该讨论 KRAS/NRAS 基因突变的意义，如果有突变，也应该同时提供其他治疗的选择。应该注意的是因为抗 EGFR 治疗在 I / II / III 期结直肠癌的治疗中并无作用，因此不推荐在这些早期患者进行 KRAS/NRAS 测定。

KRAS 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件，故 KRAS 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性⁶³⁷⁻⁶³⁹。正因如此，KRAS/NRAS 基因型检测既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。

在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下，不推荐为了单独行 KRAS/NRAS 基因检测而重取新鲜组织活检。

专家推荐 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因检测仅限于在经临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证、有能力进行复杂分子病理学检测的实验室进行⁶⁴⁰。没有特定的检测方法推荐⁶⁴¹。

KRAS 第 2 外显子突变：大约 40% 的结直肠癌伴有编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变^{258,466}。有大量文献表明 KRAS 基因第二外显子突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效^{466,499,552,617,630-634,642}，因此 FDA 对西妥昔单抗和帕尼单抗的产品说明书里特别指明，这类药品不推荐用于这些基因突变型的结直肠癌^{608,609}。迄今为止，有关 KRAS 基因的预后预测价值，研究结果不尽相同。在 N0147 研究里，与那些没有突变的患者相比，具有 KRAS 第 2 外显子突变的患者，DFS 更短⁶⁴³。因此，推荐 KRAS 检测的理由不是预测预后。

最近 de Roock 研究发现 KRAS 基因 13 密码子 (G13D) 突变也许不能绝对预测对治疗无效⁶⁴⁴。最近的一项回顾性分析也证实了类似发现⁶⁴⁵。而且，近期对 3 项随机 III 期研究进行的回顾性分析表明，KRAS G13D 突变的患者，似乎对帕尼单抗的治疗无效⁶⁴⁶。一项前瞻性小 II 期研究纳入 12 例 KRAS 13D 突变而且已经接受标准治疗失败的转移性结直肠癌患者，接受西妥昔单抗单药治疗⁶⁴⁷。主要研究终点是 4 个月的 PFS，并未达到(25%)，而且，没有观察到治疗反应。AGITG 的 II 期临床研究 ICE CREAM 也没有观察到西妥昔单抗对 KRAS G13D 突变型患者能带来治疗获益⁶⁴⁸。但是，在这个伊立替康治疗失败的群体中如果联合伊立替康和西妥昔单抗治疗，大约 9% 的患者出现部分缓解。目前，具有 KRAS 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴，专家组并不推荐用于常规临床实践。

NRAS 和其他 KRAS 突变：在 AGITG MAX 研究里，KRAS 第 2 外显子野生型的患者，大约 10% 是 KRAS 第 3 或 4 外显子。或者 NRAS 第 2/3/4 外显子突变⁶⁴⁹。PRIME 试验结果也发现原来 KRAS 第 2 外显子无突变的

641 例患者中，17% 的患者存在 KRAS 第 3、4 外显子或 NRAS 基因第 2、3、4 外显子突变。该试验预设的一个回顾性亚组分析显示，与接受单纯 FOLFOX 化疗的患者相比，具有任何一个 KRAS 或 NRAS 突变的患者接受 FOLFOX 联合帕尼单抗治疗后 PFS (HR, 1.31; 95% CI:1.07-1.60; p=0.008) 和 OS (HR, 1.21; 95% CI:1.01-1.45; p=0.04) 均缩短⁶³⁵。这些结果提示帕尼单抗不能让 KRAS 或 NRAS 突变的患者受益，相反，可能还会带来生存受损。

近期也发表了 FIRE-3 试验的更新分析⁶⁵⁰ (详见“一线治疗中西妥昔单抗与贝伐单抗的比较”)。当考虑所有 RAS 突变 (KRAS/NRAS) 时，RAS 突变患者接受 FOLFIRI 联合西妥昔单抗治疗后，PFS 显著差于接受 FOLFIRI 联合贝伐单抗者 (6.1 对 12.2 月, P=0.004)，而另一方面，KRAS/NRAS 野生型患者在不同方案治疗后并未显示出 PFS 的差异 (10.4 对 10.2 月, P=0.54)。该结果提示西妥昔单抗似乎对 KRAS 或 NRAS 突变的患者产生治疗受损的效果。

FDA 最近更新了帕尼单抗的适应证，指出 KRAS 或 NRAS 突变的患者不适用于接受帕尼单抗与奥沙利铂为基础的化疗联合的治疗⁶⁰⁹。NCCN 结肠/直肠癌专家组相信不论何时均应检测非外显子 2 的 KRAS 突变状态和 NRAS 突变状态。具有任何已知的 KRAS 突变(第 2 或其他外显子)或 NRAS 突变者均不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

BRAF V600E 突变：尽管 KRAS/NRAS 基因的某种突变意示着对 EGFR 抑制剂无效，但很多具有 KRAS/NRAS 野生型基因状态的患者依然对 EGFR 抑制剂无效。因此，很多研究探索了位于 KRAS 基因下游的很多因素，期望能找到更多标志物来预测对西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约 5%-9% 的结直肠癌会出现 BRAF 基因的特异性突变 (V600E)^{572,651}。实际上，BRAF 突变仅局限于那些不发生 KRAS 基因外显子 2 突变的患者中^{651,652}。在 EGFR 信号传导通路上，尽管未突变的 BRAF 基因其蛋白产物的激活发生在已激活的 KRAS 蛋白的下游，但相信已突变的 BRAF 基因其蛋白产物会持续性活化⁶⁵³⁻⁶⁵⁵，由此推定，西妥昔单抗或帕尼单抗产生的 EGFR 抑制效应会被绕过。

BRAF 基因的疗效预测作用并未明确。来源于非计划亚组分析的有限数据提示 V600E BRAF 突变的患者，无论采用何种治疗，预后均很差，但尽管如此，V600E 突变者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益^{656,657}。PRIME 试验预设的亚组分析结果也显示⁶³⁵，BRAF 突变预示着预后不良，但并不能预测帕尼单抗加入 FOLFOX 治疗转移性结直肠癌的疗效。另一方面，英国 MRC 的 COIN 试验发现 BRAF 基因突变型患者一线治疗时采用 CapeOx/FOLFOX+西妥昔单抗不仅没效甚至有害⁶⁵²。

在后线治疗中，有些回顾性的证据表明 BRAF 突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗 EGFR 治疗耐药的另外一个标志物⁶⁵⁸⁻⁶⁶⁰，一项回顾性研究分析了 773 例对化疗耐药的结直肠癌原发肿瘤组织的 BRAF 基因状态，发现 BRAF 突变者对治疗的客观反应率（2/24, 8.3%）显著低于野生型者（124/326; 38.0%， $p=0.0012$ ）⁶⁶¹。此外，最近报道的多中心随机对照 PICCOLO 临床试验也得出相似的结果，接受帕尼单抗联合伊立替康作为非一线化疗，BRAF 基因突变型存在治疗受损⁶⁶²。

2015 年发表的一项 Meta 分析，纳入 9 项 III 期和 1 项 II 期研究，一共 463 例 BRAF 突变的转移性结直肠癌患者（一线、二线或末线耐药群体），标准治疗联合西妥昔单抗或帕尼单抗，对比标准治疗联合最佳支持治疗⁶⁶³。EGFR 单抗的加入并未改善 PFS (HR, 0.88; 95%CI, 0.67-1.14; $p=0.33$)、OS (HR, 0.91; 95%CI, 0.62-1.34; $p=0.63$) 或 ORR (RR, 1.31; 95%CI, 0.83-2.08; $p=0.25$)。同样的，另外一项 Meta 分析纳入了 7 项随机对照研究，结果发现西妥昔单抗或帕尼单抗没有改善 BRAF 突变型患者的 PFS (HR, 0.86; 95%CI, 0.61-1.21) 或 OS (HR, 0.97; 95%CI, 0.67-1.41)⁶⁶⁴。

尽管 BRAF 基因的疗效预测作用并未肯定，但是其确实是非常强烈的预后预测指标^{258,652,657,665-670}。最近公布的一项前瞻性研究，分析了 PETACC-3 试验中入组的 II/III 结肠癌患者的组织标本，发现对那些具有 MSI-L 或 MSS 的患者，BRAF 突变是总生存的预后预测因子 (HR 2.2; 95%CI: 1.4-3.4; $P=0.0003$)²⁵⁸。而且，CRYSTAL 试验的数据更新分析显示 BRAF 突变型 mCRC 预后要比野生型患者更差⁶⁵⁷。另外，AGITG MAX 试验发现 BRAF 突变可以预测 OS，HR 为 0.49 (CI, 0.33-0.73, $P=0.001$)⁶⁶⁶。COIN 试验中 BRAF 基因突变型患者的 OS 是 8.8 个月，而 KRAS 突变型和野生型患者 OS 分别为 14.4 个月和 20.1 个月⁶⁵²。最近的一项系统回顾和 meta 分析，

纳入了 21 个研究共 9885 例患者，结果提示 BRAF 突变可能伴随特殊的高危型临床病理特征⁶⁷¹。而且，还发现 BRAF 突变与如下因素存在关联性：近侧肿瘤位置 (OR, 5.22; 95%CI, 3.80-7.17; $P<0.001$)、T4 肿瘤 (OR, 1.76; 95%CI, 1.16-2.66; $P=0.007$) 和低分化 (OR, 3.82; 95%CI, 2.71-5.36; $P<0.001$)。

总之，专家组相信越来越多的证据显示，BRAF V600E 突变患者接受西妥昔单抗或帕尼单抗，不论单药还是和标准化疗联合，很大程度上不能产生治疗应答。专家组推荐对 KRAS/NRAS 基因野生型的 IV 期患者在确诊时即进行 BRAF 基因检测（原发灶或转移灶均可⁶⁷²）。BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。等位基因特异性 PCR 是另一种可以接受的检测方法。

西妥昔单抗联合 FOLFIRI

CRYSTAL 试验研究了西妥昔单抗作为转移性肿瘤初始治疗的作用，患者随机接受 FOLFIRI±西妥昔单抗⁴⁹⁹。回顾性分析已知 KRAS 基因第 2 外显子性质的亚组患者后得出结论为：KRAS 基因第 2 外显子野生型患者在加用西妥昔单抗治疗后 PFS 得到了显著改善（9.9 对 8.7 个月，HR=0.68; 95%CI 0.50-0.94; $P=0.02$ ）⁴⁹⁹。最近发表的 CRYSTAL 试验更新分析证实了 KRAS 基因第 2 外显子野生型患者使用西妥昔单抗后 PFS 的延长具有显著的统计学差异⁶⁵⁷。这项近期的研究还包括回顾性分析了 KRAS 第 2 外显子野生型患者的总生存 (OS)，发现西妥昔单抗可以明显延长 OS (23.5 对 20.0 个月， $p=0.009$)，重要的是，增加西妥昔单抗并未影响 CRYSTAL 试验中患者的生活质量⁶⁷³。正如在其他研究中所看到的一样，当把 CRYSTAL 研究中受试者的 DNA 样本重新分析另外的 KRAS 和 NRAS 突变以后，发现 RAS 野生型患者得到了很明显的 OS 获益 (HR, 0.69; 95%CI, 0.54-0.88)，但是那些具有任何一个 RAS 突变的患者却不能获益 (HR, 1.05; 95%CI, 0.86-1.28)⁶⁷⁴。

帕尼单抗联合 FOLFIRI

基于从二线治疗数据的外推, FOLFIRI 联合帕尼单抗已被列为转移性结直肠癌一线治疗的一种方案^{492,662,675,676}。

西妥昔单抗联合 FOLFOX

目前已有三项临床试验对 FOLFOX 联合西妥昔单抗一线治疗转移性结直肠癌进行了评估。在回顾性 II 期 OPUS 临床试验中对已知 KRAS 状态的亚组患者进行了评估, 发现与 FOLFOX 组相比较, FOLFOX+西妥昔单抗组提高了 KRAS 第 2 外显子野生型患者的治疗客观反应率(61% 对 37%, OR=2.54; P=0.011), 而 PFS 轻度延长了 15 天(7.7 对 7.2 月; HR=0.57; 95%CI 0.358-0.907; P=0.0163)⁵⁵²。尽管此研究最近更新的数据再一次证实了上述结论-具有统计学意义的 PFS 和 ORR 获益⁶⁷⁷, 但中位总生存无明显改善(西妥昔单抗组 22.8 个月比单纯化疗组 18.5 个月, HR=0.855, P=0.39)⁶⁷⁷。

此外, 最近 III 期研究 MRCCOIN 试验也发现, 西妥昔单抗联合 FOLFOX 或 CapeOX 一线治疗 KRAS 第 2 外显子野生型局部晚期或转移性结直肠癌, 与单纯化疗相比, 联合西妥昔单抗并未带来 OS(17.0 对 17.9 个月, p=0.67) 或 PFS(两组均为 8.6 个月, p=0.60) 获益⁶⁵²。然而对 COIN 试验的结果进一步分析, 会发现西妥昔单抗联合 FOLFOX 而不是 CapeOX 方案也许会有生存获益⁶⁵²。与之相似, COIN 与 OPUS 研究的荟萃分析显示 KRAS 基因第 2 外显子野生型患者西妥昔单抗联合 FOLFOX 方案有反应率和 PFS 获益, 但仍无 OS 获益⁶⁷⁸。

值得注意的是, 近期更多的临床试验评价了西妥昔单抗联合含奥沙利铂的化疗一线治疗 KRAS 基因第 2 外显子野生型 mCRC, 结果发现并未带来任何的额外获益。在 NORDIC “结直肠癌生物调节协作组”申办的随机

对照 III 期试验 NORDIC VII 中发现, 西妥昔单抗加入 NORDIC FLOX 方案并未带来 PFS 或 OS 的获益⁶⁷⁹。

然而, 在最近公布的 III 期临床研究 CALGB/SWOG 80405 试验中, 入组患者超过 3000(详细讨论见“一线治疗中西妥昔单抗与贝伐单抗的对比”), 结果显示西妥昔单抗与 FOLFOX 联合是一个有效的治疗方案⁵⁵³。因此, 在 2015 版指南中专家组增加了 FOLFOX 联合西妥昔单抗作为晚期转移性结直肠癌一线治疗的推荐。

在一项由于达到研究方案规定的无效性标准而提前终止的临床研究 NEW EPOC 试验中, 最近报告的数据发现对于转移性疾病的围手术期治疗, 西妥昔单抗联合化疗(>85% 的患者接受 FOLFOX/CapeOX, 既往使用 FOLFOX 者接受 FOLFIRI) 没有任何获益⁶⁸⁰。事实上, 当观察到比预期要少一半的终点事件发生时, 西妥昔单抗组的 PFS 已经呈现出显著缩短(14.8 对 24.2 个月; HR=1.50, 95%CI:1.00-2.25; p<0.048)。专家组因此提出警告, 尽管数据并未足够到禁止使用, 但围手术期治疗中使用西妥昔单抗, 可能对患者生存带来伤害。专家组因此指出, 对于那些可切除患者, 或潜在可转化为切除状态的不可切除患者, 使用 FOLFOX 联合西妥昔单抗要谨慎。

帕尼单抗联合 FOLFOX

转移性结直肠癌一线使用帕尼单抗联合 FOLFOX^{478,681} 或 FOLFIRI⁴⁸⁹ 的方案也进行了研究。最近一项大型开放性随机对照研究 PRIME 比较了 FOLFOX 加或不加帕尼单抗治疗晚期 KRAS/NRAS 野生型结直肠癌的效果。结果显示帕尼单抗加入治疗后显著延长 PFS(HR=0.72, 95%CI 0.58-0.90, P=0.004) 和 OS(HR=0.77; 95%CI: 0.64-0.94; p=0.009)⁶³⁵。因此, FOLFOX+帕尼单抗仍然是 mCRC 一线治疗的一个治疗选择。值得注意的重要一点是, 在 PRIME 试验中也观察到联合帕尼单抗对 KRAS/NRAS 突变型患者的 PFS 有损害的作用⁶³⁵。

一线治疗中西妥昔单抗与贝伐单抗的对比

来自德国 AIO 协作组的开放标签多中心随机对照研究 FIRE-3 试验，比较了 FOLFIRI 联合西妥昔单抗对比 FOLFIRI 联合贝伐单抗一线治疗 KRAS 第 2 外显子野生型转移性结直肠癌的疗效⁶⁵⁰。该试验并未达到主要研究终点，即在随机化的 592 例患者中由研究者自己判定的客观反应率（62% 对 58%; P=0.18）。试验中两组间的 PFS 几乎完全一样，但是所报道的西妥昔单抗组的 OS 却具有统计学显著意义的延长（28.8 对 25.0 月；HR=0.77; P=0.017; 95%CI: 0.62-0.96）。专家组对该研究有几点批评，包括缺乏第三方的疗效评判和二线治疗比例过低^{682,683}。但两组间的不良事件相似，西妥昔单抗组具有相对较多的皮肤毒性。

III 期临床研究 CALGB/SWOG80405 试验，比较 FOLFOX/FOLFIRI 联合西妥昔单抗对比贝伐单抗的疗效，结果最近刚刚公布⁵⁵³。该研究中 KRAS 基因第 2 外显子野生型的转移性结直肠癌患者接受 FOLFOX (73%) 或 FOLFIRI (27%) 化疗，并随机接受西妥昔单抗或贝伐单抗的靶向治疗。主要研究终点是 OS，在两组之间是一样的，分别是贝伐单抗组的 29.0 月 (95%CI, 25.7-31.2) 对比西妥昔单抗组的 29.9 月 (95%CI, 27.6-31.2)，HR=0.92, 95% CI, 0.78-1.09; P=0.34.

多中心 II 期随机对照研究 PEAK，比较了 FOLFOX/帕尼单抗与 FOLFOX/贝伐单抗一线治疗 KRAS 第 2 外显子野生型转移性结直肠癌的疗效，其结果也在近期发表⁶⁸⁴。肿瘤扩展性分析后 KRAS/NRAS 野生型的 170 例亚组患者，帕尼单抗组的 PFS 要好于贝伐单抗组（13.0 对 9.5 月; HR =0.65; 95%CI, 0.44-0.96, p=0.03）。也观察到 OS 有延长的趋势（41.3 对 28.9 月; HR =0.63; 95%CI, 0.39-1.02, p=0.06）。尽管这些结果很令人感兴趣，但鉴于该研究样本量较小以及亚组分析的限制，尚不足以得出肯定性结论⁶⁸⁵。

进展后的治疗

转移性疾病进展后的治疗决策取决于既往的治疗。对曾经使用标准化疗方案后进展的患者，专家组不推荐单药或联合使用卡培他滨、丝裂霉素、α 干扰素、紫杉烷类、氨甲喋呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、厄罗替尼或吉西他滨作为救援治疗。尚无证据表明这些药物对该类患者有效。而且，在一项 II 期临床试验中发现对 5-FU 耐药的患者使用卡培他滨治疗无效⁶⁸⁶。

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

- 初始治疗以 FOLFOX 或 CapeOX 为基础的，使用 FOLFIRI/伊立替康±西妥昔单抗/帕尼单抗（仅限于 KRAS/NRAS 野生型）/贝伐单抗/雷莫卢单抗/阿柏西普。如果要选择一种抗血管生成抑制剂，基于毒性和/或费用，贝伐单抗/雷莫卢单抗/阿柏西普三种中，专家组优先推荐贝伐单抗。
- 初始治疗是以 FOLFIRI 为基础的，推荐方案如下：FOLFOX 或 CapeOX 555±贝伐单抗，西妥昔单抗/帕尼单抗+伊立替康，西妥昔单抗或帕尼单抗单药（不适宜与伊立替康联合者）。
- 初始治疗采用 5-FU/LV 或希罗达不加奥沙利铂、伊立替康者，进展后使用 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、伊立替康单药、或伊立替康+奥沙利铂（IROX）。这些方案也可以联合贝伐单抗、雷莫卢单抗或阿柏西普，这些抗血管生成抑制剂中优先考虑贝伐单抗。
- 初始治疗为 FOLFOXIRI 者，推荐使用伊立替康+西妥昔单抗/帕尼单抗、或西妥昔单抗或帕尼单抗单药（限 KRAS/NRAS 基因野生型）。

肿瘤第一次进展后，与最佳支持治疗⁴⁷³ 或 5-FU 灌注/LV⁶⁸⁷ 相比，伊立替康单药治疗可以显著提高总生存期。在 Rougier 等的研究中⁶⁸⁷，使用

伊立替康的中位总生存是 4.2 个月，而使用 5-FU 的是 2.9 个月 ($P=0.030$)。Cunningham 等⁴⁷³ 报道使用伊立替康的 1 年生存率为 36.2%，而支持治疗的 1 年生存率则为 13.8% ($P=0.001$)。而且，在组间试验 N9841 中应用 FOLFOX 或伊立替康单药治疗第一次进展后的转移性结直肠癌，并未观察到总生存有显著的差异⁶⁸⁸。

近期发表的一项 meta 分析，在综合几项随机对照研究后结果显示，一线治疗进展后在后续治疗中加入一种靶向治疗，能改善患者的结局，当然同时也增加了毒性⁶⁸⁹。具体的靶向治疗的数据详见下述讨论。

西妥昔单抗和帕尼单抗在非一线治疗中的作用

KRAS/NRAS 基因野生型患者如果进展前的治疗中不含 EGFR 抑制剂，那么进展后的治疗推荐包括：西妥昔单抗+伊立替康，西妥昔单抗或帕尼单抗+FOLFIRI，或西妥昔单抗或帕尼单抗单药⁶³²。如果进展前的方案含有 EGFR 抑制剂，那么后续的治疗就不建议继续应用 EGFR 抑制剂。尽管尚未有西妥昔单抗和帕尼单抗疗效的“头对头”比较的资料，但当这两个药物作为单药治疗时，观察到的治疗反应率很相似。没有证据支持在西妥昔单抗或帕尼单抗其中一个治疗失败后再使用另外一个药物治疗，因此专家组也反对这种用法。

帕尼单抗在转移性结直肠癌治疗中的应用研究开始是作为单药使用，用于奥沙利铂和伊立替康经治后进展的患者⁵⁰⁰。一项回顾性分析发现 KRAS 基因第 2 外显子野生型的患者从帕尼单抗治疗的获益较最佳支持治疗显著增加⁴⁶⁶。PFS 为 12.3 周 vs 7.3 周，帕尼单抗占优。帕尼单抗对基因野生型和突变型的治疗反应率分别为 17% 和 0%⁴⁶⁶。

对帕尼单抗与化疗联合用于转移性结直肠癌进展后的治疗也进行了研究。一项大型研究 181 试验入组了 KRAS 第 2 外显子野生型的转移性结直肠癌患者，比较二线单用 FOLFIRI 和加用帕尼单抗的区别，结果显示加用了帕尼单抗后中位 PFS 有所延长（5.9 对 2.9 个月， $HR=0.73$ ，95%CI 0.59-0.90， $P=0.004$ ），但两组 OS 未达统计学差异⁴⁹²。181 试验的最终结

果也证实了此结论⁶⁹⁰。而且，该研究的样本再次分析结果显示，联合治疗的获益仅限于那些没有任何一个 RAS 突变的患者⁶⁹¹。而且，STEPP 临床研究的次要分析显示二线治疗中帕尼单抗联合伊立替康方案的毒性反应可耐受⁶⁷⁵。PICCOLO 临床研究对帕尼单抗/伊立替康方案的安全性和有效性进行了评估，但试验未达主要研究终点，在 KRAS/NRAS 基因野生型患者并未发现 OS 获益⁶⁶²。

西妥昔单抗单药^{472,616,629,632}或与伊立替康联合^{472,692}用于转移性结直肠癌在不含西妥昔单抗或帕尼单抗的初始治疗进展之后的二线治疗。一项大型III期临床试验比较了西妥昔单抗单药或与伊立替康联合二线治疗经含伊立替康方案初治后进展的结直肠癌的疗效，尽管总生存没有改善，但与伊立替康单药相比，西妥昔单抗+伊立替康具有更高的反应率和更好的中位 PFS⁶⁹³。值得注意的是，该试验中并没有检测 KRAS 基因状态，而且治疗毒性在西妥昔单抗组更高（皮疹、腹泻、电解质紊乱）⁶⁹³。

在一项回顾性分析中患者接受西妥昔单抗单药的二线治疗⁵⁴⁵，亚组分析显示 KRAS 基因第 2 外显子野生型亚组患者从西妥昔单抗的获益较最佳支持治疗显著增加⁶¹⁶，中位 PFS 为 3.7 对 1.9 个月（ $HR=0.40$ ；95%CI, 0.30-0.54； $P<0.001$ ），中位 OS 为 9.5 对 4.8 个月（ $HR=0.55$ ；95%CI, 0.41-0.74； $P<0.001$ ）⁶³²。

最近公布的 ASPECCT 研究，是一项随机多中心开放标签非劣效性 III 期临床研究，比较在化疗耐药的难治性转移性结直肠癌患者中西妥昔单抗单药与帕尼单抗单药的疗效⁶⁹⁴。研究达到了 OS 非劣效的主要研究终点，帕尼单抗的中位 OS 为 10.4 月（95%CI, 9.4-11.6），而西妥昔单抗的则为 10.0 月（ $HR 0.97$, 95%CI, 0.84-1.11）。两组间的不良事件相似。

贝伐单抗在非一线治疗中的作用

TML 临床试验（ML18147）入组的晚期结直肠癌患者在一一线接受含贝伐单抗方案治疗进展后二线换用其他方案±贝伐单抗⁶⁹⁵。结果显示贝伐单抗跨线治疗有 OS 获益（11.2 对 9.8 月； $HR, 0.81$ ；95% CI, 0.69-0.94； $P = .0062$ ）。该试验的亚组分析显示疗效与 KRAS 第 2 外显子的状态无关⁶⁹⁶。

GONO 协作组的 III 期研究 BEBYP 试验也报道了类似的结果，在含贝伐单抗的治疗进展后，继续接受贝伐单抗联合不同的化疗方案治疗的患者，获得了 6.8 月的 PFS，而对照组为 5.0 月 (HR=0.70; 95% CI: 0.52-0.95; P=0.001)⁶¹²。贝伐单抗组也看到 OS 的改善 (HR, 0.77; 95% CI, 0.56-1.06; p=0.04)。

疾病进展后持续使用贝伐单抗的策略也在社区肿瘤医疗的情形下进行了调查，使用美国癌症电子医疗病例系统 (iKnowMed) 收录了 573 例应用贝伐单抗跨线治疗的患者⁶⁹⁸。结果显示贝伐单抗治疗进展后再继续应用能带来更长的总体 OS (HR, 0.76; 95% CI, 0.61-0.95) 和进展后 OS (HR, 0.74; 95% CI, 0.60-0.93)。另一个观察性研究 ARIES 也发现类似的结果，贝伐单抗进展后继续使用能显著延长进展后生存期 (HR 0.84; 95% CI, 0.73-0.97)⁶⁹⁹。

总体来说，目前数据（包括 VELOUR 临床研究，下面会有讨论）显示抗 VEGF 靶向治疗药继续应用于二线治疗可带来微小但有统计学意义的 OS 获益。因此自 2013 版以后专家组把贝伐单抗进展后继续用于二线治疗写入了结直肠癌 NCCN 指南。贝伐单抗可与不含 EGFR 抑制剂及阿帕西普的任何方案联合。尽管缺乏有关贝伐单抗与单药伊立替康联合的数据，专家组认为这也是一个可行的方案，尤其是 5-FU 或希罗达治疗失败的患者。如果要选择一种抗血管生成抑制剂，基于毒性和/或费用，贝伐单抗/雷莫卢单抗（详见下述）/阿帕西普三种中，专家组优先推荐贝伐单抗⁷⁰⁰。

如果之前的治疗没有使用贝伐单抗，疾病进展后可以考虑在后续的治疗中使用贝伐单抗⁴⁸⁰。由 ECOG（东部肿瘤协作组）完成的 E3200 试验结果表明贝伐单抗加入二线 FOLFOX4 后能使曾经一线治疗进展但未用过贝伐单抗的晚期结直肠癌患者生存情况得到轻度改善⁴⁸⁰。接受 FOLFOX+ 贝伐单抗治疗的中位生存期达到 12.9 个月，而单用 FOLFOX 治疗则为 10.8 个月 (P=0.0011)⁴⁸⁰。因为疗效劣于 FOLFOX 或 FOLFOX 加贝伐单抗，不推荐单药使用贝伐单抗⁴⁸⁰。

阿帕西普 (Ziv-Aflibercept)

阿帕西普是一个重组蛋白，为融合于人 IgG1 Fc 位点的人 VEGF 受体 1、2 的一部分⁷⁰¹。作用机制是作为一种 VEGF 的捕捉剂，来阻止 VEGF 受体激活继而抑制血管生成。VELOUR 临床试验对阿帕西普二线用于奥沙利铂治疗失败的转移性结直肠癌进行了研究。试验达到了研究终点，阿帕西普组有较小的 OS 获益 (FOLFIRI/阿帕西普组 13.5 个月对 FOLFIRI/安慰剂组的 12.1 个月；HR, 0.82; 95% CI, 0.71-0.94; P=0.003)⁵⁰²。在 VELOUR 研究的一个预设性亚组分析发现，既往接受过贝伐单抗治疗的患者，OS 分别是阿帕西普组的 12.5 月 (95% CI, 10.8-15.5) 对比安慰剂组的 11.7 月 (95% CI, 9.8-13.8)；而既往未曾接受过贝伐单抗治疗的亚组患者，则分别是 13.9 月 (95% CI, 12.7-15.6) 对比 12.4 月 (95% CI, 11.2-13.5)⁷⁰²。

VELOUR 临床试验中阿帕西普与安慰剂组的停药率分别为 26.6% 比 12.1%⁵⁰²。最常见的导致停药的毒性反应有体乏/无力、感染、腹泻、高血压及静脉血栓。

阿帕西普仅在联合 FOLFIRI 方案治疗既往未用过 FOLFIRI 的患者才有效。目前无数据显示 FOLFIRI/贝伐单抗治疗进展后应用 FOLFIRI/阿帕西普治疗有效，反之亦然。也无数据显示阿帕西普单药有效。因此专家组建议阿帕西普联合 FOLFIRI 或伊立替康仅用于二线治疗之前未用过伊立替康的转移性结直肠癌。然而，如果要选择一种抗血管生成抑制剂，基于毒性和/或费用，贝伐单抗/雷莫卢单抗/阿帕西普三种中，专家组优先推荐贝伐单抗⁷⁰⁰。

雷莫卢单抗 (Ramucirumab)

雷莫卢单抗是另外一种抗血管生成抑制剂，为人源化的单克隆抗体，主要作用靶点是 VEGF 受体 2 (VEGFR2) 的细胞外功能区，从而阻断 VEGF 信号传导⁷⁰³。多中心 III 期研究 RAISE 纳入 1072 例经氟化嘧啶/奥沙利铂/贝伐单抗一线治疗失败后的转移性结直肠癌患者，随机接受雷莫卢单抗或安慰剂治疗⁷⁰⁴。主要研究终点是 ITT 人群的 OS，并已达到，雷莫卢单抗组为 13.3 月，而安慰剂组则为 11.7 月 (HR, 0.84; 95% CI, 0.73-0.98; p=0.02)。

PFS 也得到了改善，雷莫卢单抗组为 5.7 月，安慰剂组为 4.5 月 (HR, 0.79; 95%CI, 0.70-0.90; p<0.0005)。

RAISE 研究中因为毒副反应而终止治疗的比例是雷莫卢单抗组 11.5%，安慰剂组 4.5%。最常见的 3 度及以上毒副反应是中性粒细胞减少、高血压、腹泻和疲劳。

考虑到 RAISE 研究的结果，专家组将雷莫卢单抗联合 FOLFIRI 或伊立替康用于一线治疗中未用过伊立替康的转移性结直肠癌患者的二线治疗。和阿帕西普的情况类似，目前无数据显示 FOLFIRI/贝伐单抗治疗进展后应用 FOLFIRI/雷莫卢单抗治疗会有效，反之亦然。也无数据显示雷莫卢单抗单药有效。此种情况下如果要选择一种抗血管生成抑制剂，基于毒性和/或费用，贝伐单抗/雷莫卢单抗/阿帕西普三种中，专家组优先推荐贝伐单抗⁷⁰⁰。

瑞戈非尼(*Regorafenib*)

瑞戈非尼是一个多途径影响肿瘤生长和血管生成的多种激酶（包括 VEGF 受体、FGF 受体、PDGF 受体、BRAF、KIT 和 RET）小分子抑制剂⁷⁰⁵。III期临床研究 CORRECT 入组了 760 例经标准治疗后进展的患者，随机接受瑞戈非尼或安慰剂⁴⁸⁴。研究达到主要终点，瑞戈非尼组有 OS 获益（6.4 对 5.0 个月；HR, 0.77; 95%CI, 0.64 - 0.94; P = 0.005）。PFS 的延长也有显著性，但获益较小（1.9 对 1.7 个月；HR, 0.49; 95%CI, 0.42 - 0.58; P < .000001）。

随机双盲对照 III 期研究 CONCUR，是在中国、香港、韩国、台湾和越南进行的⁷⁰⁶。经过既往 2 线或更多治疗后进展的转移性结直肠癌患者按 2:1 随机接受瑞戈非尼或安慰剂治疗。中位随访 7.4 月后，主要研究终点—所有 204 例患者的 OS 达到（瑞戈非尼组 8.8 月，安慰剂组 6.3 月；HR, 0.55; 95%CI, 0.40-0.77; p<0.001）。

瑞戈非尼仅对经所有标准治疗后进展的患者有效。因此专家组将瑞戈非尼列为化疗耐药的转移性结直肠癌患者的一种额外治疗。瑞戈非尼可以在三氟胸苷-Tipi 嘧啶复合制剂之前或之后使用。没有数据显示什么才是这些治疗的最佳顺序。

CORRECT 临床试验中瑞戈非尼最常见的 3 级或以上的毒性反应有手足皮肤反应（17%）、体乏无力（10%）、高血压（7%）、腹泻（7%）

和皮疹/脱皮（6%）⁴⁸⁴。所有临床试验中用过瑞戈非尼的 1100 位患者有 0.3% 出现严重的致死性肝脏毒性⁷⁰⁵。在一个纳入了 4 项研究供 1078 例结直肠癌、GIST、肾细胞癌和肝细胞癌患者，接受瑞戈非尼治疗后，手足皮肤反应的总体发生率为 60.5%，其中 20.4% 为重度⁷⁰⁷。在 500 例的结直肠癌亚组患者中，所有级别的手足皮肤反应发生率为 46.6%。

IIIb 期研究 CONSIGN 评估了来自 25 个国家一共 2872 例难治性转移性结直肠癌患者中瑞戈非尼的安全性⁷⁰⁸。瑞戈非尼的安全性数据与 CORRECT 试验中的一致。

三氟胸苷-Tipi 嘧啶 (*TAS-102*)

三氟胸苷-Tipi 嘧啶是一种口服的药物复方，包含细胞毒药物胸苷类似物三氟胸苷和胸腺嘧啶磷酸化酶抑制剂盐酸 tipi 嘧啶，后者可以防止三氟胸苷的降解。早期临床研究显示该药物在结直肠癌患者的疗效令人鼓舞^{709,710}。

双盲随机对照的国际多中心 III 期研究 RE COURSE 在 2015 年发表⁴⁹¹，随后很快三氟胸苷-Tipi 嘧啶获得 FDA 的批准⁷¹¹。研究纳入了 800 例经过起码 2 线以上标准治疗后进展的转移性结直肠癌患者，按 2:1 随机接受三氟胸苷-Tipi 嘧啶或安慰剂治疗，研究达到了其主要终点 OS（5.3 月对比 7.1 月，HR, 0.68; 95%CI, 0.58-0.81; p<0.001）⁴⁹¹。次要终点 PFS 也得到改善（1.7 月对比 2.0 月，HR, 0.48; 95%CI, 0.41-0.57; p<0.001）。

专家组将三氟胸苷-Tipi 嘧啶列为经标准治疗失败后的一个额外治疗选择。该药物可以在瑞戈非尼之前或之后使用。没有数据显示什么才是这些治疗的最佳顺序。在 RE COURSE 研究了有 144 例患者既往曾经接受过瑞戈非尼治疗，该群体从三氟胸苷-Tipi 嘧啶治疗中得到的生存获益（HR, 0.69; 95%CI, 0.45-1.05）与另外 656 例患者相似（HR, 0.69; 95%CI, 0.57-0.83）。

Pembrolizumab

IV 期肠癌中肿瘤分子特征表现为 MSI-H（错配修复缺陷，dMMR）的比率，在临床试验中大约为 3.5%~5%，而在“护士健康研究与健康职业随访研究”中为 6.5%^{259,712,713}。dMMR 肿瘤伴随有上千个突变，而这些突变

编码的突变型蛋白质是免疫系统识别和攻击的潜在靶点。然而，肿瘤细胞表达的程序性死亡配体 PD-L1 和 PD-L2 通过与 T 细胞上的程序性死亡受体 1 (PD-1) 相结合从而抑制免疫应答。这个系统保证了集体免疫未经检查的免疫应答的攻击。很多肿瘤可以上调 PD-L1 从而来逃避免疫系统的攻击⁷¹⁴。因此，假设 dMMR 肿瘤可能对 PD-1 抑制剂敏感。Pembrolizumab 是一种人源化的 IgG4 单克隆抗体，可以和 PD-1 结合，亲和力非常高，从而阻止 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的相互结合，重新恢复免疫系统的识别与应答。Pembrolizumab 已经被 FDA 批准用于经过标准治疗后进站的恶性黑色素瘤，同时，它对非小细胞肺癌也显示出抗瘤活性^{715,716}。

最近一项 II 期研究纳入了 11 例 dMMR 转移性肠癌患者、21 例 pMMR (即错配修复无缺陷) 患者及 9 例 dMMR 的非结直肠癌患者，评估 Pembrolizumab 的活性⁷¹⁷。所有患者都是标准治疗后进展的转移性疾病，其中结直肠癌患者群体都是在接受了 2-4 线的治疗后失败的患者。研究的主要终点是免疫相关的客观反应率和 20 周德免疫相关 PFS 率。结果显示免疫相关 ORR 在 dMMR 结直肠癌组为 40% (95%CI, 12%-74%)，pMMR 结直肠癌组为 0% (95%CI, 0%-20%)，dMMR 非结直肠癌组为 71% (95%CI, 29%-96%)。三个组的 20 周免疫相关 PFS 率则分别是 78% (95%CI, 40-97), 11% (95%CI, 1-35) 和 67% (95%CI, 22-96)。这些结果提示 MSI 是多个瘤种中 Pembrolizumab 的疗效预测标志物。而且，在 dMMR 肿瘤组的中位 PFS 和 OS 均尚未达到，而 pMMR 结直肠癌组的则分别是 2.2 和 5.0 月 (疾病进展或死亡的 HR, 0.10; p<0.001)。

基于这些数据，目前专家组尚未推荐 Pembrolizumab 在结直肠癌患者的应用。正在进行另外的临床研究来验证该药物在晚期肠癌的获益。

二线治疗中西妥昔单抗和贝伐单抗的对比

随机对照多中心 II 期研究 SPIRITT 纳入了 182 例 KRAS 野生型、一线含奥沙利铂方案联合贝伐单抗治疗失败后的晚期结直肠癌患者，随机接受 FOLFIRI+贝伐单抗或 FOLFIRI+帕尼单抗⁷¹⁶。主要终点 PFA 并未出现差异 (帕尼单抗组 7.7 月，贝伐单抗组 9.2 月；HR, 1.01; 95%CI, 0.68-1.50; p=0.97)

同时性转移性肿瘤的诊断检查和处理

当怀疑患者为源于大肠的同时性转移性腺癌时（例如结直肠癌肝转移），应行的诊断检查包括全结肠镜检查、全血细胞计数、血生化检查、癌胚抗原 (CEA) 测定、胸/腹/盆腔的静脉增强 CT 扫描¹⁷⁹。如果患者不适宜接受 CT 检查，那应该考虑静脉增强的 MRI 检查。专家组还建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行肿瘤 KRAS/NRAS 基因检测，若为野生型则可考虑加做 BRAF 基因分型（参见上述 KRAS, NRAS 和 BRAF 基因状态的作用）。

专家组强烈反对常规使用 PET/CT 扫描作为分期、基线影像检查或常规随访检查，仅推荐对于术前影像学发现潜在可根治性切除的 M1 转移灶时，考虑使用 PET/CT 基线扫描，该 PET/CT 检查的目的是确定是否存在未发现的病灶，以避免不必要的手术治疗。最近一项随机对照研究在可切除异时性转移性患者中评价了 PET/CT 在甄别此类潜在可治愈患者过程中的价值⁷¹⁹。尽管并未发现 PET/CT 对 OS 产生影响，但是有 8% 的患者在 PET/CT 检查以后改变了外科治疗，比如，2.7% 的患者因为发现了额外的转移病灶（骨、腹膜/网膜、腹腔结节）而放弃了手术治疗。而且，1.5% 的患者进行了更加广泛的肝切除，3.4% 的患者进行了额外的器官切除手术。在 PET/CT 组，有 8.4% 的患者出现了额外的假阳性结果，其中多数都经过活检或额外的影像学检查来验证。

明显不能手术切除的转移性患者不推荐行基线 PET/CT 检查。专家组也强调不能应采用 PET/CT 来评价化疗的效果，因为化疗后 PET/CT 扫描会出现暂时的阴性（例如存在坏死病灶）⁷²⁰。术后或感染形成的炎症组织中也可导致 PET/CT 假阳性结果⁷²⁰。对潜在可切除性肝转移瘤，静脉增强 MRI 可以考虑作为术前评估的一种手段。例如，当 PET/CT 在判定肝脏肿瘤范围出现不一致的结果时，增强 MRI 可能有帮助。

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

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

同时性可切除的肝或肺转移瘤

结直肠癌伴同时性肝转移，原发病灶和肝转移病灶的切除可以采用同期或分期手术切除⁷²¹⁻⁷²⁷。如果采用传统的分期手术策略，通常先切除原发肿瘤。当然，先切除肝转移瘤，然后切除肠原发瘤，最后进行辅助化疗，这种模式也得到广泛接受^{728,729}。近来新近出现的数据显示，初始先化疗，然后切除肝脏转移瘤，再切除肠道原发肿瘤，对部分患者可能也是一种有效的治疗模式，但是需要更多的研究来验证⁷³⁰⁻⁷³⁷。

如果一个患者适于手术治疗，而且肝或肺转移瘤可以切除，那么专家组推荐如下处理方法：(1)结肠切除，同期或分期肝（肺）切除^{311,319}；然后进行辅助化疗（首选 FOLFOX 或 CapeOx^{224,534}）(2)先行 2-3 个月的新辅助化疗（即：FOLFIRI、FOLFOX³¹⁰、CapeOX 单纯化疗，或联合贝伐单抗；FOLFIRI 或 FOLFOX+帕尼单抗；FOLFIRI+西妥昔单抗），然后同期或分期切除结肠及肝/肺转移瘤；或(3)先行结肠切除，然后辅助化疗（同上述讨论的新辅助化疗方案），随后分期切除转移瘤。总体来说，新辅助和辅助化疗的总疗程不超过 6 个月。

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

同时性不可切除的肝或肺转移瘤

如果患者肝/肺转移瘤属于潜在可转化为可切除（见上述可切除性的转化）⁴⁶⁷，应该考虑使用高反应率的化疗方案，而且化疗后 2 个月重新评估可切除性，如果继续化疗则每 2 个月应该再次评估。如果转化性化疗中使用了贝伐单抗，那么最后一次贝伐单抗治疗结束和手术的间隔应该最少 6 周，术后 6-8 周后方可再次使用贝伐单抗。转移瘤变为可切除的患者应行同期或分期结肠切除加转移瘤切除，然后辅助化疗，推荐的术前加术后化疗总时程为 6 个月。推荐的辅助治疗方法包括针对晚期或转移性肿瘤的有效化疗方案（2B）。已经完成新辅助化疗的患者可以考虑观察或给予缩短疗程的辅助化疗。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验，采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗（2B）仍不失为一个治疗选择。当所有可测量的转移灶均可治疗时，可以考虑使用消融治疗，不论单独使用抑或联合手术切除（参见转移性肿瘤的治疗原则）。

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

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

近期一项研究表明，对不可切除的转移性结直肠癌切除原发灶可能会有 OS 及 PFS 获益⁷³⁸。其他回顾性分析也显示有潜在获益⁷³⁹⁻⁷⁴¹。SEER 数据库的一项分析也显示该种情况下切除原发灶能带来生存获益⁷⁴²。另一方面，前瞻性多中心 II 期临床研究 NSABP C-10 试验表明，无症状不可切除的转移性结肠癌患者接受贝伐单抗+mFOLFOX6 但不行原发灶切除，治疗的并发症可以接受⁷⁴³。中位总生存期 19.9 个月。值得注意的是，在一线全身化疗开始后的 1 至 2 周就会有症状改善。此外，原发病灶引起的并发症较少

见³⁴⁴，并且切除原发灶也会延迟化疗。近期一项系统综述得出结论，事实上切除原发灶不会减少并发症也不会提高 OS⁷⁴⁴。然而，其他的系统综述结论却认为，尽管证据尚不够强大，但原发灶的切除可能会带来生存获益⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁸。另外一个系统分析纳入了 5 项研究来比较开腹手术与腹腔镜手术姑息切除原发灶的疗效⁷⁴⁹。腹腔镜手术的住院时间更短（P<0.01）、术后并发症更少（p=0.01）、术中出血量更少（P<0.01）。

总体而言，专家组认为这种情况下切除原发灶弊大于利，因此原发灶姑息切除仅推荐用于肠梗阻或急性大出血的情况。

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

同时性腹腔/腹膜转移

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

非梗阻性疾病的主要治疗是全身化疗。正如上述，专家组目前认为对弥漫性转移的患者行肿瘤细胞减灭术（腹膜剥除术）和围手术期腹腔热灌注化疗（HIPEC）^{412,413,750} 尚属于研究性质，不推荐用于临床试验以外的情况。当然，专家组充分认识到需要有临床试验来评价这些措施的利弊。

异时性转移性肿瘤的诊断检查与处理

基于精细的增强 CT 或 MRI 对于转移瘤的诊断资料，如果转移瘤为潜在可切除，此时应考虑行 PET/CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET/CT 可以发现可能存在的肝外转移灶，从而避免了手术治疗^{719,751,752}。特别是在 Joyce 等的报道中发现术前 PET 检查为 25% 的患者改变或避免了原有根治意向的肝切除术⁷⁵¹。最近一项随机对照研究在可切除异

时性转移性患者中评价了 PET/CT 在甄别此类潜在可治愈患者过程中的价值⁷¹⁹。尽管并未发现 PET/CT 对 OS 产生影响，但是有 8% 的患者在 PET/CT 检查以后改变了外科治疗。该研究的更多信息参见上述“同时性转移性疾病的诊断检查和处理”。

如同其他初诊为 IV 期的患者一样，应对肿瘤组织（原发灶或转移灶均可）进行 KRAS/NRAS 基因分型，以评价抗 EGFR 的靶向药物是否适合使用。对于 KRAS/NRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 基因分型，但是这项检测目前属于选做项目，而并非在使用抗 EGFR 靶向药物前的必备参考指标（参见 KRAS, NRAS 和 BRAF 基因检测的作用）。

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

可切除患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、过去曾经化疗 2 种情况。对可切除的转移瘤，主要的治疗方法包括手术切除联合 6 个月的围手术期化疗（术前化疗、术后化疗或两者联合），化疗方案的选择基于既往的治疗。既往无化疗者，首选 FOLFOX 或 CapeOX，也可以选择 FLOX，卡培他滨或 5-FU/LV。有些异时性转移瘤患者并不推荐围手术期化疗，特别是那些既往接受过化疗然后转移瘤直接手术切除者，可以观察或按照晚期疾病来给以有效的术后化疗。如果之前应用的是含奥沙利铂的方案，这时建议进行观察。此外，新辅助化疗中进展的患者也适合术后观察。

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

晚期结直肠癌临床试验的研究终点

关于什么是晚期结直肠癌临床试验的最佳研究终点，过去几年里有很多的争论⁷⁵³。生活质量无庸置疑是一项有意义的临床指标，但在临床试验中却很少进行测量⁷⁵⁴。而 OS 尽管也是一项很重要的临床预后指标，由于所需病例样本数较大并且需要长期随访，所以也较少应用⁷⁵⁴。通常会用 PFS 来替代 OS，但是它与 OS 的相关性不是最一致的，尤其是对那些采用后续治疗的患者⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁶。2011 年 GEMCAD(西班牙消化道肿瘤多学科协作组)针对那些把 PFS 作为最终研究终点的临床试验设计提出了一些特别的观点⁷⁵⁷。

近期的一项荟萃分析，纳入了 3 项随机对照试验的数据，对已经考量了后续治疗的终点进行了探讨，包括：疾病控制时间，也就是每种有效治疗的 PFS 时间总和；至治疗失败时间，包括各种治疗手段的间隔时间，到所计划的治疗结束时为止（死亡所致、疾病进展或是应用新药）⁷⁵⁵。作者发现这些研究终点与 OS 的相关性要比 PFS 与 OS 之间的相关性要好。另外一个替代终点，至肿瘤生长时间，也认为可以预测 OS^{758,759}。仍需要对这些终点及其他替代终点进行评估。

治疗后的监测

根治性手术和辅助化疗之后，应对结直肠癌患者进行监测，以评价治疗相关的并发症、发现可根治性切除的复发转移病灶和发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。一项纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的荟萃分析，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内²³⁵，而最近的一项研究发现 95% 的复发发生在术后头 5 年内⁷⁶⁰。

区域局限性疾病的监测

对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项早期的前瞻性研究⁷⁶¹⁻⁷⁶³和最近的多个荟萃分析⁷⁶⁴⁻⁷⁶⁸中得到了展示，后者的随机对照试验比较了低强度和高强度的术后随访监测计划。密切的术后随访也被证实能让 I 期和 II A 期的患者获益⁷⁶⁹。还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发或远处转移的手术切除率和生存率均在上升，因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测⁷⁷⁰。

在最近发表的一项 1202 例患者的随机对照研究中观察到，根治性手术切除后的 I/II 期患者，接受影像学或 CEA 强化监测方案的患者，与那些仅在出现症状后接受最少检查随访的患者相比，能发现更多的可根治性治疗的转移性病灶，但把 CT 和 CEA 联合检测组则没有更多的优势（最少检查随访组 2.3%，CEA 组 6.7%，CT 组 6.8%，CEA 联合 CT 组 6.6%）⁷⁷¹。在这个研究中，与最少检查随访组相比，不论是常规 CEA 或 CT 或二者联合监测，并未带来死亡率的下降（死亡率 18.2% 对 15.9%，差值 2.3%，95% CI:-2.6%~7.1%）。因此，作者的结论是与基于症状发生的随访检查相比，其他任何一种监测随访策略似乎均不能带来一个很大的生存优势。

CEA 观察研究比较了常规随访模式与每两个月一次的 CEA 监测，如果 CEA 升高超过两次，则行影像学检查，在荷兰的 11 家医院一共纳入了 3223 例无转移的结直肠癌患者进行研究⁷⁷²。结果发现与常规随访模式相比，强化的 CEA 监测模式能发现更多的复发转移，以及更多的还能得到潜在根治性治疗的转移复发，同时，转移复发被发现的时间也缩短了。

显然，对结直肠癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存有争议，专家组的推荐主要是基于共识。专家组赞同监测的目的就是发现那些具有潜在可根治转移病灶的患者。

专家组建议 I 期患者的术后监测可不必如此密切，因为此期患者复发风险较低，并且随访检查也有伤害。这些伤害包括重复 CT 扫描时的辐射暴

露，随访带来的心理压力，还有假阳性结果导致的压力及风险。因此专家组建议对I期患者术后1年行结肠镜检查。第3年时再次行肠镜检查，接下来每5年检查一次。如果发现有进展的腺瘤（绒毛状息肉、息肉>1cm或是高级别不典型增生），应在1年内复查肠镜⁷⁷³。

专家组推荐对于II至III期患者接受成功的治疗后（即无已知的肿瘤残存）的监测包括：每3-6月一次病史询问和体格检查并持续2年，然后每6月一次直至满5年；如果临床医生认为（一旦复发）患者适合接受积极的根治性手术的III期和II期患者，应行基线检测CEA，然后每3-6个月一次，持续2年⁷⁷⁴，随后5年内每半年一次^{764,774}。结肠镜检查推荐在手术切除后1年左右进行（如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概3-6个月时进行）。推荐3年后重复肠镜检查，然后每5年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤（绒毛状息肉，息肉>1cm或高级别上皮内瘤变），则应1年内重复肠镜检查⁷⁷³。如果患者发病年龄小于50岁则应该行更频繁的肠镜检查。高危II期及III期患者推荐最初的3至5年每年行胸/腹/盆腔CT检查^{764,775}。5年以后不再推荐常规进行CEA监测和CT扫描。不推荐也不应该将PET-CT作为常规随访监测^{775,776}。PET/CT里的CT通常是不增强的CT扫描，因此，也达不到理想的随访质量要求。

结肠镜随访的目的是发现和切除异时性息肉⁷⁷³，因为数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加，尤其是在术后头2年内^{773,777}。但是，治疗后的结肠镜随访并没有通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期⁷⁷³。Lynch患者治疗后监测过程中推荐的结肠镜随访频率应该更高（即：每一次）⁷⁷³。

CT扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶，主要是肝和肺⁷⁶⁴。因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的无症状患者，不常规推荐CT扫描^{764,775}。

ASCO临床实践指南委员会最近批准了安大略癌症协会（COO）制定的结直肠癌患者“随访监测方案”和“二级预防措施”^{778,779}。这些指南与

NCCN结肠癌指南中的随访监测推荐仅有轻微不同。尽管ASCO/COO推荐II/III期结肠癌患者术后头三年每年一次胸腹部CT检查，但NCCN专家组推荐术后头5年内每年一次扫描。专家组如此推荐的理由是大约10%的复发是发生在3年以后^{235,760}。

转移性疾病的监测

转移灶切除后的患者一旦出现再次转移复发，也还可以进行后续的根治意向的复发病灶的再次手术（见上述“结直肠癌转移的外科处理”）。来自纽约Sloan-Kettering纪念医院的952例接受转移瘤手术切除的结直肠癌，其中27%的患者转移灶获得根治性切除，这些人中25%（占所有复发患者的6%，初始患者的4%）已经无瘤生存超过了36个月⁷⁸⁰。

专家组建议IV期结肠癌接受有根治意向的手术以及随后的辅助治疗后达到无肿瘤残留（NED）者，其治疗后监测与早期肿瘤相同，唯一不同的只是某些检查将会更频繁。具体来说，专家组推荐这些患者在结束辅助治疗的头2年内每3-6个月行胸/腹/盆腔CT增强扫描一次，然后每6-12个月一次，总共5年；专家组还推荐术后头2年内应每3月复查一次CEA，然后每6个月复查一次直至满5年。同样，也不推荐PET-CT作为随访监测的常规检查。最近的一项分析显示，结直肠癌肝转移切除或消融后，用于监测的影像检查的频率与第二次手术干预的间隔时间及总的生存间期之间并不存在显著关系⁷⁸¹。那些接受每年一次CT扫描者中位生存54月，而那些每年扫描3-4次者中位生存43月（ $p=0.08$ ），提示在该群体患者中每年一次的CT扫描也许就足够了。

CEA水平升高的处理

术后血CEA水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆CT扫描，可以考虑PET-CT检查。如果影像学检查正常而CEA仍在升高，应考虑PET-CT检查并每3个月重复一次CT扫描直到发现肿瘤或CEA稳定或下降。

最近来自MSKCC的一项回顾性研究显示，区域局限性结直肠癌，在R0切除术后出现的血CEA升高，大约一半是假阳性，绝大多数为单次的读数升高，或介于5~15ng/ml之间的重复读数升高⁷⁸²。该研究中，读数超过15ng/ml的CEA升高极少是假阴性，而所有超过35ng/ml的CEA读数均为真阳性。

当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET/CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET/CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET/CT能发现并适合手术的可能性很小）。最近一项系统回顾和meta分析发现目前共有11项研究（510例患者）对PET/CT在这种情况下的作用进行了研究⁷⁸³。PET/CT对复发肿瘤检出的综合敏感性和特异性分别是95.1% (95%CI:89.4%-97.1%)和77.2% (95%CI: 66.4%- 85.9%)。此种情况下指南同意行PET/CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查⁷⁸⁴，专家组也不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。

生存保健计划

治疗后监测还包括生存保健计划，具体涉及疾病预防措施，例如定期进行预防流感及肺炎的免疫接种，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检和筛查（详细可参考“NCCN生存保健指南”，可由www.NCCN.org获取）。额外的健康监测和免疫接种应该根据需要在家庭保健医生的指引下实施。鼓励所有癌症治疗后的生存者在整个人生中与他们的家庭保健医生保持一种治疗关系⁷⁸⁵。

其他的建议包括监测结肠癌及其治疗带来的远期后遗症，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）⁷⁸⁶⁻⁷⁹¹。结直肠癌康复患者的其他长期保健相关问题包括外周神经毒性、疲劳、失眠、认知功能障碍和情绪紧张⁷⁹²⁻⁷⁹⁴。针对这些或其他并发症的特殊处理在最近的一篇综述中有详细描述⁷⁹⁵。一项针对结直肠癌患者的生存保健计划最近已经出版⁷⁹⁶。

有证据表明结肠癌治疗后某些生活习惯，比如戒烟，保持体重指数（BMI），经常锻炼身体，或者保持某种饮食习惯能改善结肠癌治疗后的预后。CALGB 89803辅助化疗研究入组了III期结肠癌患者，发现DFS和运动量直接相关⁷⁹⁷。而且，最近一项大宗队列研究表明，I -III期男性结直肠癌患者体力活动的增加与肠癌相关死亡率、总死亡率降低有关⁷⁹⁸。近来更多的数据支持体力锻炼有助于改善预后的结论。在一个队列研究发现超过2000例未转移结直肠癌康复患者中，那些花更多时间来进行创造性活动的患者，其癌症死亡率要低于那些花更多时间用于休闲的患者⁷⁹⁹。而且，近期的证据提示不论疾病确诊前还是确诊后进行的体力锻炼，均能降低结直肠癌相关死亡率。参与“女性健康启动研究”并在随后的时间理患结直肠癌的女性，那些进行了高水平体力活动的患者具有更低的结直肠癌相关死亡率（HR 0.63, 95%CI: 0.41-1.13）和全因死亡率（HR 0.63, 95%CI: 0.42-0.96）⁸⁰⁰。类似的结果也在最近的意向meta分析中发现⁸⁰¹⁻⁸⁰³。

一项NSABP试验回顾性分析了1989年到1994年入组的II期和III期结肠癌患者，研究结果显示BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ 的患者肿瘤复发率及死亡率升高⁸⁰⁴。最近的分析确证了在肥胖患者中复发和死亡风险增高⁶⁷。来自ACCENT数据库的资料显示，II/III期结肠癌患者辅助治疗后的结局与确诊时患者的BMI显著相关⁸⁰⁵。然而，癌症预防研究II营养队列的近期分析结果显示，那些随后患结直肠癌的患者，只有诊断前而非诊断后的肥胖才会与更高的全因死亡率和结直肠癌相关死亡率相关⁸⁰⁶。

在饮食结构方面，研究发现更多的水果、蔬菜、禽类和鱼，而更少的红肉，更高含量的粗粮谷物，更低含量的精细加工谷物和食物糖分，这样的饮食与癌症复发或死亡的预后改善相关⁸⁰⁷。也有研究证据显示在确诊I、II、III期结直肠癌后，牛奶和钙的高摄取可能与癌症相关死亡率降低有关系⁷²。CALGB 89803研究的近期分析显示食物中糖分含量的升高与III期结肠癌患者的术后复发风险和死亡率升高相关⁸⁰⁸。来自CALGB 89803的另外一个分析表明，加糖的甜饮料摄入增加与III期结肠癌术后复发和死亡风险增加存在关联⁸⁰⁹。红肉和精加工肉类摄入与非转移性结直肠癌康复患者死亡

率之间的关联，得到了癌症预防研究II营养队列的近期分析结果的印证，经常摄入此类食物者，结直肠癌相关死亡率将会升高（RR 1.79；95%CI:1.11-2.89）⁶⁵。

积极宣传可能降低结直肠癌复发率的生活方式，比如美国癌症协会所推荐的那些⁸¹⁰，同时也能为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。而且，最近一项研究显示，结直肠癌康复者在接受基于电话的健康行为指导后，对他们的体力活动、饮食和BMI均会产生正面的影响，提示癌症康复者可能是积极的愿意改变生活习惯和行为的⁸¹¹。

如果假定家庭保健医生具有癌症随访的义务，那么专家组建议在将癌症生存者的随访转至社区医生时应该书写一份保健处方⁸¹²。该处方应该包括所接受治疗的一个总结，例如手术、放疗、化疗。还应详细记录患者可能出现的临床情况，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症。还应包括随诊方案的建议，以及记录需要转诊的适当时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

美国癌症学会也发布了专门针对结直肠癌患者生存保健计划的指南，包括复发监测、后续原发性恶性疾患的筛查、癌症及其相关治疗带来的躯体和精神上的影响，以及健康生活方式的改进⁷⁸⁵。

小结

专家组相信治疗结直肠癌必须使用综合治疗的方法。专家组建议应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗。

对可切除结肠癌，推荐的外科手术方式是整块切除和足够的淋巴清扫。对所切除淋巴结进行适当的病理学评估很重要，要尽可能检测至少12枚淋巴结。专家组推荐的III期结肠癌的辅助化疗方案有FOLFOX或CapeOx（1

类，首选）、FLOX（1类）、5-FU/LV（2A）或卡培他滨（2A）；辅助化疗也是高危II期患者的一种治疗方法，专家组推荐5-FU/LV±奥沙利铂（FOLFOX或FLOX），或卡培他滨±奥沙利铂（所有方案的共识级别均为2A）。可切除T4b的肿瘤也可以在术前接受新辅助化疗。

伴有肝或肺转移的患者，如果适合手术且能达到R0（完全）切除或完全消融，就应该考虑手术切除。术前化疗可以作为同时性或异时性可切除转移瘤的初始治疗，或者经过化疗可以将不可切除转移瘤转化为可切除时，初始治疗也应该考虑术前化疗（即转化性化疗）。肝/肺转移瘤切除术后应给予辅助化疗。

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

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

参考文献：

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
- 2 Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
- 3 Henley SJ, Singh S, King J, et al. Invasive cancer incidence - United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:253-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670926>.
- 4 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
- 5 Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2014;1:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372703>.
- 6 Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trott, A., ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer;2010.
- 7 U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
- 8 Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
- 9 Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
- 10 Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
- 11 Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
- 12 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
- 13 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
- 14 Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
- 15 Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527788>.
- 16 Altonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
- 17 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
- 18 Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. CA Cancer J Clin 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
- 19 Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex Immunohistochemistry and Microsatellite Instability Testing of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Among US Cancer Programs and Follow-Up of Abnormal Results. J Clin Oncol 2012;30:1058-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355048>.
- 20 Burt RW. Who should have genetic testing for the Lynch syndrome? Ann Intern Med 2011;155:127-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768586>.
- 21 Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. J Clin Oncol 2013;31:2554-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733757>.
- 22 Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.
- 23 Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.
- 24 Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.
- 25 Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. Genet Med 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.

REF-1

- 26 Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1159-1179. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070057>.
- 27 Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:777-782. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226577>.
- 28 Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31:1336-1340. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454>.
- 29 Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073952>.
- 30 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-268. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>.
- 31 Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:e2191-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416305>.
- 32 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175e168. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909>.
- 33 Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563998>.
- 34 Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448792>.
- 35 Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:293-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540747>.
- 36 Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538>.
- 37 De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1421-1429. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037561>.
- 38 Esposito K, Chioldini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-647. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546613>.
- 39 Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958-1972. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307158>.
- 40 Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009;125:171-180. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350627>.
- 41 Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2450-2459. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715565>.
- 42 Klatsky AL, Li Y, Nicole Tran H, et al. Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. *Perm J* 2015;19:28-34. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785639>.
- 43 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618901>.
- 44 Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-1687. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288121>.
- 45 Levi Z, Kark JD, Barchana M, et al. Measured body mass index in adolescence and the incidence of colorectal cancer in a cohort of 1.1 million males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2524-2531. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056504>.
- 46 Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 2012;14:1307-1312. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046351>.
- 47 Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349764>.
- 48 Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:15-23. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946864>.

- 49 Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:862-871. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632818>.
- 50 Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>.
- 51 Shen D, Mao W, Liu T, et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014;9:e105709. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153314>.
- 52 Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-1921; quiz 1922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>.
- 53 Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med* 2014;12:168. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319089>.
- 54 Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014;135:1940-1948. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623471>.
- 55 Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One* 2013;8:e72715. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023767>.
- 56 Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption:a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1167-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499149>.
- 57 Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015;175:767-776. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751512>.
- 58 Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:15398-15412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386090>.
- 59 Zhu B, Sun Y, Qi L, et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2015;5:8797. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739376>.
- 60 Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118381>.
- 61 Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin T, the UKTIAAT. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-1613. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499602>.
- 62 Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other non- steroid anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2009;20:731-740. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122977>.
- 63 Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population- Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2015;163:347-355. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302241>.
- 64 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970847>.
- 65 McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2773-2782. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816965>.
- 66 Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations Between Cigarette Smoking Status and Colon Cancer Prognosis Among Participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013;31:2016-2023. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547084>.
- 67 Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2012;30:406-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203756>.
- 68 Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol* 2014;25:1517-1525. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.
- 69 Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:885-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646196>.
- 70 Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1502-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511565>.
- 71 Dik VK, Murphy N, Siersema PD, et al. Prediagnostic Intake of Dairy Products and Dietary Calcium and Colorectal Cancer Survival-Results from the EPIC Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1813-1823. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917183>.
- 72 Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, Vitamin D,Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition

- Cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:2335-2343. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958826>.
- 73 Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:301-309. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099257>.
- 74 Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. *Cancer Med* 2014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.
- 75 Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and metaanalysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 2013;8:333-348. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311>.
- 76 Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015;121:1071-1078. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411>.
- 77 Singh S, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2258-2268. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042261>.
- 78 Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:707-710. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460896>.
- 79 Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1304-1319. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007>.
- 80 Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e91818. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.
- 81 Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:865-874. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132313>.
- 82 Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? *Br J Cancer* 2015;113:403-410. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180924>.
- 83 Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.
- 84 Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1513-1517. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445673>.
- 85 Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance,epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
- 86 Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-271. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014>.
- 87 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 veriform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-1025. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888778>.
- 88 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *College of American Pathologists Consensus Statement* 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.
- 89 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
- 90 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.
- 91 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.
- 92 Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.
- 93 Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.
- 94 Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.
- 95 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287- 294. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.

- 96 Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923599>.
- 97 Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885809>.
- 98 Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172729>.
- 99 Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2013;15:559-565. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061638>.
- 100 Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, et al. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg* 2014;218:1004-1011. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661856>.
- 101 Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011;306:1089-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917579>.
- 102 Storli K, Sondenaa K, Furnes B, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. *World J Surg* 2011;35:2796-2803. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879420>.
- 103 Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.
- 104 Nedrebo BS, Soreide K, Nesbakken A, et al. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Dis* 2013;15:e301-308. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582027>. 85.
- Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
- 105 Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
- 106 Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA* 2011;306:1139-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917585>.
- 107 Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1222-1230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989661>.
- 108 Berg M, Guriby M, Nordgard O, et al. Influence of microsatellite instability, KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. *Mol Med* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979710>.
- 109 Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6166-6171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901106>.
- 110 Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, et al. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a singlecentre experience. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:133-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382601>.
- 111 Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, et al. A Lymph Node Ratio of 10% Is Predictive of Survival in Stage III Colon Cancer: A French Regional Study. *Int Surg* 2014;99:344-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058763>.
- 112 Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, et al. Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan. *Ann Surg Oncol* 2015;22:528-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25160735>.
- 113 Gleisner AL, Mogal H, Dodson R, et al. Nodal status, number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma? *J Am Coll Surg* 2013;217:1090-1100. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045143>.
- 114 Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006;24:878-883. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418493>.
- 115 Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383790>.
- 116 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
- 117 Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190495>.
- 118 Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
- 119 Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11100053>.

- 120 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma:detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
- 121 Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270246>.
- 122 Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050>.
- 123 Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377967>.
- 124 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
- 125 Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.
- 126 Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.
- 127 Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-2238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820343>.
- 128 Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
- 129 Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.
- 130 Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. *ANZ J Surg* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113398>.
- 131 Yang Y, Huang X, Sun J, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1113-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663635>.
- 132 Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622671>.
- 133 Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.
- 134 Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296473>.
- 135 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>.
- 136 Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.
- 137 Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.
- 138 Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-2991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>.
- 139 Ng K, Venook AP, Sato K, et al. Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients: Results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:3503. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/3503.
- 140 Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2430-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>.
- 141 Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>.
- 142 Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 2011;29:1599-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422438>.

- 143 Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015;373:1519-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465985>.
- 144 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at:<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Accessed January 27, 2014.
- 145 Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas--existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:534-544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897080>.
- 146 Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 2010;199:797-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609724>.
- 147 Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al. Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1436-1441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689032>.
- 148 Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol* 2012;35:533-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659832>.
- 149 Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *J Gastrointest Surg* 2012;16:320-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956430>.
- 150 Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol* 2010;49:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20397775>.
- 151 Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg* 2007;142:285-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372054>.
- 152 Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer* 1993;72:2124-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8374871>.
- 153 Coia L, Hoffman J, Scher R, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:161-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083109>.
- 154 Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355111>.
- 155 Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer* 1984;53:23-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6690001>.
- 156 Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-2603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164203>.
- 157 Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012;23:561-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481063>.
- 158 Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:132-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709215>.
- 159 Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer* 2008;99:591-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682713>.
- 160 Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. *Ann Oncol* 2012;23:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653683>.
- 161 Shapiro JF, Chase JL, Wolff RA, et al. Modern systemic chemotherapy in surgically unresectable neoplasms of appendiceal origin: a single-institution experience. *Cancer* 2010;116:316-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904805>.
- 162 Tejani MA, Ter Veer A, Milne D, et al. Systemic Therapy for Advanced Appendiceal Adenocarcinoma: An Analysis From the NCCN Oncology Outcomes Database for Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1123-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099444>.
- 163 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
- 164 Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-9112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074488>.
- 165 Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302 e293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962552>.
- 166 Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983;7:613-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6638257>.
- 167 Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977505>.

- 168 Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937622>.
- 169 Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014;46:388-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671869>.
- 170 Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3721127>.
- 171 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4007423>.
- 172 Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971>.
- 173 Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013;45:827-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884793>.
- 174 Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2692-2703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392988>.
- 175 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
- 176 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
- 177 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.
- 178 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024315>.
- 179 Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257314>.
- 180 Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014;18:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170606>.
- 181 Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:497-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120255>.
- 182 Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713712>.
- 183 West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013>.
- 184 Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630>.
- 185 Madoff RD. Defining quality in colon cancer surgery. *J Clin Oncol* 2012;30:1738-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473171>.
- 186 West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9:857-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667357>.
- 187 West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473170>.
- 188 Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:161-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555421>.
- 189 Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
- 190 Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg* 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.

- 191 Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2014;16:O75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206016>.
- 192 Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:309-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445673>.
- 193 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103285>.
- 194 Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071061>.
- 195 Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
- 196 Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:75-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132548>.
- 197 Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059. *Cancer Treat Rev* 2004;30:707-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541580>.
- 198 Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893502>.
- 199 Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, et al. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg* 2012;256:915-919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154392>.
- 200 Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372057>.
- 201 Di B, Li Y, Wei K, et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a meta-analysis of 5-year follow-up outcomes. *Surg Oncol* 2013;22:e39-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643698>.
- 202 Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204:439-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324779>.
- 203 Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468803>.
- 204 Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012;3:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315650>.
- 205 Rondelli F, Trastulli S, Avenia N, et al. Is laparoscopic right colectomy more effective than open resection? A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Colorectal Dis* 2012;14:e447-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540533>.
- 206 Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8 Suppl 3:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813591>.
- 207 Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.
- 208 Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798899>.
- 209 Zheng Z, Jemal A, Lin CC, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663688>.
- 210 Huscher CG, Bretagnol F, Corcione F. Laparoscopic colorectal cancer resection in high-volume surgical centers: long-term outcomes from the LAPCOLON group trial. *World J Surg* 2015;39:2045-2051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25820910>.
- 211 Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery aftersurgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin* 2010;26:527-547, x.
- 212 Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 2014;32:1804-1811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799480>.

- 213 Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;51-56. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577206>.
- 214 Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553229>.
- 215 Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:819-827. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883956>.
- 216 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
- 217 de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 suppl):3501. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/3501.
- 218 Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.
- 219 de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4007. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4007.
- 220 Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199089>.
- 221 Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007046. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091614>.
- 222 Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07 [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(June 1 suppl):LBA3500. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA3500.
- 223 Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.
- 224 Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
- 225 Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>.
- 226 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
- 227 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-944. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715291>.
- 228 Andre T, Louvet C, Maindron-Gobeil F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1343-1347. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658525>.
- 229 Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314627>.
- 230 Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550154>.
- 231 Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. *Cancer* 2013;119:1593-1601. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280510>.
- 232 Hines RB, Barrett A, Twumasi-Ankrah P, et al. Predictors of guideline treatment nonadherence and the impact on survival in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:51-60. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583769>.
- 233 Sargent DJ, for the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Group. Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: Lessons from the 20,800-patient (pt) ACCENT dataset [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4008. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4008.
- 234 Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.

- 235 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.
- 236 de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010;28:460-465. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008641>.
- 237 Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 2011;47:990-996. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257306>.
- 238 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-1363. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334519>.
- 239 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-1806. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067028>.
- 240 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. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404>.
- 241 Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-1270. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383284>.
- 242 Wu X, Zhang J, He X, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2012;16:646-655. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194062>.
- 243 Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3999-4005. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351597>.
- 244 O'Connor ES, Greenblatt DY, Loconte NK, et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer With Poor Prognostic Features. *J Clin Oncol* 2011;29:3381-3388. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788561>.
- 245 Meropol NJ. Ongoing Challenge of Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3346-3348. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788557>.
- 246 Tournigand C, Andre T, Bonneterre F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3353-3360. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915656>.
- 247 Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527776>.
- 248 Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768-3774. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859995>.
- 249 Love N, Bylund C, Meropol NJ, et al. How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4020. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4020.
- 250 Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol* 2011;29:4599-4601. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067398>.
- 251 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867608>.
- 252 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.
- 253 Kim JE, Hong YS, Kim HJ, et al. Defective mismatch repair status was not associated with DFS and OS in stage II colon cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271397>.
- 254 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018966>.
- 255 Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 2008;129:238-244. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208804>.
- 256 Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998;58:3455-3460. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699680>.

- 257 Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228023>.
- 258 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.
- 259 Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.
- 260 Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (May 20 suppl):4001. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4001>.
- 261 Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3664-3672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019539>.
- 262 Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol* 2011;29:3153-3162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747089>.
- 263 O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679606>.
- 264 Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4611-4619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067390>.
- 265 O'Connell M, Lee M, Lopatin M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in NSABP C07 as a predictor of recurrence in stage II and III colon cancer patients treated with 5FU/LV (FU) and 5FU/LV+oxaliplatin (FU+Ox) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3512.
- 266 Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol* 2013;31:1775-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530100>.
- 267 Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013;31:4512-4519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220557>.
- 268 Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098318>.
- 269 Salazar R, Tabernero J, Moreno V, et al. Validation of a genomic classifier (ColoPrint) for predicting outcome in the T3-MSS subgroup of stage II colon cancer patients [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3510. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3510.
- 270 Salazar R, de Waard JW, Glimelius B, et al. The PARSC trial, a prospective study for the assessment of recurrence risk in stage II colon cancer (CC) patients using ColoPrint [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:678. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/678.
- 271 Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011;29:4620-4626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067406>.
- 272 Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients With Stage III Colon Cancer Diagnosed After Age 75 Years. *J Clin Oncol* 2012;30:2624-2634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665536>.
- 273 Dotan E, Browner I, Hurria A, Denlinger C. Challenges in the management of older patients with colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:213-224; quiz 225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308516>.
- 274 McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the Chemotherapy Approach for Older Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071118>.
- 275 Muss HB, Bynum DL. Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An Underused Lifesaving Treatment. *J Clin Oncol* 2012;30:2576-2578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665545>.
- 276 Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. *Colorectal Dis* 2012;14:48-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689262>.
- 277 McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of Age on the Efficacy of Newer Adjuvant Therapies in Patients With Stage II/III Colon Cancer: Findings From the

- ACCENT Database. J Clin Oncol 2013;31:2600-2606. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733765>.
- 278 Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015;26:715-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595934>.
- 279 Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642686>.
- 280 Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. Eur J Cancer 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360411>.
- 281 Sargent D, Grothey A, Gray R. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. JAMA 2011;306:1199;author reply 1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934049>.
- 282 Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.
- 283 Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
- 284 O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. Cancer 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.
- 285 Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2012;104:211-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266473>.
- 286 Sanoff HK, Carpenter WR, Freburger J, et al. Comparison of adverse events during 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil/oxaliplatin adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: A population-based analysis. Cancer 2012;118:4309-4320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294436>.
- 287 Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. Lancet Oncol 2014;15:1481-1492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456367>.
- 288 Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann Oncol 2012;23:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.
- 289 Schmoll HJ, 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 NO16968 randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324362>.
- 290 Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol 2007;25:3456-3461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687149>.
- 291 Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. J Clin Oncol 2001;19:3801-3807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559717>.
- 292 Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. BMC Med 2011;9:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281463>.
- 293 Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol 2009;27:3117-3125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425>.
- 294 Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncol 2009;20:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179549>.
- 295 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 2011;29:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940184>.
- 296 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. J Clin Oncol 2013;31:359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233715>.
- 297 de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised

- controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1225-1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168362>.
- 298 Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1383-1393. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474202>.
- 299 Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:862-873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928083>.
- 300 Cantero-Munoz P, Urien MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Lett* 2011;306:121-133. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414718>.
- 301 Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013;22:22-35. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270946>.
- 302 Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.
- 303 Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152- 1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017669>.
- 304 Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
- 305 Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
- 306 Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
- 307 Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
- 308 Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2947-2959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773153>.
- 309 Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.
- 310 Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
- 311 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.
- 312 Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.
- 313 Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
- 314 Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
- 315 Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
- 316 Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy:a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657;discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
- 317 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
- 318 Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.
- 319 Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
- 320 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
- 321 Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190710>.

- 322 Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.
- 323 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152705>.
- 324 Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-466; discussion 466-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517>.
- 325 Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.
- 326 Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438208>.
- 327 Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
- 328 Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104709>.
- 329 Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.
- 330 Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.
- 331 Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
- 332 Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222279>.
- 333 Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180>.
- 334 Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
- 335 Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
- 336 Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153217>.
- 337 Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
- 338 de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
- 339 Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1009-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371333>.
- 340 Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468250>.
- 341 Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1955-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334254>.
- 342 Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.
- 343 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
- 344 Poulsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
- 345 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology

- sans frontieres meeting 2013. Eur Radiol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994193>.
- 346 Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. Radiology 2012;265:958-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091175>.
- 347 Shady W, Petre EN, Gonon M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes-a 10-year experience at a single center. Radiology 2015;142489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267832>.
- 348 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313>.
- 349 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1572-1578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>.
- 350 Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. Semin Oncol 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.
- 351 Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411382>.
- 352 Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The evolution of liver-directed treatments for hepatic colorectal metastases. Oncology (Williston Park) 2014;28:991-1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403632>.
- 353 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.
- 354 Kemeny NE, Gonon M. Hepatic arterial infusion after liver resection. N Engl J Med 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
- 355 Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.
- 356 Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916>.
- 357 Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. Cancer 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149602>.
- 358 Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.
- 359 Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. Cardiovasc Interv Radiol 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.
- 360 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.
- 361 Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. Cancer J 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.
- 362 van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie 2011;34:368-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734423>.
- 363 Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. AJR Am J Roentgenol 2011;197:W562-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940527>.
- 364 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373>.
- 365 Benson A, Mulcahy MF, Siskin G, et al. Safety, response and survival outcomes of Y90 radioembolization for liver metastases: Results from a 151 patient investigational device exemption multiinstitutional study [abstract]. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2011;22 (suppl):S3. Available at: [http://www.jvir.org/article/S1051-0443\(11\)00003-0/fulltext](http://www.jvir.org/article/S1051-0443(11)00003-0/fulltext).
- 366 Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 2010;103:324-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.
- 367 Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIRSpheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 2001;12:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.

- 368 Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.
- 369 Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1861-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906565>.
- 370 Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.
- 371 Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.
- 372 Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.
- 373 Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:27-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370352>.
- 374 Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277696>.
- 375 van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.
- 376 Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.
- 377 ACR-ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2011. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>. Accessed November 24, 2015.
- 378 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.
- 379 Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
- 380 Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support Oncol* 2008;6:9-13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.
- 381 Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-3694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.
- 382 Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013;49:3122-3130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777743>.
- 383 Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:134-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830033>.
- 384 Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323474>.
- 385 Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 {+/-} bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy (SIRT) {+/-} bev in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:3502. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/3502.
- 386 Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071510>.
- 387 Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318568>.

- 388 Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
- 389 Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961>.
- 390 Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535243>.
- 391 Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous adiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002;89:752-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027986>.
- 392 Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:755-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514841>.
- 393 Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Microwave coagulation for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122576>.
- 394 Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740609>.
- 395 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728679>.
- 396 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Electro-coagulation for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728692>.
- 397 Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.
- 398 Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e45493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029051>.
- 399 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.
- 400 de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.
- 401 Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070108>.
- 402 Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.
- 403 Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.
- 404 Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.
- 405 Bai H, Huangz X, Jing L, et al. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2015;62:373-377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916066>.
- 406 Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23:2619-2626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.
- 407 Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.
- 408 Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Am J Clin Oncol* 2013;36:157-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314003>.
- 409 Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1174-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631290>.
- 410 Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: longterm outcomes and complication factors.

- Gastrointest Endosc 2010;71:560-572. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.
- 411 Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:2765-2770. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.
- 412 Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010;28:63-68. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.
- 413 Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol 2007;14:128-133. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.
- 414 Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? Ann Surg 2013;257:1065-1071. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520>.
- 415 Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. Cancer 2010;116:5608-5618. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.
- 416 Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Cancer Med 2013;2:334-342. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210>.
- 417 Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. J Gastrointest Surg 2014;18:1024-1031. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577736>.
- 418 Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:4011-4019. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.
- 419 Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3737-3743. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.
- 420 Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2426-2432. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.
- 421 Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? Lancet Oncol 2012;13:e362-369. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.
- 422 El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2012;19:110-114. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.
- 423 Shaib WL, Martin LK, Choi M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: a pooled analysis from three tertiary care centers. Oncologist 2015;20:907-914. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070916>.
- 424 Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol 2012;30:2449-2456. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.
- 425 Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. Curr Treat Options Oncol 2013;14:365-373. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509>.
- 426 Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. Ann Surg 2011;254:125-130. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.
- 427 van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. Eur J Surg Oncol 2015. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175345>.
- 428 Esquivel J. Colorectal cancer with peritoneal metastases: a plea for cooperation between medical and surgical oncologists. Oncology (Williston Park) 2015;29:521-522. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178340>.
- 429 Loggie BW, Thomas P. Gastrointestinal cancers with peritoneal carcinomatosis: surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Oncology (Williston Park) 2015;29:515-521. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178339>.
- 430 McRee AJ, O'Neil BH. The role of HIPEC in gastrointestinal malignancies: controversies and conclusions. Oncology (Williston Park) 2015;29:523-524, C523. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178341>.
- 431 O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatments for peritoneal metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 2015;33:2122-2123. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897165>.

- 432 Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.
- 433 Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.
- 434 Pozzo C, Bassi M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
- 435 Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.
- 436 Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.
- 437 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
- 438 Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
- 439 Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.
- 440 Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.
- 441 Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.
- 442 Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.
- 443 Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
- 444 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.
- 445 Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.
- 446 Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.
- 447 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.
- 448 Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2009;497. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/10593-63>.
- 449 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELM study). *Ann Oncol* 2014;25:1018-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585720>.
- 450 Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931-1938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.
- 451 Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.
- 452 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in firstline treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.

- 453 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175435>.
- 454 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
- 455 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.
- 456 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
- 457 Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.
- 458 Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27:1849-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.
- 459 Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1197-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094113>.
- 460 Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4312-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897009>.
- 461 Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.
- 462 Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.
- 463 van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.
- 464 Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.
- 465 Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013;100:1414-1420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037559>.
- 466 Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
- 467 Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.
- 468 Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:14-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677801>.
- 469 Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053>.
- 470 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
- 471 Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>.
- 472 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
- 473 Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807987>.
- 474 de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053508>.
- 475 de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944126>.
- 476 Delaunoit T, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or

- oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer* 2004;101:2170-2176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470715>.
- 477 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>.
- 478 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921465>.
- 479 Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.
- 480 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.
- 481 Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:981-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030638>.
- 482 Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007;12:38-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227899>.
- 483 Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665611>.
- 484 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.
- 485 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824706>.
- 486 Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for firstline metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-3508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908660>.
- 487 Kabbabin FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867200>.
- 488 Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23:4553-4560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002847>.
- 489 Kohne C, Mineur L, Greil R, et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;414. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/1456-72>.
- 490 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658524>.
- 491 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970050>.
- 492 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.
- 493 Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443619>.
- 494 Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):LBA4011. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/LBA4011.
- 495 Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-2695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602073>.
- 496 Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4028. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4028.

- 497 Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030643>.
- 498 Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026800>.
- 499 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.
- 500 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
- 501 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689577>.
- 502 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
- 503 Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410113>.
- 504 Lentz F, Tran A, Rey E, et al. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:21-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727486>.
- 505 O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:992-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030640>.
- 506 Raymond E, Fairev S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609103>.
- 507 Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:632-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606256>.
- 508 Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.
- 509 Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169795>.
- 510 Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548840>.
- 511 Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, et al. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 2014;19:1156-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326159>.
- 512 Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903473>.
- 513 Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.
- 514 Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037>.
- 515 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
- 516 Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255311>.
- 517 Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843-1852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862517>.
- 518 Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic

- colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361971>.
- 519 Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Ann Oncol 2015;26:709-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605741>.
- 520 Fuchs CS, Marshall J, Barreco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. J Clin Oncol 2008;26:689-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235136>.
- 521 Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006;24:3347-3353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748>.
- 522 Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. Ann Oncol 2008;19:920-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065406>.
- 523 Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, et al. Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2010;103:1524-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978503>.
- 524 Garcia-Alfonso P, Chaves M, Munoz A, et al. Capecitabine and irinotecan with bevacizumab 2-weekly for metastatic colorectal cancer: the phase II AVAXIRI study. BMC Cancer 2015;15:327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925749>.
- 525 Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27 (15s; suppl.):4086. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/33403-65>.
- 526 Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogerias K, et al. XELIRIbevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. BMC Cancer 2012;12:271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748098>.
- 527 Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. Ann Oncol 2013;24:1580-1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463625>.
- 528 Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). J Clin Oncol 2012;30:3596-3603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965965>.
- 529 Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Cetuximab Plus Brivanib Alaninate Versus Cetuximab Plus Placebo in Patients With Metastatic, Chemotherapy-Refractory, Wild-Type K-RAS Colorectal Carcinoma: The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 Trial. J Clin Oncol 2013;31:2477-2484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690424>.
- 530 Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:1341-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358972>.
- 531 Johnsson A, Hagman H, Frodin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. Ann Oncol 2013;24:2335-2341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788755>.
- 532 Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:672-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>.
- 533 Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:563-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196673>.
- 534 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.
- 535 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. Lancet Oncol 2013;14:1208-1215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>.
- 536 Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. Cancer 2012;118:5614-5622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569841>.
- 537 Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal

- cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>.
- 538 Seymour M. Conceptual approaches to metastatic disease. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x77-80. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987997>.
- 539 Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057174>.
- 540 Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727- 5733. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786657>.
- 541 Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcepT. *Ann Oncol* 2014;25:1172-1178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608198>.
- 542 Gamelin L, Boisdror-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217938>.
- 543 Gamelin L, Boisdror-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188-1189; author reply 1189-1190. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309961>.
- 544 Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011;29:421-427. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189381>.
- 545 Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007;25:4028-4029. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664456>.
- 546 Knijn N, Tol J, Koopman M, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;47:369-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067912>.
- 547 Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:289-292. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394142>.
- 548 Wen F, Zhou Y, Wang W, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:171-178. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898039>.
- 549 Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:1791-1798. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542974>.
- 550 Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:997-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297951>.
- 551 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933>.
- 552 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
- 553 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405:Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2014;32:LBA3. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/LBA3.
- 554 Buchler T, Pavlik T, Melichar B, et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. *BMC Cancer* 2014;14:323.
- 555 Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673685>.
- 556 Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;128:682-690. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473862>.
- 557 Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 2012;3:831-838. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741002>.
- 558 Product Insert. ELOXATIN (oxaliplatin). Bridgewater, NJ: sanofiaventis U.S. LLC; 2011. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf. Accessed January 27, 2014.

- 559 Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85:328-335. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247559>.
- 560 Package Insert. XELODA® (capecitabine). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals; 2011. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020896s026lbl.pdf. Accessed January 27, 2014.
- 561 Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008;26:2118-2123. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445840>.
- 562 Schmoll H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1003-1009. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030642>.
- 563 Hofheinz RD, Heinemann V, von Weikersthal LF, et al. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1678-1683. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033005>.
- 564 Package Insert. Camptosar® (irinotecan hydrochloride injection). New York, NY: Pfizer, Inc.; 2012. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020571s042lbl.pdf. Accessed October 2, 2014.
- 565 Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDPglucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-1388. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007088>.
- 566 Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J* 2014;14:120-129. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529007>.
- 567 O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4534-4538. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008691>.
- 568 Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, et al. Dose-Finding and Pharmacokinetic Study to Optimize the Dosing of Irinotecan According to the UGT1A1 Genotype of Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2328-2334. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958824>.
- 569 The Invader® UGT1A1 Molecular Assay HOLOGICTM; 2011. Available at:http://www.invaderchemistry.com/invader_applications/invaderugt1a1.html. Accessed August 20, 2014.
- 570 UGT1A1 for Irinotecan Toxicity: Managing medication dosing and predicting response to treatment of cancer with irinotecan (Camptosar®, CPT-11). LabCorp Laboratory Corporation of America; 2010. Available at:https://www.labcorp.com/wps/portal!/ut/p/c0/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os_hQV5NgQ09LYwMDS38nAyMv8zAjC6cgI_cAA_2CbEdFABiUl5s!/?WCM_PORTLET=PC_7_UE4S1I9300F7202JNDVEFE2007_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/labcorp+content/LabCorp/Provider/Resources/Services/Pharmacogenetics. Accessed August 20, 2014.
- 571 Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009;77:113-119. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628950>.
- 572 Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570.
- 573 Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906-4911. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541>.
- 574 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 openlabel,randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813>.
- 575 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337750>.
- 576 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. *Lancet Oncol* 2015. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338525>.
- 577 Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-708. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538173>.
- 578 Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2013. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125085s28_5lbl.pdf. Accessed November 24, 2015.

- 579 Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506171>.
- 580 Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738537>.
- 581 Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:145-151. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763824>.
- 582 Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:323-332. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686090>.
- 583 Fourrier-Reglat A, Smith D, Rouyer M, et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2013. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24307007>.
- 584 Cao Y, Tan A, Gao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:677-685. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184059>.
- 585 Hu W, Xu W, Liao X, He H. Bevacizumab in combination with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Minerva Chir* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013763>.
- 586 Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18:1004-1012. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881988>.
- 587 Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:58. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504361>.
- 588 Lv C, Wu S, Zheng D, et al. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28:501-509. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768086>.
- 589 Qu CY, Zheng Y, Zhou M, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5072-5080. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25945023>.
- 590 Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:1152-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942597>.
- 591 Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:1434-1445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785152>.
- 592 Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414244>.
- 593 Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, et al. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:608-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253466>.
- 594 Hartmann H, Muller J, Marschner N. Is there a difference in demography and clinical characteristics in patients treated with and without bevacizumab? *J Clin Oncol* 2012;30:3317-3318; author reply 3318. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649139>.
- 595 Hurwitz HI, Lyman GH. Registries and randomized trials in assessing the effects of bevacizumab in colorectal cancer: is there a common theme? *J Clin Oncol* 2012;30:580-581. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253468>.
- 596 de Gramont A, Cutsem EV, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4):362. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/4_suppl/362?sid=0428ab46-122b-408a-9483-34bbabe0636d.
- 597 Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285426>.
- 598 Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous Thromboembolic Events With Chemotherapy Plus Bevacizumab: A Pooled Analysis of Patients in Randomized Phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-1764. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422411>.
- 599 Dai F, Shu L, Bian Y, et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013;33:779-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979925>.

- 600 Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.
- 601 Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024865>.
- 602 Safety: Avastin (bevacizumab). FDA; 2013. Available at:<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>. Accessed January 27, 2014.
- 603 Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.
- 604 Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-9106. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
- 605 Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 2011;29:83-88. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098326>.
- 606 Miles DW. Reply to P. Potemski. *J Clin Oncol* 2011;29:e386. Available at:<http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e386.full>.
- 607 Potemski P. Is the Postprogression Survival Time Really Not Shortened in the Bevacizumab-Containing Arms of Phase III Clinical Trials? *J Clin Oncol* 2011;29:e384-385. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422432>.
- 608 Package Insert. Cetuximab (Erbitux®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s26_2lbl.pdf. Accessed October 7, 2015.
- 609 Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125147s20_0lbl.pdf. Accessed October 17, 2015.
- 610 Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:156-166. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088456>.
- 611 Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:13-21. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.
- 612 Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol* 2007;18:963-964. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488734>.
- 613 Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:529-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553202>.
- 614 Resch G, Schaberl-Moser R, Kier P, et al. Infusion reactions to the chimeric EGFR inhibitor cetuximab--change to the fully human anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab is safe. *Ann Oncol* 2011;22:486-487. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239398>.
- 615 Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):4134. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/4134.
- 616 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
- 617 Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.
- 618 Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol* 2013;8:173-181. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321777>.
- 619 Stintzing S, Kapau C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013;132:236-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644776>.
- 620 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbekevoort D, et al. Intrapatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- 621 Burtness B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:5-5. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470276>.
- 622 Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized

- clinical trials. Ann Oncol 2012;23:1672-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241897>.
- 623 Zhang D, Ye J, Xu T, Xiong B. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: a metaanalysis. J Chemother 2013;25:170-175. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783142>.
- 624 Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER- 2 and COX-2 levels in colorectal cancer. Histopathology 2008;53:698- 706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102009>.
- 625 McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. Eur J Cancer 2002;38:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441262>.
- 626 Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. Ann Oncol 2005;16:102-108. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598946>.
- 627 Yen LC, Uen YH, Wu DC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. Ann Surg 2010;251:254-260. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010090>.
- 628 Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2205-2213. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
- 629 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
- 630 Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. J Clin Oncol 2008;26:1582-1584. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
- 631 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol 2008;19:508-515. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
- 632 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359:1757-1765. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.
- 633 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. J Clin Oncol 2007;25:3230-3237. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.
- 634 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl):4001. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001.
- 635 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-1034. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024839>.
- 636 Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.
- 637 Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:4217-4219. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.
- 638 Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. Clin Cancer Res 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.
- 639 Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer 2011;104:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364579>.
- 640 Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. Adv Anat Pathol 2010;17:23-32. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.
- 641 Monzon FA, Ogin S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.
- 642 Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med 2011;154:37-49. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200037>.
- 643 Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). Clin Cancer Res 2014;20:3033-3043. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687927>.
- 644 De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal

- cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.
- 645 Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D Tumor Mutations With Outcome in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Chemotherapy With or Without Cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.
- 646 Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013;31:759-765. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>.
- 647 Schirripa M, Loupakis F, Lonardi S, et al. Phase II study of single- agent cetuximab in KRAS G13D mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285>.
- 648 Segelov E. The AGITG ICECREAM study: the irinotecan cetuximab evaluation and cetuximab response evaluation amongst patients with a G13D mutation- analysis of outcomes in patients with refractory metastatic colorectal cancer harbouring the KRAS G13D mutation [abstract]. ESMO European Cancer Congress 2015:32LBA. Available at: <http://www.europeancancercongress.org/Scientific-Programme/Searchable-Programme#anchorScpr>.
- 649 Price TJ, Bruhn MA, Lee CK, et al. Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742472>.
- 650 Heinemann V, von Weikersthal LF, 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. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 651 Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.
- 652 Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.
- 653 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
- 654 Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.
- 655 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.
- 656 Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.
- 657 Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.
- 658 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.
- 659 Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.
- 660 Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.
- 661 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.
- 662 Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2011;29:3523. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523.
- 663 Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.
- 664 Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.

- 665 Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594804>.
- 666 Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675-2682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.
- 667 Safaei Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e47054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056577>.
- 668 Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-6069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.
- 669 Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-1768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.
- 670 Xu Q, Xu AT, Zhu MM, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: A metaanalysis. *J Dig Dis* 2013;14:409-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615046>.
- 671 Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:e711-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112392>.
- 672 Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.
- 673 Lang I, Kohne CH, Folprecht G, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated firstline with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer* 2013;49:439-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116683>.
- 674 Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:692-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605843>.
- 675 Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000810>.
- 676 Sobrero AF, Peeters M, Price TJ, et al. Final results from study 181: Randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (pmab) for the treatment of second-line metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:387. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/4_suppl/387.
- 677 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Biomarkers predictive for outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line FOLFOX4 plus or minus cetuximab: Updated data from the OPUS study [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;428. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/1910-72>.
- 678 Taieb J, Maughan T, Bokemeyer C, et al. Cetuximab combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of COIN and OPUS study data [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3574. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3574.
- 679 Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>.
- 680 Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>.
- 681 Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):3510^ Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/84543-102>.
- 682 Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: first-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3718-3726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261259>.
- 683 O'Neil BH, Venook AP. Trying to understand differing results of FIRE-3 and 80405: does the first treatment matter more than others? *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324365>.
- 684 Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240-2247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687833>.

- 685 Wolpin BM, Bass AJ. Managing Advanced Colorectal Cancer: Have We Reached the PEAK With Current Therapies? *J Clin Oncol* 2014;32:2200-2202. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934780>.
- 686 Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2078-2083. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169794>.
- 687 Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-1412. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807986>.
- 688 Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol* 2009;27:2848-2854. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380443>.
- 689 Segelov E, Chan D, Shapiro J, et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer* 2014;111:1122-1131. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072258>.
- 690 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:107-116. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356622>.
- 691 Peeters M, Oliner K, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341920>.
- 692 Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:7. Available at:
- 693 Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.
- 694 Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739896>.
- 695 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168366>.
- 696 Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24:2342-2349. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852309>.
- 697 Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III "BEBYP" trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:3615. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/3615.
- 698 Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:238-246. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658457>.
- 699 Grothey A, Flick ED, Cohn AL, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:726-734. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830357>.
- 700 Goldstein DA, El-Rayes BF. Considering Efficacy and Cost, Where Does Ramucirumab Fit in the Management of Metastatic Colorectal Cancer? *Oncologist* 2015;20:981-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265225>.
- 701 Package Insert. ZALTRAP® (ziv-aflibercept). Bridgewater, NJ: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC; 2013. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125418s02_0lbl.pdf. Accessed November 24, 2015.
- 702 Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50:320-331. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140268>.
- 703 Package Insert. CYRAMZA (ramucirumab) injection. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2015. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125477s01_1lbl.pdf. Accessed September 25, 2015.
- 704 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855>.
- 705 Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, oral. Wayne, N.J.: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2013. Available at:

- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203085s001lbl.pdf. Accessed November 24, 2015.
- 706 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. *Lancet Oncol* 2015;16:619-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981818>.
- 707 Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs* 2013;31:1078-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700287>.
- 708 Cutsem EV, Ciardiello F, Seitz J-F, et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer [abstract]. *Ann Oncol* 2015;26:LBA-05. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_4/iv118.2.full.
- 709 Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS- 102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370544>.
- 710 Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951287>.
- 711 Package Insert. LONSURF (trifluridine and tipiracil) tablets. Japan: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207981s000lbl.pdf. Accessed October 2, 2015.
- 712 Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1151-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878352>.
- 713 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322-5330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>.
- 714 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658127>.
- 715 Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125514s003lbl.pdf. Accessed September 17, 2015.
- 716 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>.
- 717 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
- 718 Hecht JR, Cohn A, Dakhlil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:72-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982297>.
- 719 Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825641>.
- 720 Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202102>.
- 721 Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.
- 722 Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.
- 723 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastas K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652674>.
- 724 Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg* 2013;216:707-716; discussion 716-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970>.
- 725 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
- 726 Slesser AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2013;22:36-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399>.
- 727 Worni M, Mantyh CR, Akushevich I, et al. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. *J Gastrointest Surg* 2012;16:2074-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972010>.

- 728 Kelly ME, Spolverato G, Le GN, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* 2015;111:341-351. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363294>.
- 729 Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1809-1819. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979139>.
- 730 Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010;210:934-941. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510802>.
- 731 de Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011;13:745-752. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929676>.
- 732 De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:263-270. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325126>.
- 733 Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385-391. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907>.
- 734 Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16:101-108. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509899>.
- 735 Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008;25:430-435. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212115>.
- 736 Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33 Suppl 2:S76-83. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006267>.
- 737 Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. *Acta Chir Belg* 2009;109:317-320. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943586>.
- 738 Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3507. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3507.
- 739 Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, et al. Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:807-812. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922146>.
- 740 Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-938. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.
- 741 Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.
- 742 Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2015;262:112-120. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373464>.
- 743 McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.
- 744 Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.
- 745 Ahmed S, Shahid RK, Leis A, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2013;20:e420-441. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155639>.
- 746 Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:920-930. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>.
- 747 Clancy C, Burke JP, Barry M, et al. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. *Ann Surg Oncol* 2014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849523>.

- 748 Faron M, Pignon JP, 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. *Eur J Cancer* 2015;51:166-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465185>.
- 749 Yang TX, Billah B, Morris DL, Chua TC. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy. *Colorectal Dis* 2013;15:e407-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895669>.
- 750 Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-6242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917862>.
- 751 Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
- 752 Pelosi E, Deandrea D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
- 753 Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.
- 754 Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.
- 755 Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.
- 756 Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 2015;33:22-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385741>.
- 757 Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). *Rev Recent Clin Trials* 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.
- 758 Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650411>.
- 759 Sharma MR, Gray E, Goldberg RM, et al. Resampling the N9741 trial to compare tumor dynamic versus conventional end points in randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 2015;33:36-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349295>.
- 760 Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between </=5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2013;108:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582>.
- 761 Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.
- 762 Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.
- 763 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of riskadapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
- 764 Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.
- 765 Figueiredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529575>.
- 766 Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.
- 767 Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:644-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411419>.
- 768 Renahan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
- 769 Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical

- therapy trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3671-3676. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564531>.
- 770Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.
- 771Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.
- 772Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1188-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184850>.
- 773Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.
- 774Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.
- 775Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.
- 776Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1518-1527. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776200>.
- 777Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
- 778Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31:4465-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220554>.
- 779Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. Cancer Care Ontario; 2012. Available at:<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124839>. Accessed January 9, 2014.
- 780Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2761-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572686>.
- 781Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013;154:256-265. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889953>.
- 782Litvka A, Cersek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925201>.
- 783Lu YY, Chen JH, Chien CR, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1039-1047. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407908>.
- 784Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.
- 785El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.
- 786Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.
- 787Downing A, Morris EJ, Richards M, et al. Health-related quality of life after colorectal cancer in England: a patient-reported outcomes study of individuals 12 to 36 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2015;33:616-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559806>.
- 788Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.
- 789McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
- 790Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer: patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.
- 791Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.
- 792Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011;29:3263-3269. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.
- 793Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors:

- Results From the Population-Based PROFILES Registry. *J Clin Oncol* 2013;31:2699-2707. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775951>.
- 794 Wright P, Downing A, Morris EJ, et al. Identifying social distress: a cross-sectional survey of social outcomes 12 to 36 months after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282636>.
- 795 Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893; quiz 894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
- 796 Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-43. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.
- 797 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.
- 798 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
- 799 Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol* 2013;31:876-885. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341510>.
- 800 Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouser ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:1939-1948. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793>.
- 801 Arem H, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol* 2015;33:180-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488967>.
- 802 Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A metaanalysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013;133:1905-1913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314>.
- 803 Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293-1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644304>.
- 804 Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.
- 805 Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013;119:1528-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23310947>.
- 806 Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:42-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093>.
- 807 Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.
- 808 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1702-1711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358>.
- 809 Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9:e99816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937507>.
- 810 Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281; quiz 313-254. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
- 811 Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2313-2321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690410>.
- 812 Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Committee on Cancer Survivorship; Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at:<http://www.nap.edu/catalog/11468.html>.



NCCN 指南 2016 年第 2 版

直肠癌

专家组成员

*Al B. Benson, III, MD/ 主席 †

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

*Alan P. Venook MD 副主席 †‡

UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Tanios Bekaii-Saab, MD †

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center- James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Emily Chan, MD, PhD †

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Yi-Jen Chen, MD, PhD §

City of Hope Comprehensive Cancer Center

Harry S. Cooper, MD ≠

Fox Chase Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †

Fox Chase Cancer Center

Peter C. Enzinger, MD †

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Moon J. Fenton, MD, PhD †

St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Charles S. Fuchs, MD, MPH †

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Jean L. Grem, MD †

Fred&Pamela Buffett Cancer Center

Axel Grothey, MD †

Mayo Clinic Cancer Center

Howard S. Hochster, MD

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Steven Hunt, MD ¶

Siteman Cancer Center at BarnesJewish Hospital
Washington University School of Medicine

Ahmed Kamel, MD φ

University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Natalie Kirilcuk, MD ¶

Stanford Cancer Institute

Smitha Krishnamurthi, MD † ¶

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Lucille A. Leong, MD †

City of Hope Comprehensive Cancer Center

Edward Lin, MD †

Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Wells A. Messersmith, MD †

University of Colorado Cancer Center

Mary F. Mulcahy, MD ‡

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

James D. Murphy, MD, MS §

UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Nurkin, MD, MS ¶

Roswell Park Cancer Institute

David P. Ryan, MD †

Massachusetts General Hospital Cancer Center

*Leonard Saltz, MD †‡¶

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Sunil Sharma, MD †

Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

David Shibata, MD ¶

H. Lee Moffitt Cancer Center and ResearchInstitute

John M. Skibber, MD ¶

The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Constantinos T. Sofocleous, MD, PhD φ

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Elena M. Stoffel, MD △

University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Eden Stotsky-Himelfarb, RN ¥

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins

Christopher G. Willett, MD §

Duke Cancer Institute

NCCN

Deborah Freedman-Cass, PhD

Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN

†肿瘤内科

φ诊断介入放射科

§放疗/肿瘤放射科

△胃肠科

¶外科/肿瘤外科

¥患者教育

≠病理科

*编写委员会成员

‡血液科/血液肿瘤科

NCCN 直肠癌癌专家组成员

NCCN证据模块定义 (EB-1)

指南更新概要

临床表现和主要治疗：

- 带蒂息肉(腺瘤)伴癌浸润 (REC-1)
- 广基息肉(腺瘤)伴癌浸润 (REC-1)
- 适合切除的直肠癌 (REC-2)
 - cT1-2 , N0 : 主要治疗及辅助治疗 (REC-3)
 - T3 , N0或任何T , N1-2 : 主要治疗及辅助治疗 (REC-4)
 - T4和/或局部无法切除或医学上不可耐受手术 : 主要治疗及辅助治疗 (REC-4)
 - 多学科综合治疗存在医学禁忌 (REC-5)
 - 任何T、N , M1 : 转移瘤可切除治疗 (REC-6)
- 任何T、N , M1 : 转移瘤不可切除或医学上不可耐受手术治疗 (REC-7)
- 随访 (REC-8)
- 复发和检查 (REC-9)
- CEA持续升高 (REC-9)

病理评估的原则 (REC-A)

手术治疗的原则 (REC-B)

辅助治疗的原则 (REC-C)

放射治疗的原则 (REC-D)

进展期或转移性直肠癌化学治疗的原则 (REC-E)

随诊的原则 (REC-F)

分期(ST-1)

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

NCCN成员机构的临床试验可查询

http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN对共识的分类： 除非特别指出，NCCN对所有建

[†]肿瘤内科

φ 诊断介入放射科

[§]放疗/肿瘤放射科

¤ 胃肠科

[¶]外科/肿瘤外科

¥ 患者教育

[#]病理科

*编写委员会成员

[‡]血滤科/血滤肿瘤科

NCCN 证据模块分类和定义

5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性**S=方案/药物的安全性****Q=证据的治疗****C=证据的一致性****A=方案/药物的可负担性****证据模块评分举例**

5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

E=4

S=4

Q=3

C=4

A=3

E：方案/药物的有效性

5	高度有效：通常能带来长期的生存优势，或有治愈的潜在可能
4	十分有效：有时能带来长期的生存优势，或有治愈的潜在可能
3	中度有效：对生存的影响为轻度、没影响或不清楚，但是通常能带来疾病控制
2	轻微有效：对生存的影响为轻度、没影响或不清楚，有时能带来疾病控制
1	姑息性：仅能带来症状的获益

S：方案/药物的安全性

5	通常无明显毒性：不常见或微小的副反应。不影响日常活动 (ADLs)
4	偶尔有毒性：极少出现重要的毒性，或仅有轻度毒性。对 ADLs 影响很小。
3	轻度毒性：中等度的毒性，通常会影响 ADLs
2	中度毒性：经常发生有意义的毒性，但威胁生命/致死性的毒性罕见。总是影响 ADLs
1	高度毒性：总是发生重度的有意义的毒性，或威胁生命/致死性毒性常见

Q：证据的质量

5	质量高：多个设计良好的随机研究和/或 meta 分析
4	质量好：几个设计良好的随机研究
3	质量中等：低质量的随机研究，或设计良好的非随机研究
2	低质量：仅有病例报道或临床经验
1	质量差：很少或没有证据

C：证据的一致性

5	高度一致：多个研究，结果相似
4	主要一致：多个研究，结果有一些变异性
3	可能一致：少数研究或病例数很少；低质量的研究，不管是否随机
2	不一致：高质量的研究之间。结果出现方向性显著差异
1	仅轶闻性证据：来源于人体的、基于轶闻性经验的证据

A：方案/药物的可支付性**(包括药物费用、支持治疗、输注、毒性监测、毒性处理)**

5	非常廉价
4	廉价
3	一般昂贵
2	昂贵
1	非常昂贵

NCCN 直肠癌指南 2016 年第 2 版与 2016 年第 1 版相比，主要变化包括：

MS-1

- 讨论部分进行了更新

NCCN 直肠癌指南 2016 年第 1 版与 2015 年第 3 版相比，主要变化包括：

REC-1

- 脚注 “b” 添加：“对于黑色素瘤的组织学，参见 NCCN 黑色素瘤指南”
(同样用于 REC-2)

REC-2

- 辅助检查第 4 点：删除“硬质”二字。

REC-3

- T1,Nx 伴有高危因素或者 T2,Nx：“经腹切除”后添加“化疗/放疗”的治疗选择。化疗/放疗选择：

卡培他滨/放疗或 5-FU 输注/放疗（两种方案均为首选）或者 5-FU 推注/亚叶酸钙/放疗。

- 脚注：“n”添加：“不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/亚叶酸/放疗。”(同样用于 REC4 , REC5 , REC6 , REC7 , 和 REC9)

REC-4

- 新辅助治疗：放化疗方案中使用的“放疗”改为“长程放疗”。
- 新辅助治疗：短程放疗选择新增条件“不推荐 T4 肿瘤患者”。
- 脚注 “o” 新增：“短程放疗疗效的评价应基于 MDT 的讨论，包括讨论肿瘤降期的需要和远期毒性的可能。”

REC-6

- 治疗选择中的“分期或同期切除转移灶和直肠病灶”修改为“分期或同期切除（首选）和/或局部治疗转移病灶、切除直肠病灶。”

- 脚注 “v” 修改为：“检测肿瘤 RAS (KRAS/NRAS) 、 BRAF 基因状态，检测 MMR 或 MSI 状态（如既往未做）。见病理评估的原则(REC-A 6-5) ——KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测和 MSI 或 MMR 检测。”（也可用于 REC7 和 REC 9 ）。

- 增加脚注 “z”：“手术切除优先于局部损毁治疗（如影像介导的消融或 SBRT ）。然而，对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。”

REC-8

- 随访第三点修改为：“2 年内每 3-6 个月查胸、腹、盆腔 CT，然后每 6-12 个月一次，共 5 年”

- 新经肛门局部切除患者随访推荐。

➤ 术后前 2 年每 3-6 个月直肠镜检查（使用内镜超声或 MRI），后每 6 个月检查一次至术后第 5 年（仅适用于经肛门局部切除患者）。

REC-10

- 治疗选择中的“切除”修改为“切除（首选）和/或局部治疗。”

REC-11

- 脚注 “jj” 修改为：“基于毒性反应和费用的考虑，抗血管生成抑制剂中优先推荐使用贝伐珠单抗”

UPDATES

REC-A 6-2

- 病理分期 : AJCC 肿瘤分期手册第七版和 CAP 指南推荐的肿瘤反应分级系统改良自 Ryan R 等的报道. *Histopathology* 2005;47:141-146。
- 最后一点新增 : “其他分级系统见参考文献”

REC-A 6-5

- KRAS, NRAS, 和 BRAF 突变检测 , 第一点修改为 : “所有转移性结直肠癌患者均应对肿瘤组织进行 RAS (KRAS 和 NRAS) 和 BRAF 突变的基因型检测。病人携带任何已知 KRAS 突变 (外显子 2 或非外显子 2) 或者 NRAS 突变均不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗。越来越多的证据表明帕尼单抗或西妥昔单抗对 BRAF V600E 突变患者很可能无效 , 无论单药使用或与细胞毒化疗药联合”。
- KRAS, NRAS 和 BRAF 突变检测 , 第 2 点删除 : “具有 V600E BRAF 突变的患者 , 似乎预后更差。尚缺乏足够的数据 , 依据患者的 V600E BRAF 突变状态来指导抗 EGFR 单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。现时有限的资料提示 , 患者存在 V600E 突变时 , 一线治疗进展后使用抗 EGFR 单抗治疗是无效的。”
- 微卫星不稳定 (MSI) 部分修改为 : “...或错配修复基因 (MMR) 检测”
 - 第 1 点修改为 年龄小于等于 70 岁 或大于 70 岁的结直肠癌但符合 Bethesda 指引标准的患者 , 都应进行 Lynch 综合征筛查 (IHC/MSI) 。参考 NCCN 结直肠癌筛查指南
 - 第 2 点新增 : “MLH1 缺失时 , BRAF V600E 突变将排除 Lynch 综合征的诊断”
 - 第 3 点新增 : “所有 II 期病人都应进行 MMR 或 MSI 检测 , 因为 II 期 MSI-H 病人可能有较好的预后 , 且无法从 5-FU 辅助化疗中获益。
 - 第 4 点新增 : “对于转移性肠癌均应进行 MMR 或 MSI 检测。
 - 脚注 “*” 新增 : IHC 检测 MMR 或 PCR 检测 MSI 是使用不同方法来检测同一个生物学效应。

REC-A 6-6

- 新增第引文 59。

REC-B 3-1

- 删除以下内容 : “优先推荐腹腔镜手术用于临床试验中。”
- 新增以下内容 : 一些研究表明 , 与开腹手术相比腹腔镜手术有相似的短期和长期效果 , 然而也有研究表明腹腔镜手术可能导致更高的环周切缘阳性率和 TME 不彻底。鉴于此 , 基于以下原则才可以考虑微创手术 :
 - 手术医生应有微创 TME 手术经验
 - 不推荐用于局部晚期、环周切缘阳性或可疑阳性患者。对于这类肿瘤 , 推荐开腹手术。
 - 不推荐用于肿瘤引起急性肠梗阻或肠穿孔病人。
 - 当需要全腹腔探查时。

REC-B 3-3

- 新增引文 2-5.

REC-C 2-1

- 脚注 “*” 新增 : 奥沙利铂可 > 2 小时给药 , 或可以 $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$ 速度输注。亚叶酸应与奥沙利铂同时输注。 Cercek A, Park V , Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$. *J Clin Oncol* 33, 2015(suppl; abstr e14665). ” (同样用于 REC-E 9-6)
- 脚注 “†” 新增 : 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注 / 亚叶酸 / 放疗。

REC-D

- 第 4 点修改为 : “调强放射治疗 (IMRT) 仅用于临床试验中或特定临床情况 , 例如之前接受过放疗后复发或有特殊解剖情况的患者”

UPDATES

- 第 6 点新增：“直肠超声或盆腔 MRI 分期为 T3 的直肠癌患者可考虑短期放射治疗（25Gy 分 5 次），完成后 1-2 周内手术。
- 引文新增：Ngan SY, Bumeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol 2012;30:3827-3833.”

REC-E 9-1

- 新增 Trifluridine+tipiracil 方案作为接受以奥沙利铂和伊立替康为基础化疗后进展的后续治疗方案。（同样用于 REC-E 9-2 和 REC-E 9-3）

REC-E 9-5

- 脚注 11 修改为：“目前无数据表明 FOLFIRI-阿泊西普或 FOLFIRI-雷莫芦单抗对 FOLFIRI-贝伐珠单抗治疗后进展患者有效，亦无数据证实无

效。阿泊西普和雷莫芦单抗联合 FOLFIRI 时，对未使用过 FOLFIRI 的患者有效。”

- 脚注 12 修改为：基于毒性反应和/或费用的考虑，推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。

REC-E 9-8

- 以下治疗方案新增：“trifluridine+tipiracil 35 mg/m²（增至最大剂量 80 mg 每剂（基于 trifluridine 含量）po bid，d1-5 和 d8-12。每 28 天重复一次。

- 脚注 “§” 修改为：“常规下瑞戈非尼初始低剂量（80-120mg）使用，逐渐加量，直至最大可耐受剂量”

REC-E 9-9

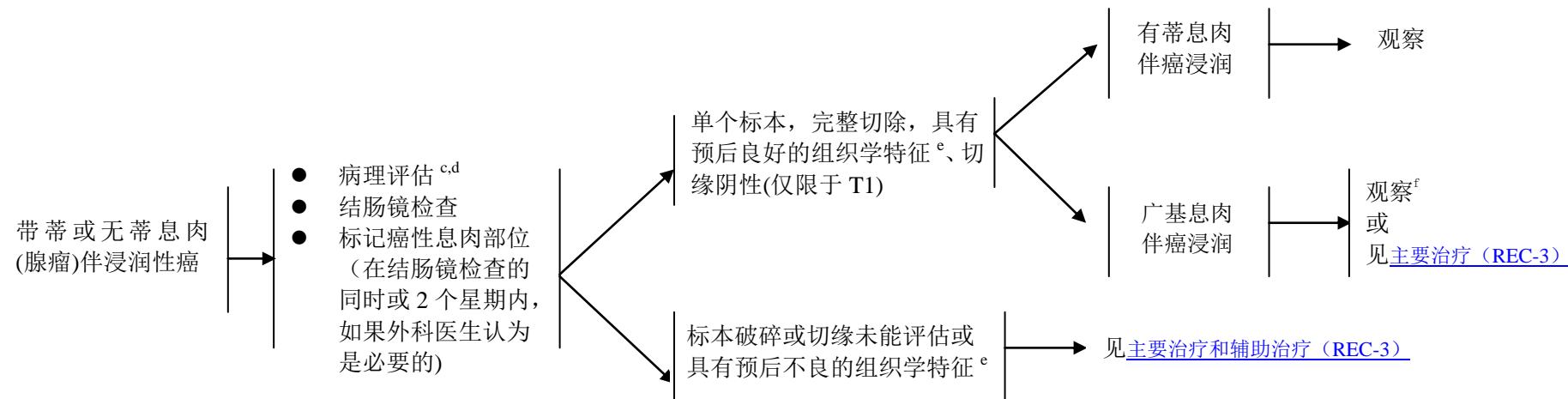
- 参考文献新增：“Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECOURSE). N Engl J Med 2015; 372:1909-19

UPDATES

临床表现^{a,b}

诊断检查

结果



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

b 对于黑色素瘤的组织学，参考 [NCCN 黑色素瘤指南](#)。

c 确定存在浸润癌（pT1）。pTis 在生物学上不具备转移潜能。

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

e 见病理评估的原则 (REC-A) ——内镜下切除的恶性息肉。

f 可以考虑观察，但是相对于带蒂的恶性息肉来说，患者及家属必须了解这可能会带来较差的后果(肿瘤残留，肿瘤复发，死亡，血道转移，但不是淋巴道转移)。见病理评估的原则 (REC-A) -内镜下切除恶性息肉。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-1

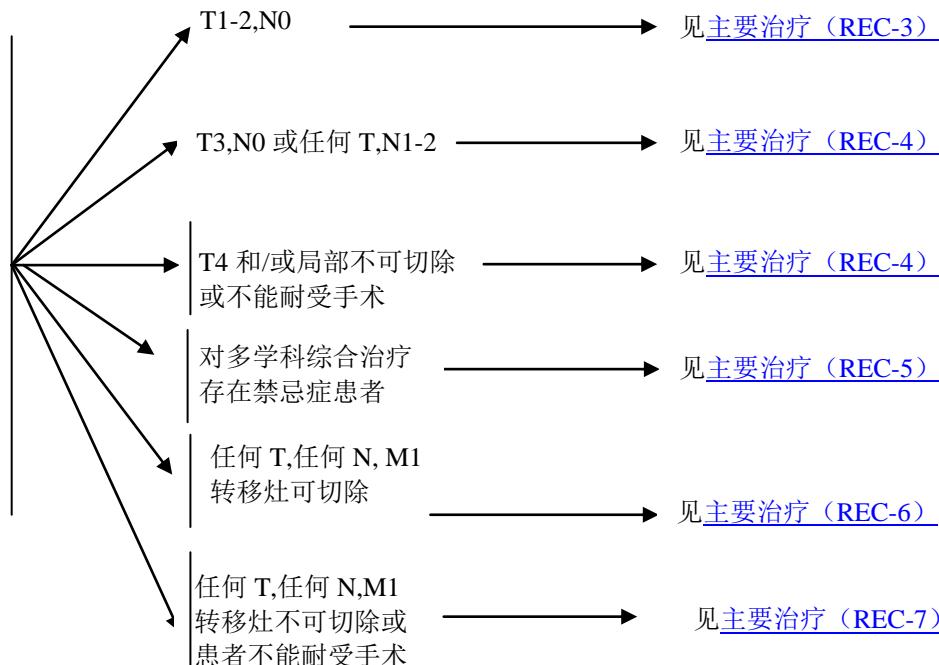
临床表现^{a,b}

适宜切除的直肠癌

诊断检查

- 活检
- 病理评估
- 结肠镜检查
- 直肠镜检查
- 胸部、腹部、盆腔 CT^g
- CEA
- 直肠内超声或直肠内 MRI 或盆腔 MRI
- 如有需要，术前请造口治疗师行造口定位和宣教
- PET-CT 检查不作常规推荐^h

临床分期



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

^b 对于黑色素瘤的组织学，参考 [NCCN 黑色素瘤指南](#)

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

^h PET-CT 不能取代增强 CT，PET-CT 仅用于那些增强 CT 无法明确病灶性质或有严格禁忌症无法行增强对比检查的病例

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

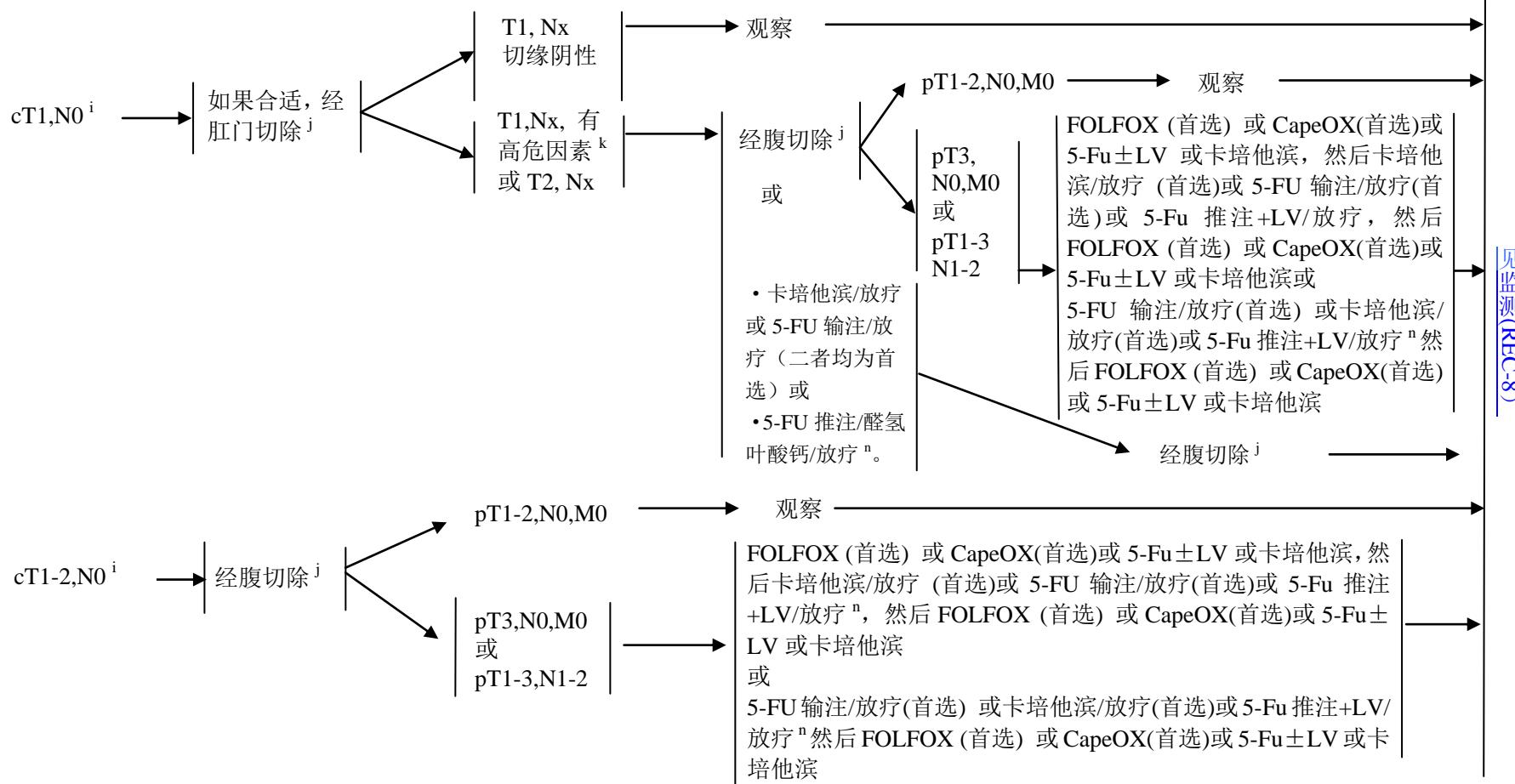
REC-2

临床分期

主要治疗

辅助治疗^{l,m}

(推荐 6 个月的围手术期治疗)



见监测(REC-8)

ⁱ T1-2,N0 应根据直肠内超声或 MRI 来确定。^j 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)^k 高危因素包括：切缘阳性，淋巴管/血管侵犯，组织学低分化或侵犯 sm3。^l 见[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)^m 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)ⁿ 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注者可选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-3

5					
4					
3					
2					
1	E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

新辅助/辅助治疗的证据模块

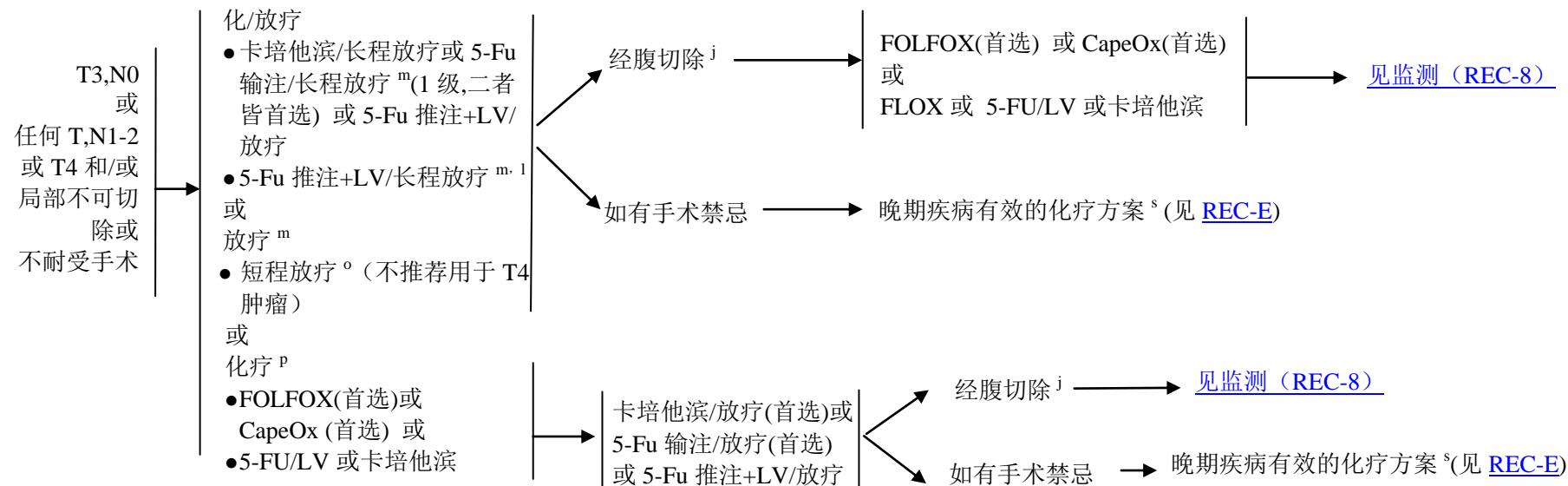
	T1Nx 高危或 T2Nx 的新辅助治疗	辅助治疗
5-FU/LV	N/A	
卡培他滨	N/A	
CapeOX	N/A	
FOLFOX	N/A	
持续输注 5-FU/RT		

	T1Nx 高危或 T2Nx 的新辅助治疗	辅助治疗
卡培他滨 /RT		
推注 5-FU /RT		

临床分期

新辅助治疗^m

主要治疗

辅助治疗^{l,m,q}(推荐 6 个月的围手术期治疗)^r^j 见外科治疗的原则 (REC-B)^l 见辅助治疗的原则 (REC-C)^m 见放射治疗的原则 (REC-D)ⁿ 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。^o 短程放疗疗效的评价应基于 MDT 的讨论, 包括讨论肿瘤降期的需要和远期毒性的可能。^p Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al: Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant

chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol 2010;28:859-865.

Cersek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:513-519.

^q 所有接受术前辅助治疗的患者, 无论术后病理结果如何, 都应接受术后辅助治疗。^r 围手术期化疗的时长, 包括化疗和放疗, 不应超过 6 个月^s 此种情况下不推荐使用 FOLFOXIRI。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-4

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

>T3 或 N+或医学上不可耐受手术患者治疗的证据模块 (REC-4)

	新辅助
卡培他滨 /CRT	
持续输注 5-FU/CRT	
推注 5-FU /CRT	
短程 RT (5×5)	
FOLFOX	

	新辅助
CapeOX	
5-FU/LV	
卡培他滨	

	新辅助化疗后的 主要治疗
卡培他滨 /RT	
持续输注 5-FU/RT	
推注 5-FU/RT	

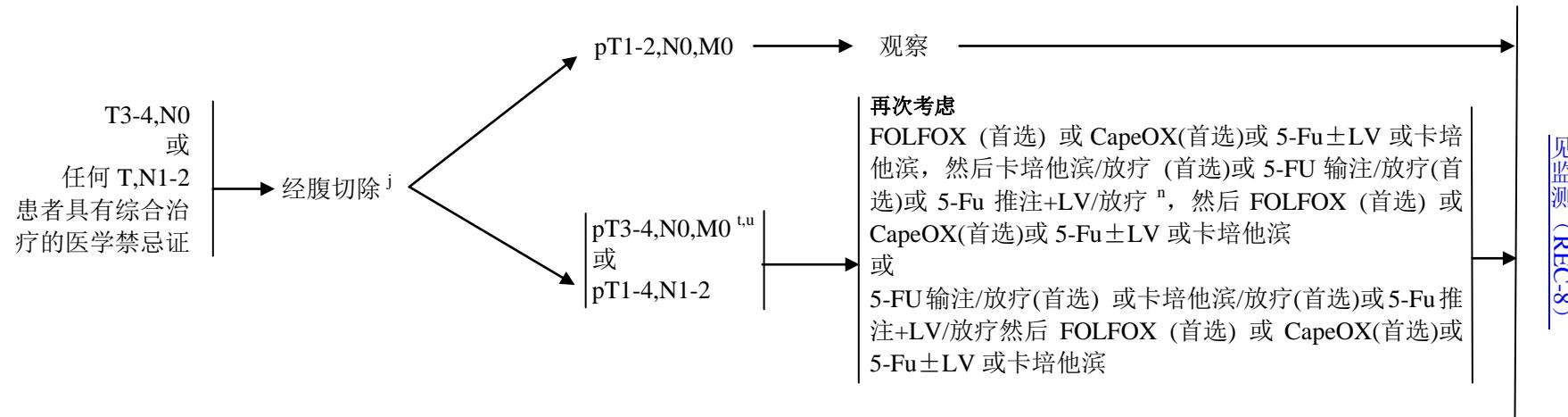
	辅助治疗
FOLFOX	
CapeOX	
FLOX	
5-FU/LV	
卡培他滨	

REC-4A

临床分期

新辅助治疗^m

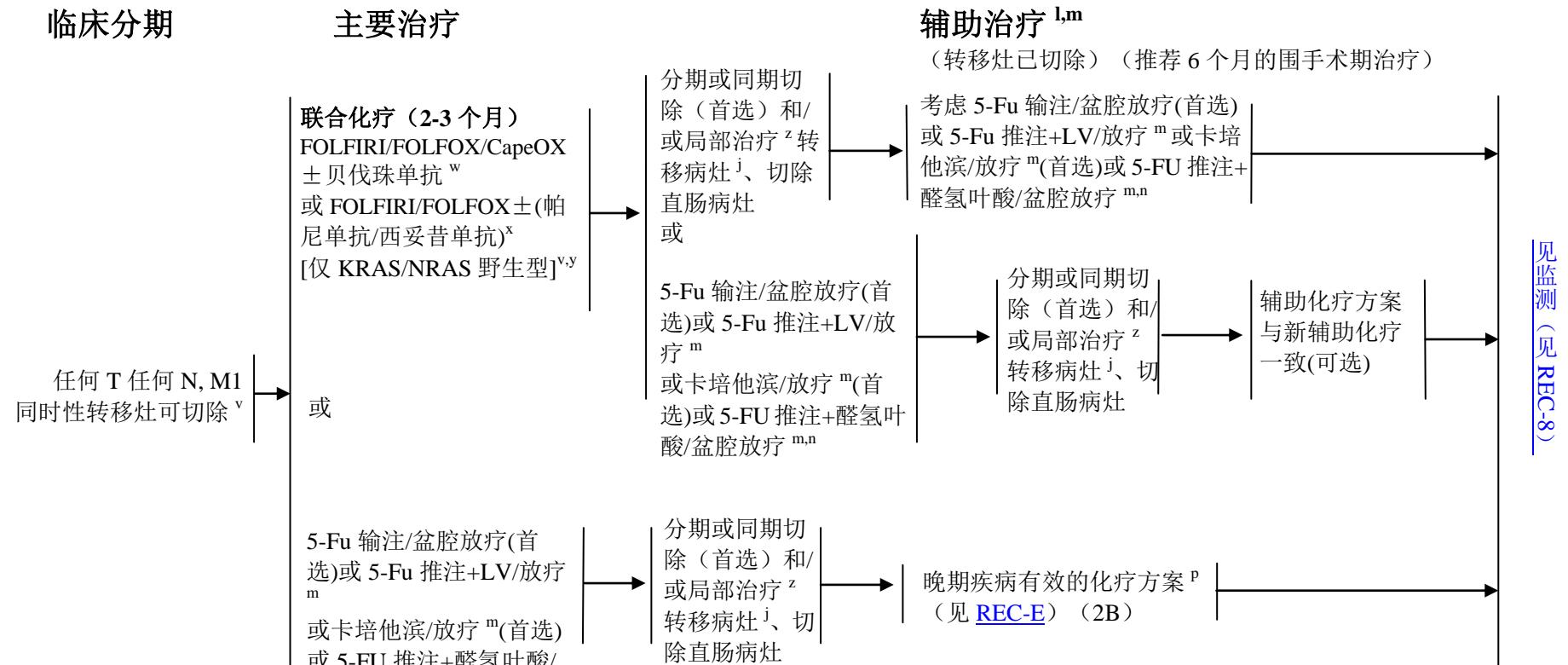
主要治疗

辅助治疗^{l,m,q}(推荐 6 个月的围手术期治疗)^r^j 见外科治疗的原则 (REC-B)^l 见辅助治疗的原则 (REC-C)^m 见放射治疗的原则 (REC-D)ⁿ 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。^q 所有接受术前辅助治疗的患者, 无论术后病理结果如何, 都应接受术后辅助治疗^r 围手术期化疗的时长, 包括化疗和放疗, 不应超过 6 个月^t 除氟尿嘧啶外的药物 (如奥沙利铂) 不推荐与放疗同时进行^u 对于 T3, N0 且切缘干净, 具有良好预后指标的患者, 放疗的额外获益不
大。可以考虑单纯化疗。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-5

^j 见外科治疗的原则 (REC-B)^l 见辅助治疗的原则 (REC-C)^m 见放射治疗的原则 (REC-D)ⁿ 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。^s 此种情况下不推荐使用 FOLFOXIRI。^v 检测肿瘤 RAS (KRAS/NRAS)、BRAF 基因状态, 检测 MMR 或 MSI 状态 (如既往未做)。详见病理评估的原则 (REC-A 6-5) —— KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测和 MSI 或 MMR 检测。^w 术前或术后联合应用 5-Fu 类和贝伐珠单抗的安全性仍未得到充分评价。最后一次应用贝伐珠单抗之后至少 6 周后方可行择期手术。尤其是在 65 岁以上患者中, 中风和其他动脉血管意外的风险增加。使用贝伐珠单抗可能影响伤口愈合。^x 对于肝转移潜在可切除的患者使用 FOLFOX+西妥昔单抗治疗, 目前数据有争议
^y 越来越多的证据表明帕尼单抗或西妥昔单抗对 BRAF V600E 突变患者很可能无效, 无论单药使用或与细胞毒化治疗联合。^z 手术切除优先于局部损毁治疗 (如影像介导的消融或 SBRT)。然而, 对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-6

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

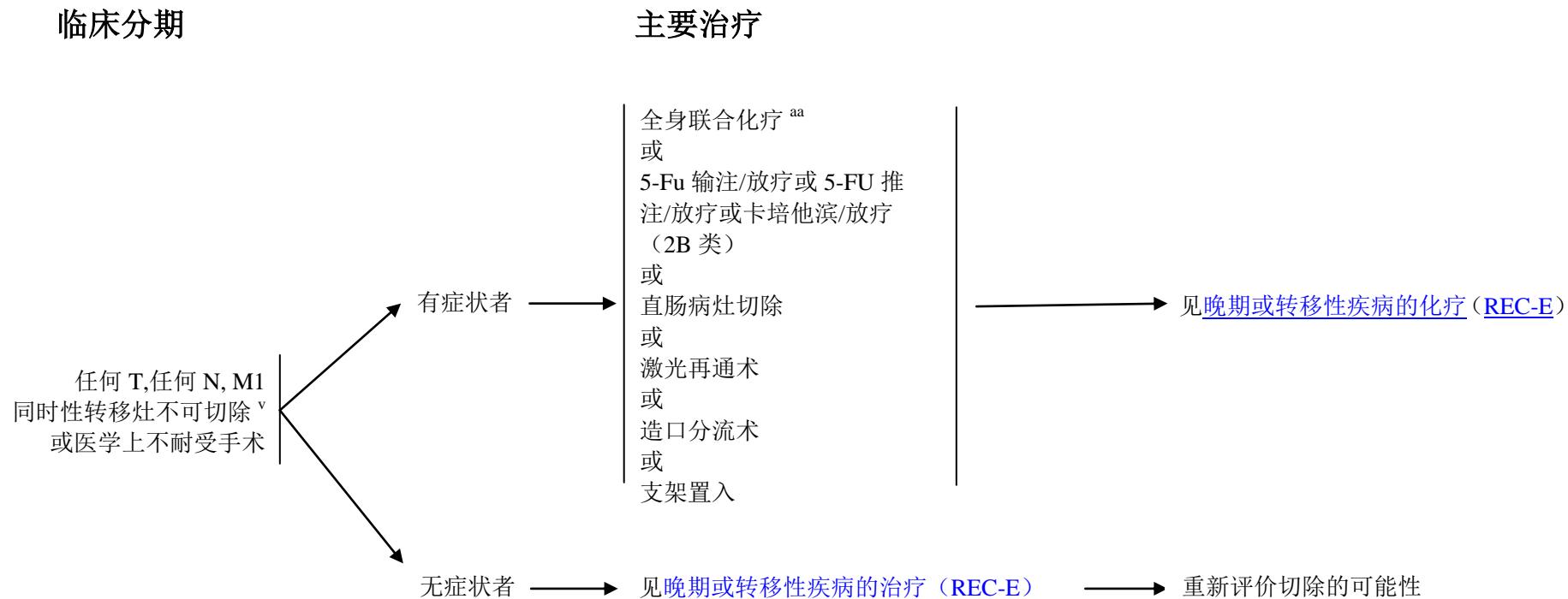
同时性可切除转移瘤新辅助/辅助化疗的证据模块 (REC-6)

	新辅助/ 两次切除之间	辅助
CapeOX		
CapeOX +贝伐单抗		N/A
FOLFIRI		N/A
FOLFIRI +贝伐单抗		N/A
FOLFIRI +西妥昔单抗		N/A

	新辅助	辅助
FOLFIRI +帕尼单抗		N/A
FOLFOX		
FOLFOX +贝伐单抗		N/A
FOLFOX +西妥昔单抗		N/A
FOLFOX +帕尼单抗		N/A

	新辅助	辅助
持续输注 5-FU/RT		
卡培他滨 /RT		
推注 5-FU/RT		

REC-6A



m 见放射治疗的原则 (REC-D)

n 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。

v 检测肿瘤 RAS (KRAS/NRAS)、BRAF 基因状态, 检测 MMR 或 MSI 状态 (如既往未做)。详见病理评估的原则 (REC-A 6-5) ——KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测和 MSI 或 MMR 检测。

aa 见晚期和转移性疾病的治疗 (REC-E)。

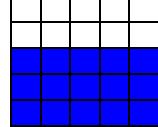
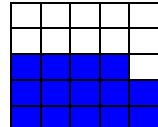
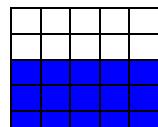
注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-7

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

同时性不可切除或不能耐受手术而且伴有症状者的主要治疗证据模块 (REC-7)

	同时性/不可切除/有症状
持续输注 5-FU/RT	
卡培他滨/RT	
推注 5-FU/RT	

REC-7A

监测 ^{bb}

- 病史和体检：2年内每3-6个月一次，然后每6个月一次，共5年
- 对于T2及以上肿瘤，2年内每3-6个月检查CEA^{cc}，然后每6个月一次，共5年
- 2年内每3-6个月查胸、腹、盆腔CT^g，然后每6-12个月一次，共5年^{dd}
- 术后1年内行肠镜检查，如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查，术后3-6个月检查
 - 如果有异常，1年内复查
 - 如果未发现晚期肿瘤^{ee}，则3年内复查，以后每5年一次^{ff}
- 术后2年内每3-6个月一次直肠镜检查（使用内镜超声或MRI），后每6个月一次，共5年（仅适用于经肛门局部切除患者）
- PET-CT检查不作常规推荐
- 见随诊的原则 (REC-F)

CEA持续升高
或有复发的证据

见诊断检查和治疗 (REC-9)

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

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

^{cc} 如果患者伴有潜在可切除的孤立转移灶。

^{dd} CT检查对复发转移高危患者有价值（如血管、淋巴管浸润或肿瘤分化差）。

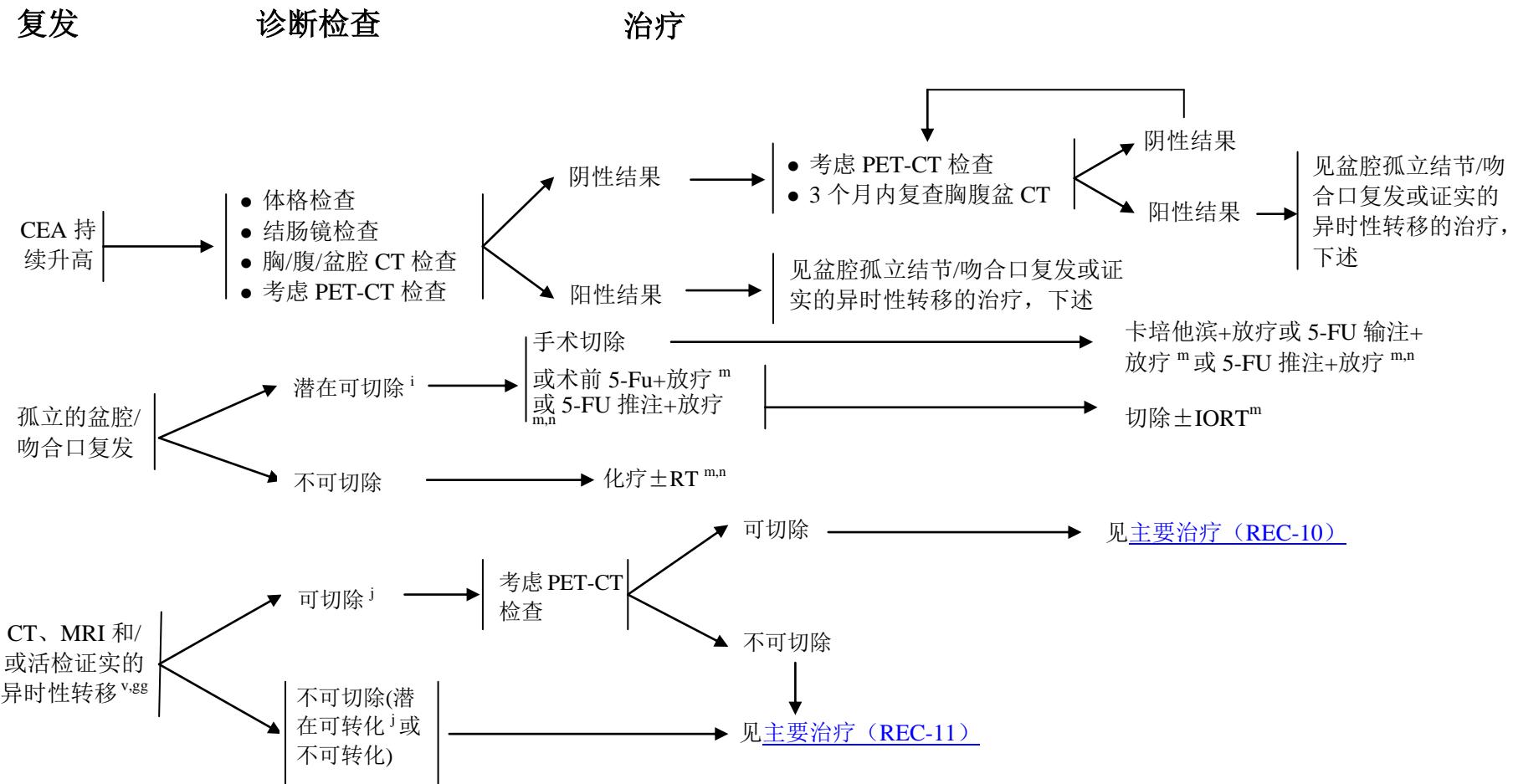
^{ee} 绒毛状腺瘤，直径大于1cm，或有高级别不典型增生。

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

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

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

REC-8



注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

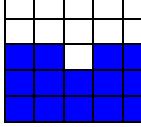
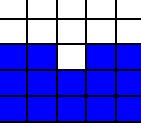
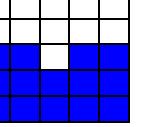
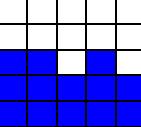
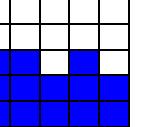
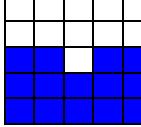
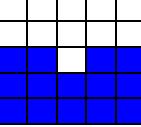
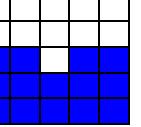
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-9

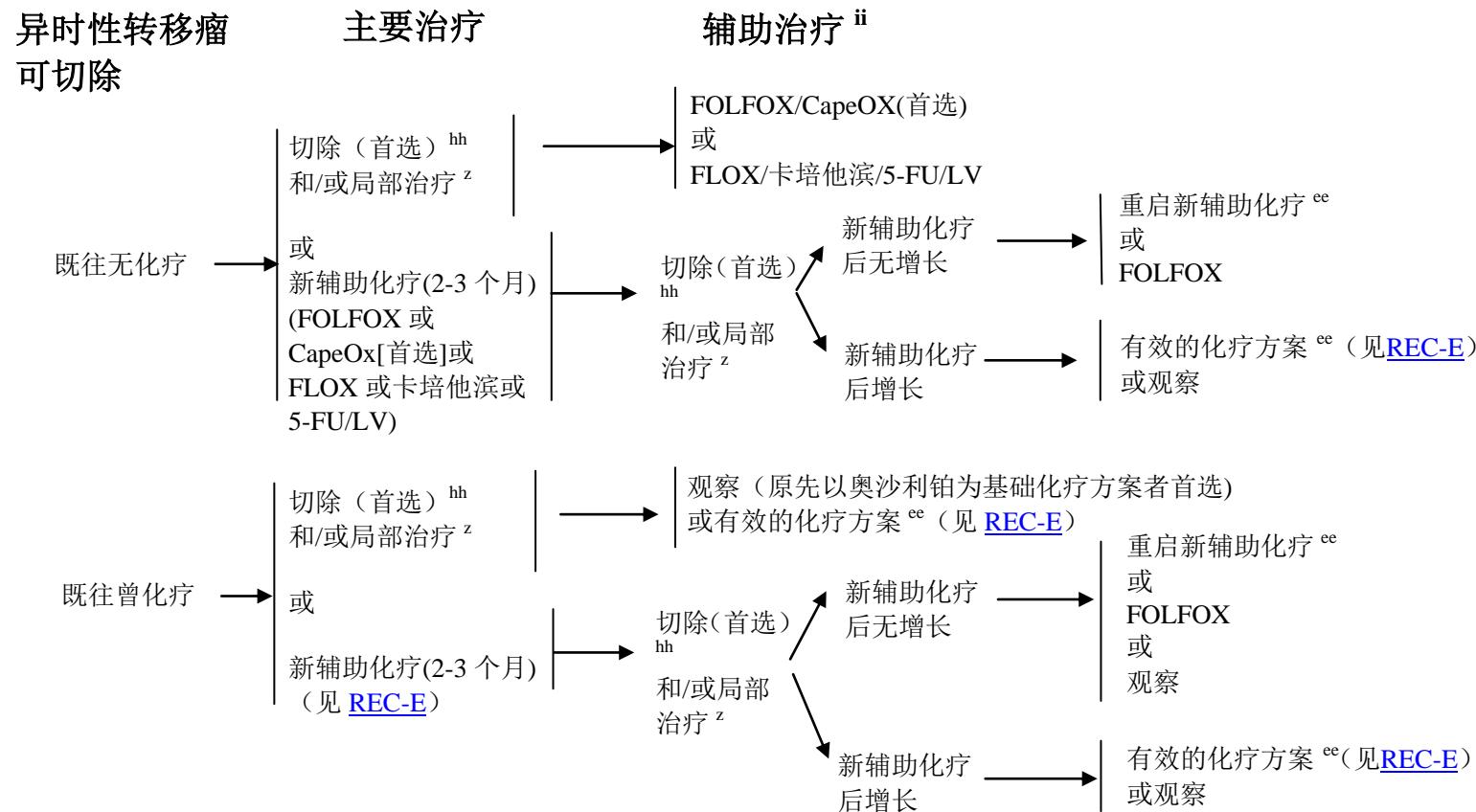
E	S	Q	C	A
5				
4				
3				
2				
1				

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

孤立性盆腔复发的新辅助/辅助治疗证据模块 (REC-9)

	新辅助	辅助	不可切除
持续输注 5-FU/RT			
卡培他滨/RT	N/A		
推注 5-FU/RT			

REC-9A



^z 手术切除优先于局部损毁治疗（如影像介导的消融或 SBRT）。然而，对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。

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

ⁱⁱ 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-10

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

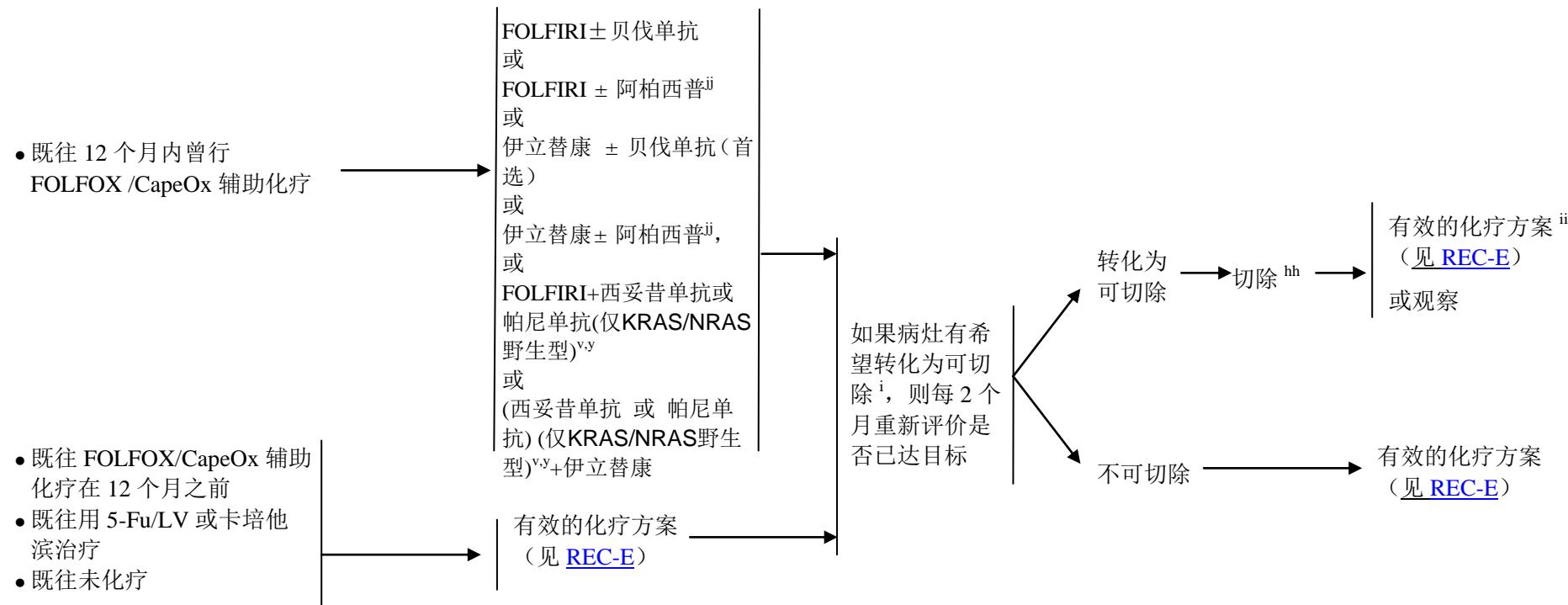
E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

可切除异时性转移瘤的新辅助/辅助化疗证据模块 (REC-10)

	新辅助	辅助
5-FU/LV		
卡培他滨		
CapeOX		
FLOX		
FOLFOX		

REC-10A

**异时性转移
不可切除**



j 见外科治疗的原则 (REC-B)。

v 检测肿瘤 RAS (KRAS/NRAS)、BRAF 基因状态, 检测 MMR 或 MSI 状态 (如既往未做)。详见病理评估的原则 (REC-A 6-5) —KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测和 MMR 检测。

y 越来越多的证据表明帕尼单抗或西妥昔单抗对 BRAF V600E 突变患者很可能无效, 无论单药使用或与细胞毒化疗药联合。

hh 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±全身体 5-Fu/LV (2B) 化疗。

ii 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

jj 基于毒性反应和费用的考虑, 推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-11

病理评估的原则 (6-1)

内镜下切除的恶性息肉:

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

经肛切除:

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

直肠癌手术切除的适应证:

- 组织学证实的原发于直肠的恶性肿瘤。

见[病理分期第 2 页 \(REC-A 6-2\)](#)

见[淋巴结评估 \(REC-A 6-4\)](#)

见[KRAS 和 BRAF 突变检测 \(REC-A 6-5\)](#)

参考文献见 REC-A 6-6

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-1

病理评估的原则 (6-2)

病理分期:

- 病理报告中应该包括:

- 肿瘤分化程度
- 肿瘤浸润深度 (T) (T 分期是根据有活力的肿瘤细胞来决定的, 经过新辅助治疗的标本内无细胞的黏液湖不认为是肿瘤残留)
- 检出淋巴结个数和阳性淋巴结数 (N) (经过新辅助治疗的标本内无细胞的黏液湖不认为是肿瘤残留)
- 近端、远端和环周切缘的情况¹¹⁻¹²
- 环周切缘 (CRM) 阳性的定义是肿瘤距切缘小于 1mm¹³⁻¹⁴ (见[分期 ST-1](#))
- 环周切缘¹³⁻¹⁷
- 新辅助治疗的疗效^{15,16,18,19}
- 淋巴管/血管浸润^{15,16,20}
- 神经周围浸润²¹⁻²³
- 淋巴结外肿瘤种植结节²⁴⁻²⁵

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

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

- 存在治疗反应;
- 未发现确切的治疗反应;

AJCC 肿瘤分期手册第七版和 CAP 指南推荐的评估肿瘤治疗反应分级系统改良自 Ryan R, 等的报道. *Histopathology* 2005;47:141-146。

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

根据 CAP 的要求, 对肿瘤的治疗反应分级为可选。然而, NCCN 直肠癌指南专家组推荐进行治疗反应分级。[其他分级系统见参考文献](#)。^{15,16,18,19}

见[病理分期第 3 页 \(REC-A 6-3\)](#)

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

见[淋巴结评估 \(REC-A 6-4\)](#)

见[KRAS/NRAS 和 BRAF 突变检测 \(REC-A 6-5\)](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-2

病理评估的原则 (6-3)

病理分期 (续)

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

见恶性息肉、适合切除的直肠癌和病理分期第 1 页 (REC-A 6-1)

见病理分期第 2 页 (REC-A 6-2)

见淋巴结评估 (REC-A 6-4)

见KRAS/NRAS 和 BRAF 突变检测 (REC-A 6-5)

参考文献见 REC-A 6-6

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-3

病理评估的原则（6-4）

淋巴结评估：

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

前哨淋巴结和通过免疫组化 (IHC) 检出的微转移：

- 前哨淋巴结检出后可以进行更详细的组织学和/或免疫组化检查以明确是否存在转移癌。有文献报道对其进行多切片 HE 染色和/或 IHC 染色检查 CK 阳性的细胞。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。若把孤立的肿瘤细胞定义为微转移，则易与真正的微转移（肿瘤细胞团 $\geq 0.2 \text{ mm} \sim \leq 2 \text{ mm}$ ）相混淆。用 IHC 检出这些孤立肿瘤细胞的意义还是有争论的。有些研究认为这就是微转移，而指南建议把这类细胞归为 ITC³⁷⁻³⁹。尽管第七版 AJCC 癌症分期手册⁴⁰将小于 0.2mm 的肿瘤细胞簇视为游离的肿瘤细胞 (ITC)，为 pN0 而非转移性癌，但有学者对此提出挑战；一些学者认为大小不该影响转移性癌的诊断，他们认为那些具有生长证据（例如腺体样分化、淋巴窦扩张或者间质反应）的肿瘤灶，不论大小如何，皆应诊断为淋巴结转移^{41,42}。
- 有些研究指出，在 HE 染色诊断的 II 期 (N0) 结肠癌中，若 IHC 发现淋巴结中有 CK 阳性的细胞则预后较差。但也有其他研究观察不到此差异。在这些研究中，ITC 被归入微转移中⁴³⁻⁴⁷。
- 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^{37-39,43-47}。

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

见 [病理分期第 2 页 \(REC-A 6-2\)](#)

见 [KRAS/NRAS 和 BRAF 突变检测 \(REC-A 6-5\)](#)

参考文献见 REC-A 6-6

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-4

病理评估的原则（6-5）

KRAS、NRAS，和 BRAF 突变检测

- 所有转移性结直肠癌患者均应对肿瘤组织进行 RAS（KRAS 和 NRAS）和 BRAF 突变的基因型检测。病人携带任何已知 KRAS 突变（外显子 2 或非外显子 2）或者 NRAS 突变均不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗⁴⁸⁻⁵⁰。越来越多的数据表明 BRAF V600E 突变患者对帕尼单抗或西妥昔单抗治疗似乎无效，无论单药使用或与细胞毒化疔药联合^{51,53}。
- KRAS, NRAS, 和 BRAF 突变的检测应在经临床检验修正法规（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。具体方法不限（基因测序、杂交等均可）。
- 检验所用的标本可用福尔马林固定、石蜡包埋。所取组织可以是原发结直肠癌组织和/或转移灶。有文献报道两种标本的 KRAS, NRAS, 和 BRAF 突变情况相似。⁵⁴

直肠系膜的评价（TME）

对位于直肠远端 2/3 的中低位直肠癌，病理医生应评价 TME 手术的质量（直肠系膜的完整性）。⁵⁵⁻⁵⁷

MSI 或 MMR 检测

- 年龄小于等于 70 岁，或大于 70 岁的结直肠癌但符合 Bethesda 指引标准的患者，都应进行 Lynch 综合征筛查（IHC/MSI）。参考 [NCCN 结直肠癌筛查指南](#)
- VRAF V600E 突变将影响 MLH1 缺失病人诊断为 Lynch 综合征
- II 期病人都应进行 MMR 或 MSI 检测，因为 II 期 MSI-H 病人可能有较好的预后，且无法从 5-FU 辅助化疗中获益。
- 对于转移性肠癌均应进行 MMR 或 MSI 检测。

* MMR 的 IHC 检测或 MSI 的 PCR 检测是衡量相同生物学效应的不同检测方法。

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

见 [病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见 [淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-5

病理评估的原则 (6-6)

参考文献

- ¹ Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- ² Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- ³ Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- ⁴ Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- ⁵ Morson BC, Whitley 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;32: 915-916
- ⁸ Hager T, Gall FP, and Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151
- ⁹ Willett CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
- ¹⁰ Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, and Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:2001-2006.
- ¹¹ Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- ¹² Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- ¹³ Nagtegaal ID, Merjenica M, Kramenborg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictive locoregional occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- ¹⁴ Wib A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89: 327-334
- ¹⁵ Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- ¹⁶ Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition. Springer NY, 2010.
- ¹⁷ Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
- ¹⁸ Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
- ¹⁹ Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857.
- ²⁰ Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084.
- ²¹ Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- ²² Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- ²³ Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:503-507.
- ²⁴ Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- ²⁵ Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*
- ²⁶ Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for PN0. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- ²⁷ Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- ²⁸ Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanda MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- ²⁹ Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- ³⁰ Procard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- ³¹ Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10: 213-218.
- ³² Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- ³³ Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-162.
- ³⁴ Scott KWM, and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- ³⁵ Wichmann MW, Mollar C, Meyer G, et al. Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
- ³⁶ Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:426-431.
- ³⁷ Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and non-sentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:673-679.
- ³⁸ Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:322-330.
- ³⁹ Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-1763.
- ⁴⁰ AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- ⁴¹ Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- ⁴² Hermanek P, Huller RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668-2673
- ⁴³ Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232-4241.
- ⁴⁴ Yasuda K, Adachi Y, Shiraihi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304.
- ⁴⁵ Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002; 8: 759-767.
- ⁴⁶ Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-49.
- ⁴⁷ Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolonic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
- ⁴⁸ Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
- ⁴⁹ Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 1626-1634.
- ⁵⁰ Douillard JY1, Oliner KS, Siena S. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
- ⁵¹ Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- ⁵² Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705-5712.
- ⁵³ Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl;abstr 3506).
- ⁵⁴ Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- ⁵⁵ Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 60:849-855, 2007.
- ⁵⁶ 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 in colorectal carcinoma. *Human Pathol* 38:537-545, 2007.
- ⁵⁷ Nagtegaal ID, Vandevelde CJA, Derworp EV, et al. Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20: 1729-1734.
- ⁵⁸ Moreira LI, Balaguer F, Lindor NT, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer.
- ⁵⁹ Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

外科治疗的原则 (3-1)

经肛门切除¹:

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

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

- 治疗原则
 - 主刀医生应在初始治疗前亲自行硬质乙状结肠直肠镜检查
 - 切除原发肿瘤, 保证足够切缘
 - 采用 TME 手术清扫肿瘤的淋巴引流区域
 - 尽可能保留器官结构的完整性
 - 五周半足量的新辅助放化疗后, 应在 5~12 周内进行手术
 - 全直肠系膜切除
 - 减少环周切缘的阳性率。
 - 切除肿瘤下缘以下 4-5cm 的直肠系膜才算足够。下段直肠癌 (距离肛缘小于 5cm) 切除肿瘤远端肠管 1-2cm 是可以接受的, 但需术中冰冻病理检查证实切缘阴性。
 - 游离全部直肠可保证远切缘阴性并切除足够直肠系膜。
 - 一些研究表明, 与开腹手术相比腹腔镜手术有相似的短期和长期效果^{2,3}, 然而也有研究表明腹腔镜手术可能导致更高的环周切缘阳性率和 TME 不彻底^{4,5}。鉴于此, 基于以下原则才可以考虑微创手术:
 - ◆ 手术医生应有微创 TME 手术经验
 - ◆ 不推荐用于局部晚期、环周切缘阳性或可疑阳性患者。对于这类肿瘤, 推荐开腹手术。
 - ◆ 不推荐用于肿瘤引起急性肠梗阻或肠穿孔病人。
 - ◆ 当需要全腹腔探查时。
 - 淋巴结清扫^{6,7}
 - 尽可能把清扫范围外的可疑转移淋巴结切除或活检。
 - 如果无临床可疑转移的淋巴结, 不推荐扩大的淋巴结清扫术

[转移瘤可切除的标准见 \(REC-B 3-2\)](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-B
3-1

外科治疗的原则 (3-2)

转移瘤可切除和局部治疗的标准

肝转移

- 肝切除是结直肠癌可切除肝转移瘤的一种治疗方法⁸。
- 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^{9,10}。
- 原发灶必须能根治性切除 (R0)。无肝外不可切除病灶^{11,13}。不推荐减瘤手术方案 (R1/R2 切除)。
- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据两者切除的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同可同期切除或分期切除。
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不能切除时, 可考虑术前门静脉栓塞或分期肝切除等方法。
- 消融技术可单独应用或与切除相结合⁸。所有已知病灶须均能切除或用消融处理。
- 有些机构对化疗耐药或难治性的大范围肝脏转移又无明显肝外转移的部分患者采用经肝动脉导向的栓塞治疗。(3 级)
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗, 而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。(3 级)
- 某些患者可以考虑多次切除⁷。

肺转移

- 完整切除须考虑肿瘤范围和解剖部位, 肺切除后必须能维持足够功能¹⁵⁻¹⁸。
- 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¹⁹⁻²²。
- 某些患者可考虑多次切除²³。
- 当肿瘤不可切除但可用消融技术完全处理时可考虑消融。
- 同时性可切除肺转移患者可选择同期切除或分次切除。
- 部分经过严格挑选的患者或者在临床试验的情况下可以考虑适型外照射放疗, 而不应该不加区别地用于那些潜在可切除的患者。(3 级)

转化为可切除病灶的评估

- 转移灶不可切除而行术前化疗的患者化疗 2 个月后及以后每 2 个月应予重新评估。²⁴⁻²⁷
- 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²⁸。有可能转化的患者术前化疗应选用高反应率的方案。²⁹

[脚注见 REC-B 3-3](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-B
3-2

外科治疗的原则-参考文献 (3-3)

- ¹ Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-82.
- ² Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Eng L Med* 2015;372:1324-1332.
- ³ Jeong S-Y, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy9COREAN trial : survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:767-774.
- ⁴ Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes. The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355.
- ⁵ Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, et al. EFFECT OF LAPAROSCOPIC-ASSISTED RESECTION VS OPEN RESECTION ON PATHOLOGICAL OUTCOMES IN RECTAL CANCER. The ALacaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:1356-1363.
- ⁶ Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JB, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer:a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1785-1796
- ⁷ Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive(stage III) rectal cancer:an analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1778-1784.
- ⁸ 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.
- ⁹ Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. *Surgery* 1988; 103: 278-288.
- ¹⁰ Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278-284.
- ¹¹ Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- ¹⁵ McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolo PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-785; discussion 785-786.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yukti T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-1072.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 2001;44:217-221.
- ²¹ Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:274-278.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Benoit 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.
- ²⁹ Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1284- 92

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

辅助治疗原则 (2-1)

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

术后辅助化疗:

- mFOLFOX₆¹⁻³
奥沙利铂 85mg/m² 静脉注射 2 小时以上 d1, LV* 400mg/m² 静脉注射 2 小时以上 d1, 5-Fu 400mg/m² 静脉推注 d1, 5-Fu 1200mg/m²/d 持续静脉灌注 2 天 (46-48 小时内总量 2400mg/m²) †, 每 2 周重复. 围手术期总疗程 6 个月
- 简化的双周 5-FU 输注/LV 方案 (sLV5FU2)⁴
LV* 400 mg/m² 静脉滴注 2 小时, 第 1 天, 随后 5-FU 400 mg/m² 静脉推注, 然后 1200 mg/m²/d × 2 天持续静脉输注 (总量 2400 mg/m², 输注 46~48 小时) †, 每 2 周重复,
- 卡培他滨⁵
1250mg/m² 每天 2 次 d1-14, 每 3 周重复, 围手术期总疗程共 6 个月。
- CapeOx^{6,7}
奥沙利铂 130 mg/m², 第 1 天. 卡培他滨 1000 mg/m², 每日 2 次, 持续 14 天; 每 3 周重复, 共 24 周
- 5-FU 500mg/m² 静注 2 小时/每周 × 6 周+醛氢叶酸 500mg/m² 静注/每周 × 6 周。每 8 周重复一次直至达到 6 个月⁸。

同期放化疗给药方案:

- 放疗+5-Fu 持续输注⁹: 每天 225mg/m², 放疗期间每天 24 小时每周 5 天或 7 天维持
- 放疗+卡培他滨^{11,12}: 放疗 5 周, 期间卡培他滨 825mg/m², 每天 2 次, 每周 5 天。
- 放疗+5-Fu/LV^{10‡}: 放疗第 1、5 周给予 5-Fu 400mg/m²/d + LV 20mg/m²/d 静脉推注, d1-4 共 4 天。

*奥沙利铂可>2 小时给药, 或可以 1 mg/m²/min 速度输注。醛氢叶酸应与奥沙利铂同时输注。

Cercek A, Park V, Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. J Clin Oncol 33, 2015(suppl; abstr e14665).

**左旋 LV 200 mg/m² 等效于 LV 400 mg/m²。

† NCCN 推荐化疗医嘱应限制在 24 小时之内 (即, 采用 1200 mg/m²/d 的表述, 而不是 2400 mg/m², 输注 46 小时), 以最大程度地减少医疗失误。

‡不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。

[参考文献见 REC-C 2-2](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C
2-1

辅助治疗的原则（2-2）

参考文献

1. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
2. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2002 Aug 12;87(4):393-9.
3. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2000 Nov;11(11):1477-83.
4. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
5. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-2704.
6. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.
7. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>
8. Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrare L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-1426.
9. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
10. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol.* 2002;20:1744-1750.
11. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):3503. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3503?sid=671faff0=9-2de9-4f22-9b93-e6520eafcd08..
12. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):3504. Available at: http://abstract.asco.org/AbstView_102_77485.html

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C
2-2

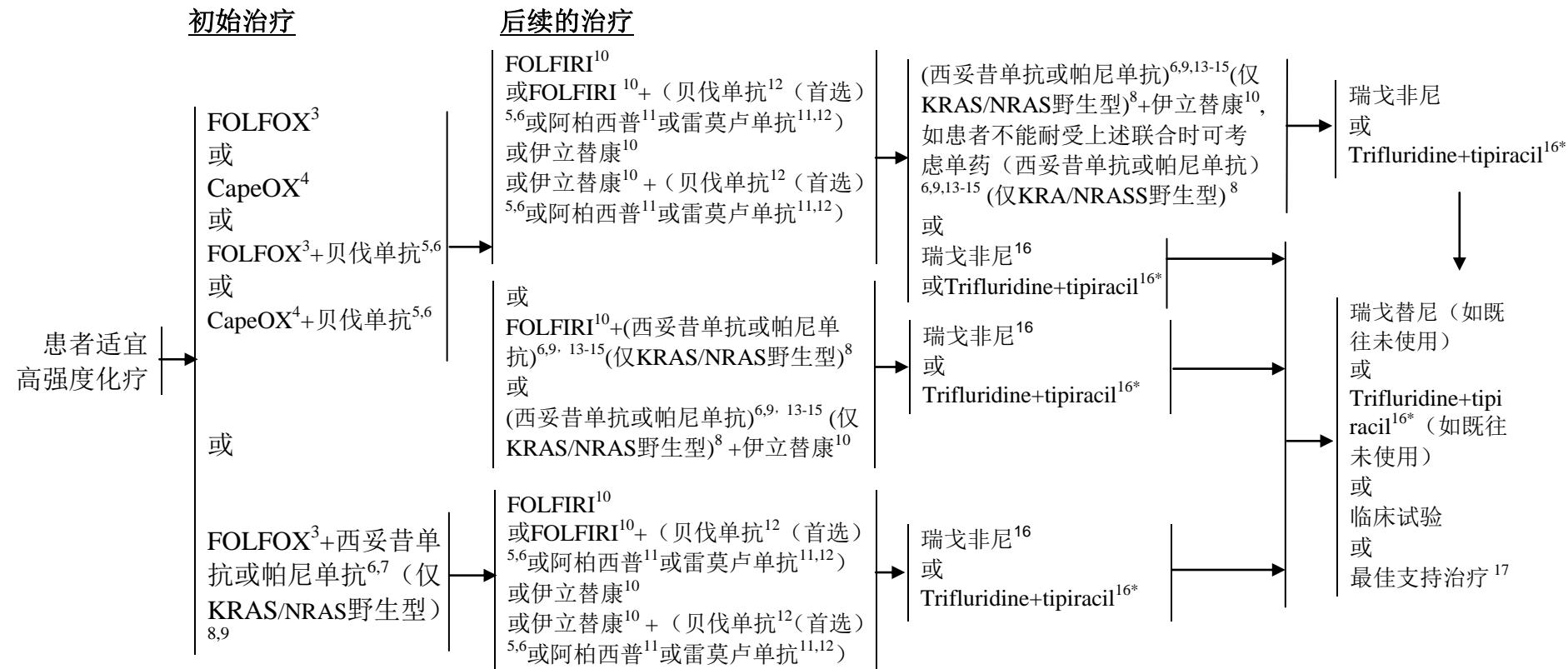
放射治疗的原则

- 放射野应包括肿瘤或者瘤床及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结、髂内淋巴结。T4 肿瘤侵犯前方结构时需照射髂外淋巴结。
- 应用多野照射技术（一般 3-4 个照射野）。应采取改变体位或其他方法尽量减少照射野内的小肠。
- 腹会阴联合切除术后患者照射野应包括会阴切口。
- 调强放疗 (IMRT) 仅限于临床试验或特定的临床情形如：之前接受过放疗后复发或有特殊解剖情况的患者。
- 放疗剂量：
 - 盆腔剂量 45-50Gy/25-28 次。
 - 对于可切除肿瘤，照射 45Gy 之后应考虑瘤床和两端 2cm 范围予追加剂量。术前放疗追加剂量为 5.4Gy/3 次，术后放疗为 5.4-9Gy/3-5 次。
 - 小肠受量应限制在 45Gy 以内。
- 直肠超声或盆腔 MRI 分期为 T3 的直肠癌患者可考虑短期放射治疗（25Gy 分 5 次），放疗结束后 1-2 周内手术。
- 术中放疗 (IORT)，如果可行，应该考虑在切缘很近或者有阳性切缘的肿瘤患者作为额外的治疗手段，特别适用于 T4 或者复发肿瘤患者。如果术中放疗不可行的话，在辅助性化疗之前可考虑缩野靶区予额外的 10-20Gy 外照射联合/或近距离照射。
- 对于不可切除的肿瘤，如果技术上可行，放疗剂量可能需要高于 54Gy。
- 放疗期间应同期使用 5-Fu 为基础的化疗。
- 肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT (调强放疗) 或者立体定位放疗 (SBRT) (3 类)。
- 副反应处理：
 - 女性患者应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。
 - 男性患者应该被告知不孕不育的风险，并提供相关精子库的信息。
 - 女性患者应该被告知不孕不育的风险，并在治疗前提供相关卵母细胞、卵细胞、卵巢组织库的信息。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-D

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗¹: (9-1)

额外的治疗方法见[REC-E 9-2](#)至[REC-E 9-3](#)

不适宜进行高强度治疗的患者, 参见[REC-E 9-4](#)

*TAS-102

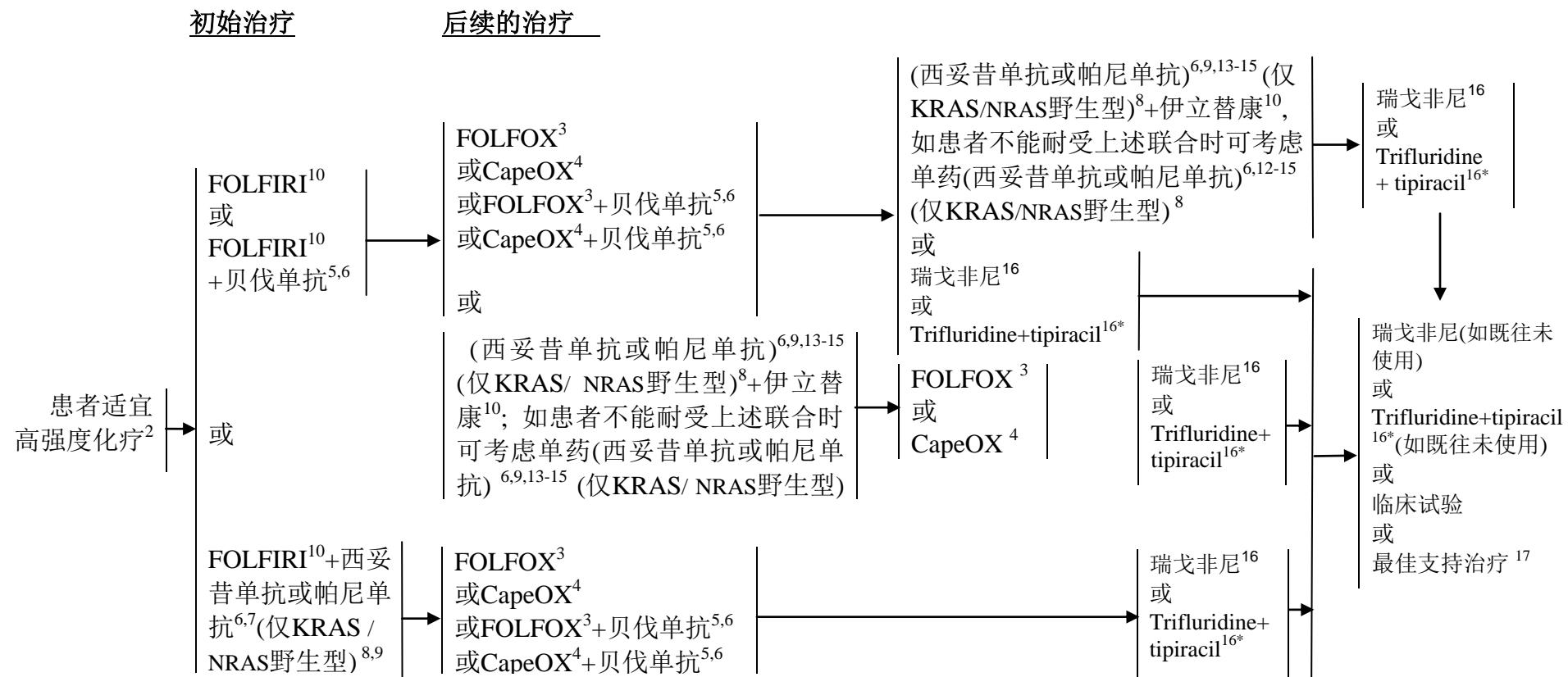
脚注见[REC-E 9-5](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
9-1

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗^{1:} (9-2)



*TAS-102

额外的治疗方法见[REC-E 9-1](#)至[REC-E 9-3](#)

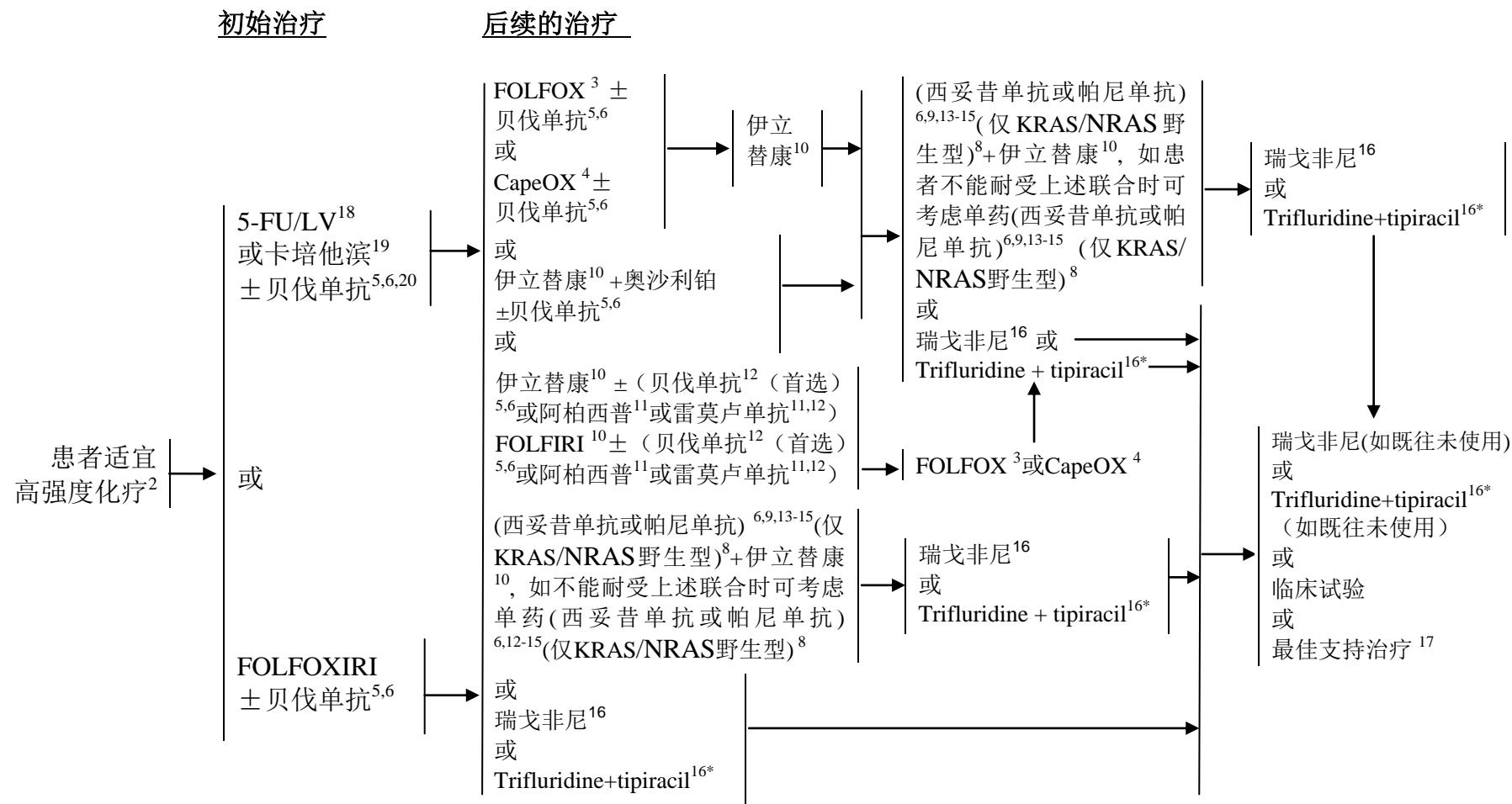
不适宜进行高强度治疗的患者, 参见[REC-E 9-4](#)

脚注见[REC-E 9-5](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
9-2

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗¹: (9-3)^{*}TAS-102

额外的治疗方法见REC-E 9-1至REC-E -2

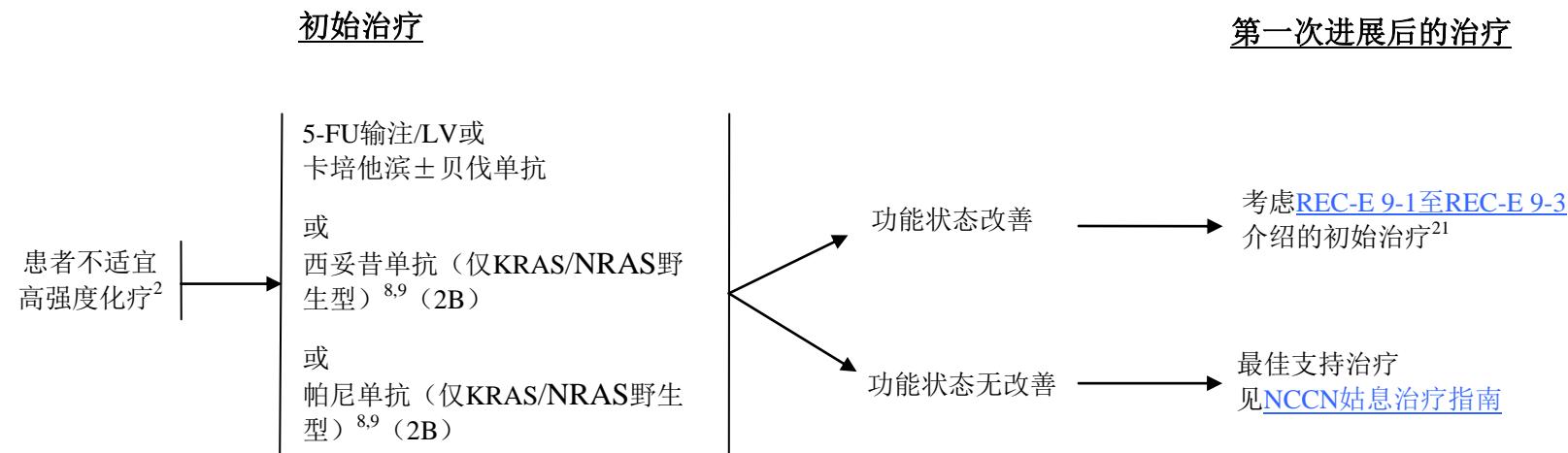
不适宜进行高强度治疗的患者, 参见REC-E 9-4

脚注见REC-E 9-5

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
9-3

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗¹: (9-4)

[脚注见REC-E 9-5](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

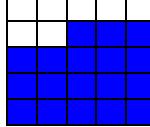
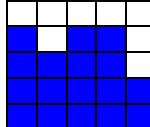
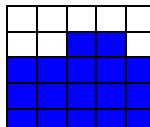
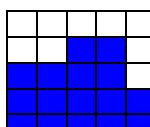
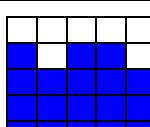
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

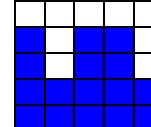
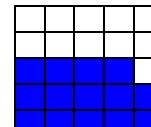
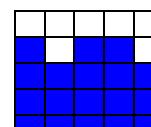
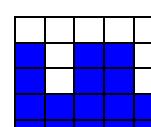
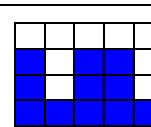
REC-E
9-4

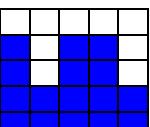
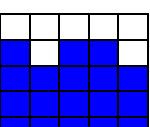
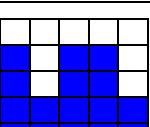
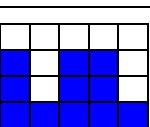
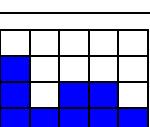
5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

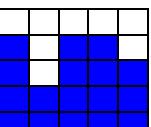
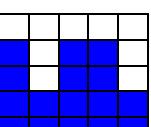
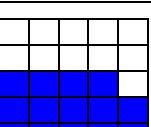
E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（一线）

方案	一线治疗
5-FU/LV	
5-FU/LV + 贝伐单抗	
卡培他滨	
卡培他滨 + 贝伐单抗	
CapeOX	

方案	一线治疗
CapeOX + 贝伐单抗	
西妥昔单抗	
FOLFIRI	
FOLFIRI + 贝伐单抗	
FOLFIRI + 西妥昔单抗	

方案	一线治疗
FOLFIRI + 帕尼单抗	
FOLFOX	
FOLFOX + 贝伐单抗	
FOLFOX + 西妥昔单抗	
FOLFOX + 帕尼单抗	

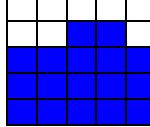
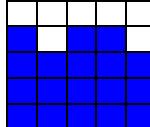
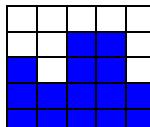
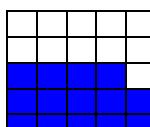
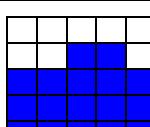
方案	一线治疗
FOLFOXIRI	
FOLFOXIRI + 贝伐单抗	
帕尼单抗	

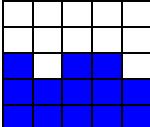
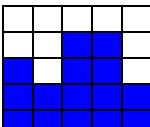
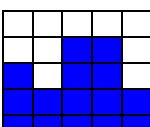
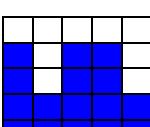
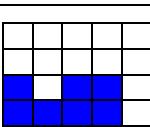
REC-E
EB1

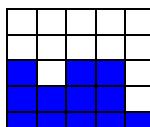
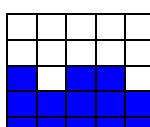
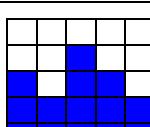
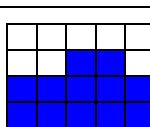
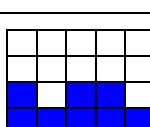
5				
4				
3				
2				
1				

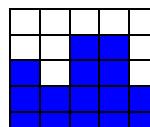
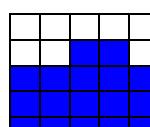
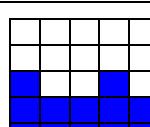
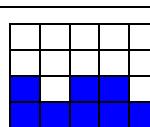
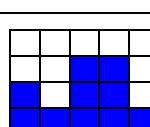
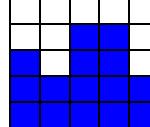
E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（二线）

方案	二线治疗
CapeOX	
CapeOX + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
CapeOX + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
西妥昔单抗	
FOLFIRI	

方案	二线治疗
FOLFIRI + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 西妥昔单抗	
FOLFIRI + 帕尼单抗	
FOLFIRI + 雷莫芦单抗 (既往使用过贝伐单抗)	

方案	二线治疗
FOLFIRI + 雷莫芦单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 阿柏西普 (既往使用过贝伐单抗)	
FOLFIRI + 阿柏西普 (既往未使用过贝伐单抗)	
FOLFOX	
FOLFOX + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	

方案	二线治疗
FOLFOX + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康	
伊立替康 + 贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
伊立替康 + 贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 + 帕尼单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 + 西妥昔单抗	

REC-E
EB2-1

5					
4					
3					
2					
1	E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（二线）（续）

方案	二线治疗
伊立替康 +奥沙利铂	
IROX +贝伐单抗 (既往使用过贝伐单抗)	
IROX +贝伐单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 +帕尼单抗	
伊立替康 +雷莫芦单抗 (既往使用过贝伐单抗)	

方案	二线治疗
伊立替康 +雷莫芦单抗 (既往未使用过贝伐单抗)	
伊立替康 +阿柏西普 (既往使用过贝伐单抗)	
伊立替康 +阿柏西普 (既往未使用过贝伐单抗)	
帕尼单抗	
瑞戈非尼	

方案	二线治疗
三氟胸昔 +TIPI 噻啶 (TAS-102)	

REC-E
EB2-2

5				
4				
3				
2				
1				
E	S	Q	C	A

E=方案/药物的有效性
S=方案/药物的安全性
Q=证据的治疗
C=证据的一致性
A=方案/药物的可负担性

晚期或转移性疾病的证据模块（三线及以后）

方案	三线治疗	四线治疗	五线治疗	六线治疗
CapeOX		N/A	N/A	N/A
西妥昔单抗			N/A	N/A
FOLFOX		N/A	N/A	N/A
伊立替康		N/A	N/A	N/A
伊立替康 + 西妥昔单抗 或帕尼单抗			N/A	N/A

方案	三线治疗	四线治疗	五线治疗	六线治疗
帕尼单抗			N/A	N/A
瑞戈非尼 (既往用过 TAS-102)				
瑞戈非尼 (既往未用 过 TAS-102)				N/A
TAS-102 (既往用过 瑞戈非尼)				
TAS-102 (既往未用 过 瑞 戈 非 尼)				N/A

REC-E
EB3

晚期或转移性直肠癌的化疗 (9-5)

1 化疗的参考文献见[化疗方案及参考文献 \(REC-E 9-6\)](#)。

2 治疗中不应该使用PET-CT来监测疗效，推荐使用增强CT或MRI。

3 若FOLFOX或CapeOX治疗3-4个月后或如果出现严重的神经毒性（≥2度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400。目前仍没有证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。

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

5 65岁及以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。

6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (6): 563-572..

7 如果初始使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，那么在二线或者随后的治疗中均不应再使用西妥昔单抗或者帕尼单抗。

8 见病理评估的原则 (REC-A 6-5) ——KRAS、NRAS和BRAF突变检测和MSI或MMR检测。

9 尚缺乏足够的数据，依据患者的V600E BRAF突变状态来指导抗EGFR单抗与一线治疗中有效化疗方案的联合使用。

10 使用伊立替康应慎重，对Gilbert病或血清胆红素升高的患者应减少剂量。目前已可进行UGT1A1的商业化检测，但尚无在临床应用的指南。

11 目前无数据表明FOLFIRI-阿柏西普或FOLFIRI-雷莫芦单抗对FOLFIRI-贝伐珠单抗治疗后进展患者有效，亦无数据证实无效。阿柏西普和雷莫芦单抗联合FOLFIRI时，对未使用过FOLFIRI的患者有效。

12 基于毒性反应和/或费用的考虑，推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。

13 西妥昔单抗适用于与含伊立替康的方案联用，若患者不能耐受伊立替康则可使用西妥昔单抗单药治疗。

14 尚未证实EGFR检测具有疗效预测价值，因此不常规推荐EGFR检测。不能以EGFR的检测结果来采用或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

15 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。

16 对于那些应用过所有有效治疗仍疾病进展的患者，可考虑用Regorafenib或trifluridine+tipiracil（即 KRAS突变型及KRAS野生型，既往已行抗EGFR治疗的人群）

17 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。

18 首选静脉输注5-FU。

19 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。

20 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。

21 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
9-5

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案 (9-6)

FOLFOX

mFOLFOX6

奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉输注2小时，第1天*
 LV** 400 mg/m^2 静脉输注2小时，第1天
 5-FU 400 mg/m^2 静脉推注，第1天，然后 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ 天持续静脉输注
 (总量 2400 mg/m^2 ，输注46~48小时) †
 每2周重复^{1,2,3}

mFOLFOX6+贝伐单抗 ^{2,4,¶}

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

mFOLFOX6+帕尼单抗 ^{2,5}

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

FOLFOX+西妥昔单抗 ^{2,6}

奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉输注2小时，第1天*
 LV** 400 mg/m^2 静脉输注2小时，第1天
 5-FU 400 mg/m^2 静脉推注，第1天，然后 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 2$ 天持续静脉输注
 (总量 2400 mg/m^2 ，输注46~48小时) †
 西妥昔单抗组 400 mg/m^2 IV, 第一次注射大于2小时，然后 250 mg/m^2 IV 每周注射超过60分钟每周
 或者西妥昔单抗 500 mg/m^2 IV 超过2小时，第一天，每2周一次
 每2周重复

CapeOX ¹

奥沙利铂 130 mg/m^2 IV 大于2小时，第一天*
 卡培他滨 $850 \sim 1000^\ddagger \text{ mg/m}^2$ ，每天两次口服，第1~14天，随后休息7天
 每3周重复

CapeOX ¹+贝伐单抗 ^{7,¶}

奥沙利铂 130 mg/m^2 IV 大于2小时，第一天*
 卡培他滨 $850 \sim 1000^\ddagger \text{ mg/m}^2$ ，每天两次口服，第1~14天，随后休息7天
 贝伐单抗 7.5 mg/kg IV, 第一天
 每3周重复

[参考文献见 REC-E 9-9](#)

*奥沙利铂可 >2 小时给药，或可以 $1 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ 速度输注。醛氢叶酸应与奥沙利铂同时输注。 Cersek A, Park V, Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of $1 \text{ mg/m}^2/\text{min}$. J Clin Oncol 33, 2015(suppl; abstr e14665).

**左旋LV 200 mg/m^2 等效于LV 400 mg/m^2 。

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

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案 (9-7)

FOLFIRI⁸

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 每2周重复

FOLFIRI⁸+贝伐单抗^{9,¶}

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 贝伐单抗5mg/kg 静注，第一天
 每2周重复

FOLFIRI⁸+西妥昔单抗¹⁰

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注(总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 每2周重复
 西妥昔单抗400mg/m² 第一次静注超过2小时，然后250mg/m²静注超过60分钟，每周重复¹¹
 或西妥昔单抗500mg/m²静注超过2小时，第一天，每2周一次¹²

FOLFIRI⁸+帕尼单抗¹³

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 帕尼单抗6mg/kg IV 大于60分钟，第一天
 每2周重复

FOLFIRI +阿柏西普¹⁴

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天
 LV** 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 (总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
 阿柏西普 4mg/kg IV
 每2周重复

卡培他滨¹⁵

850~1,250 mg/m²，口服，每天2次，第1~14天；每3周重复

卡培他滨¹⁵ + 贝伐单抗^{7,¶}

850~1250 mg/m² 口服 每日2次，1-14天；每3周重复
 贝伐单抗 7.5 mg/kg, IV， 第一天，每3周重复

[参考文献见 REC-E 9-9](#)

**左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

†NCCN推荐化疗医嘱应限制在24小时之内（即，采用1200 mg/m²/d的表述，而不是2400 mg/m²，输注46小时），以最大程度地减少医疗失误。

‡该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量1000 mg/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大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而需降低卡培他滨的剂量。卡培他滨起始剂量较低的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
9-7

晚期或转移性直肠癌的化疗-化治疗方案 (9-8)

静脉推注或输注5-FU/LV

Roswell-Park方案¹⁶

LV 500 mg/m²静脉输注2小时，第1、8、15、22、29、36天

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

简化的双周5-FU输注/LV方案 (sLV5FU2)⁸

LV** 400 mg/m²静脉滴注2小时，第1天

随后5-FU 400 mg/m²静脉推注，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46~48小时)[†]
每2周重复

每周方案

LV 20 mg/m²静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m²在LV输注开始1小时后静脉推注
每周重复¹⁷

LV 500 mg/m²，5-FU 2600 mg/m²24小时输注，每周重复¹⁹

IROX²⁰

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时；然后伊立替康200 mg/m²静脉输注30~90分钟，
每3周重复

FOLFOXIRI²¹

伊立替康165 mg/m², IV 第一天，奥沙利铂85 mg/m²，第一天，LV 400*mg/m²，
静脉输注，第1天，然后5-Fu 1600 mg/m²/d×2天持续静脉输注(总量3200 mg/m²，
输注48小时)[†]，第1天开始；每2周重复土贝伐单抗²¹ 5mg/kg IV, 第一天

5-FU使用剂量是基于欧洲研究的数据。美国患者往往对5-FU耐受的剂量较差。5-FU初始计量推荐为和FOLFOX或者FOLFIRI一样。

伊立替康

伊立替康125 mg/m²静脉输注30~90分钟，第1、8天，每3周重复^{23,24}

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

西妥昔单抗(仅KRAS/NRAS野生型) ± 伊立替康

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²输注，然后每周250 mg/m²²⁵

或西妥昔单抗500 mg/m²，每2周重复¹²

± 伊立替康 300~350 mg/m²静脉输注，每3周重复

或伊立替康 180 mg/m²静脉输注，每2周重复

或伊立替康 125 mg/m²静脉输注，第1、8天，每3周重复

西妥昔单抗(仅KRAS/NRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m²输注，然后250 mg/m²，每周1次²⁵

或西妥昔单抗500 mg/m²，每2周重复¹²

帕尼单抗(仅KRAS/NRAS野生型)²⁶

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

瑞戈非尼²⁷

瑞戈非尼 160mg，口服，每日一次，第1~21天，每28天重复

trifluridine+tipiracil 35 mg/m² (增至最大剂量80 mg 每剂 (基于 trifluridine含量) po bid, d1-5和d8-12。每28天重复一次²⁸.
(三氟胸昔-Tipi嘧啶，即TAS-102)

[文献见 REC-E 9-9](#)

**左旋LV 200 mg/m²等效于LV 400 mg/m²。

[†]NCCN推荐化疔医嘱应限制在24小时之内(即，采用1200 mg/m²/d的表述，而不是2400 mg/m²，输注46小时)，以最大程度地减少医疗失误。

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

§ 常规下瑞戈非尼初始低剂量(80-120mg)使用，逐渐加量，直至最大可耐受剂量。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
9-8

晚期或转移性直肠癌的化疗-参考文献 (9-9)

- 1 deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2000;11:1477-1483.
- 2 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>
- 3 Maindron-Goebl F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000 Nov;11(11):1477-83.
- 4 Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 5 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4697-4705.
- 6 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). ASCO Meeting abstracts 2014;32:LBA3.
- 7 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>
- 8 Andre T, Louvet C, Maindron-Goebl F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 9 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>
- 10 Heinemann V, von Weikersthal LF, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 11 Cunningham D, Humbert 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.
- 12 Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- 13 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>
- 14 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of afiblercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- 19 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-47.
- 20 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550.
- 21 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670-1676..
- 22 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4):Abstract 336
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Van Cutsem E, Teijar S, Van Beckvoort D, et al. Intrapatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- 26 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.
- 27 Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 4):LBA385. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confId=115&abstractId=87795
- 28 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECOURSE). *N Engl J Med* 2015; 372:1909-19.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

随诊的原则

结直肠癌长期随访保健计划

结直肠癌随诊：

- 参见 [REC-8](#)
- 长期随访应该仔细安排并有较好的药物治疗和监督，包括肿瘤筛查，常规健康检查，预防。
- 常规的 CEA 检测和定期的 CT 扫描对于生存期超过 5 年的患者并不常规推荐。病史和体检，每 3~6 个月 1 次，共 2 年，然后每 6 个月 1 次，总共 5 年。

疾病及治疗的远期后遗症处理：¹⁻⁵

- 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。
- 盆腔手术和/或放疗后泌尿生殖功能障碍^{6,7}
 - 筛查性功能障碍，勃起障碍，性交困难和阴道干涩
 - 筛查排尿困难，尿频，尿急
 - 如果症状持续考虑转诊为泌尿专家或妇科医生

长期生存患者的建议和转诊至社区医生：⁸

(假定初级保健医生具有癌症随访的义务)

- 病历详细记录患者所有的治疗，包括手术、放疗、化疗。
- 详细记录患者可能出现的临床表现，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗的远期后遗症。

1. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. *Cancer* 2007;110: 2075-2082.
2. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs.nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369.
3. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003;18:987-994.
4. DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *European Journal of Cancer Care* 2006;15:244-251.
5. McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *British Journal of Cancer* 2004;90:2278-2287.
6. Lange MM, Mass CP, Marijn CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-88.

- 随诊方案的建议。

- 记录需要转诊的时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

癌症筛查建议：

这些推荐仅适用于平均风险的患者。对于高风险患者的推荐应该针对个体来制定。

- 乳腺癌：请参照 [NCCN 乳腺癌筛查指南](#)
- 前列腺癌：请参照 [NCCN 前列腺癌早期筛查指南](#)

生活方式和健康咨询⁹：

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

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

7. Lange MM, Mass CP, Marijn CAM, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Brit J Cancer* 2008;95:1020-28.

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-F

表 1. T、N、M 的定义

原发肿瘤 (T)

Tx 原发肿瘤无法评价

T0 无原发肿瘤证据

Tis 原位癌：局限于上皮内或侵犯黏膜固有层^a

T1 肿瘤侵犯黏膜下层

T2 肿瘤侵犯固有肌层

T3 肿瘤穿透固有肌层到达结直肠旁组织

T4a 肿瘤穿透腹膜脏层^bT4b 肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构^{b,c}

区域淋巴结 (N)

Nx 区域淋巴结无法评价

N0 无区域淋巴结转移

N1 有 1-3 枚区域淋巴结转移

N1a 有 1 枚区域淋巴结转移

N1b 有 2-3 枚区域淋巴结转移

N1c 浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠/直肠周围组织内有肿瘤种植 (TD, tumor deposit)，无区域淋巴结转移

N2 有 4 枚以上区域淋巴结转移

N2a 4-6 枚区域淋巴结转移

N2b 7 枚及更多区域淋巴结转移

远处转移 (M)

Mx 远处转移无法评价

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 远处转移局限于单个器官或部位 (如肝、肺、卵巢，非区域淋巴结)

M1b 远处转移分布于一个以上的器官/部位或腹膜转移

表 2. 解剖分期/预后组别

期别	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
II A	T3	N0	M0	B	B2
II B	T4a	N0	M0	B	B2
II C	T4b	N0	M0	B	B3
III A	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
III B	T3-4a	N1	M0	C	C2
	T2-3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
III C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IV A	任何 T	任何 N	M1a	—	-
IV B	任何 T	任何 N	M1b	-	-

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

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

^c 肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT4b。但是，若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为 pT3。V 和 L 亚分期用于表明是否存在血管和淋巴管浸润，而 PN 则用以表示神经浸润(可以是部位特异性)。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

ST-1

讨论**NCCN 证据和共识的分类:**

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

注：如非标明，所有共识级别均为2A类。

目录

概述	MS-2
文献搜索条件及指南更新方法	MS-2
风险评估	MS-2
Lynch 综合征	MS-3
结直肠癌其他风险因素	MS-3
TNM 分期	MS-4
病理	MS-4
切缘	MS-4
淋巴结	MS-5
治疗反应	MS-5
神经周围浸润	MS-5
结外肿瘤种植	MS-5
维生素 D 在结直肠癌中的作用	MS-6
非转移性疾病的临床表现和治疗	MS-6
息肉样癌的处理	MS-6
局限性直肠癌的处理	MS-6

临床评估/分期	MS-7
手术方式	MS-8
可切除的非转移性疾病的新辅助/辅助治疗	MS-10
T1-T2 直肠癌的治疗建议	MS-16
T3-T4/淋巴结阳性/局部不可切除或医疗上无法手术直肠癌的治疗建议	MS-16
转移性直肠癌的处理原则	MS-17
结直肠癌转移瘤的外科治疗	MS-17
肝脏为导向的治疗	MS-18
肝动脉灌注(HAI)	MS-18
动脉导向的栓塞治疗	MS-18
肝脏为导向的放疗	MS-19
肿瘤消融术	MS-19
肿瘤腹膜播散	MS-20
判定可切除性	MS-20
可切除性的转化	MS-21
可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗	MS-22
贝伐单抗的围手术期治疗	MS-23
西妥昔单抗或帕尼单抗的围手术期治疗:RAS 和 BRAF 基因检测的意义	MS-23
晚期或转移性直肠癌的化疗	MS-26
同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议	MS-26
同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议	MS-27
异时性转移性直肠癌的治疗建议	MS-27
晚期结直肠癌临床试验的研究终点	MS-28
治疗后的监测	MS-28
局部复发性疾病的治疗	MS-30
生存保健计划	MS-31
小结	MS-32
参考文献	MS-33

概述

在美国，结直肠癌发病率占所有癌症的第四位，而死亡率为第二位。2016年估计全美将大约有39220例直肠癌的新发病例(其中男性23110例；女性16110例)，同年估计将有49190例患者死于结肠癌和直肠癌¹。尽管如此，结直肠癌的发病率还是从1976年的60.5/10万人群降到2005年的46.4/10万人群²；事实上，在2008年至2011年间，结直肠癌的发病率以每年4%以上的比率下降³。2011年CDC报道的结直肠癌发病率为40.4/10万人⁴。而且，在1990至2007年间，结直肠癌的死亡率也降低了将近35%⁵，到2011年死亡率较峰值下降约47%³。这些数据的改善原因可能是通过筛查的普及提高了早诊率以及治疗手段的进步。

尽管结直肠癌的总发病率有所降低，但美国癌症监测结直肠癌数据库回顾性队列研究显示50岁以下人群的结直肠癌发病率较前升高⁶。该作者预计至2030年，20-34岁人群的结肠癌和直肠癌发病率会增加90.0%和124.2%。有此趋势的原因尚不明确。

本文稿总结了NCCN临床实践指南中关于直肠癌的处理。本指南以患者到初诊医师或胃肠病专家处就医时的临床表现开篇，然后依次阐述了诊断、病理分期、新辅助治疗、外科治疗、辅助治疗、转移复发的处理、病情随访以及生存保健。本指南在部分内容特别是转移癌的治理方面与结肠癌NCCN指南有相仿之处。如非表明，指南中所有的推荐均为2A类。专家组一致同意，应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗，这一点尤其适用于那些正在接受多学科综合治疗的晚期以及局部进展期结直肠癌患者。

文献搜索条件及指南更新方法

在此版直肠癌NCCN指南更新前，使用pubmed数据库进行文献搜索，获得了在2014年7月23日至2015年6月12日间发表的结直肠癌领域的

关键文献，搜索关键词包括：（结肠癌）或（结直肠癌）或（直肠癌）。选择Pubmed数据库是因为它依旧是最广泛使用的医学类文献数据库，而且只收录同行评审的生物医学文献⁷。

搜索结果进一步选择人类研究以及英文文献。结果被分为以下几类：III期临床试验；IV期临床试验；实践指南；随机对照试验；荟萃分析；系统回顾；验证性研究。

Pubmed搜索有782个结果，随后检验了它们的潜在相关性。由Pubmed数据库中搜寻到的以及其他来源的关键文章与这些指南是一定有相关性的，这些在本版指南中的讨论部分中有介绍（例如在杂志出版前发表的电子文章，会议摘要等）。一些缺乏高级别证据的推荐方案是小组综合较低级别证据文章的基础上以及结合专家意见得出的。

在NCCN的网站（www.NCCN.org）可以获得完整详尽的NCCN指南最新进展。

风险评估

在美国，大约20%的结肠癌伴有家族聚集性^{8,9}，新诊断的腺瘤¹⁰或者浸润性癌患者¹¹，其一级亲属患结直肠癌的风险增加。结直肠癌的遗传易感性包括一些研究较清楚的遗传性综合征，例如Lynch综合征（又称之为遗传性非息肉病性结直肠癌，HNPCC）^{12,13}和家族性息肉病（FAP）¹⁴。因此，所有结肠癌患者均应根据“NCCN结直肠癌筛查临床指南”中的规约进行家族史的询问（欲了解这方面指南的最新进展，请访问NCCN网站www.NCCN.org）。一个最新的随机对照试验结果表明，多数无个人结直肠癌史的、有一个一级亲属在50岁前诊断结直肠癌或有两个一级亲属在任何年龄诊断为结直肠癌的人，应每隔6年行一次肠镜筛查¹⁵。

Lynch 综合征

Lynch 综合征是遗传决定的结肠癌易感性中最常见的类型，大约占所有结直肠癌的 2-4%^{12,13,16,17}。该遗传性综合征是 DNA 错配修复 (MMR) 基因 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) 发生胚系突变的结果。尽管通过基因测序来确定 MMR 基因发生了胚系突变可以确诊 Lynch 综合征，但患者在进行基因测序前通常会进行 2 轮的筛选：首先基于家族史，其次是对肿瘤组织进行初始检测。为了甄别那些可能属于 Lynch 综合征的结直肠癌个体，可以对结直肠癌标本进行 2 项初始检测：免疫组化检测 MMR 蛋白表达，因为突变而至该蛋白表达缺失；以及分析微卫星不稳定性 (MSI)，MSI 是 MMR 缺失的结果，由于 DNA 重复单元的插入或缺失而导致的，可通过检测肿瘤组织中短的 DNA 重复序列的数量改变来判定¹⁸。如免疫组化结果显示 MLH1 基因缺失应检测 BRAF 基因。存在 BRAF 突变表明 MLH1 表达下降是由体细胞 MLH1 基因启动子区域甲基化引起，而非是通过胚系突变而来¹⁸。

许多 NCCN 成员机构及其他综合癌症中心现在对所有的新诊断大肠癌和子宫内膜癌患者，无论其家族史如何，都进行免疫组化检测，有时采用 MSI 分析，以来决定哪些患者需要进行 Lynch 综合征相关的基因检测。¹⁹⁻²²这种所谓的“反射性检测”方法的费效比已经在结直肠癌中得到肯定，目前已经被国家疾控中心 (CDC) 的 EGAPP (预防和实践中基因检测方法的评估) 工作组采纳²³⁻²⁵。美国结直肠癌多学会工作组 (MSTF) 以及美国胃肠学组也推荐对所有新诊断结直肠癌的患者肿瘤组织进行全基因检测。^{26, 27}克利夫兰诊所最近报道了他们在实施这种筛选方案时的经验。²⁸

另一种方法是对所有初诊年龄小于 70 岁以及满足贝塞斯达标准的结直肠癌患者进行检测。^{29,30}这种方法的敏感性为 95.1% (95%CI, 89.8%-99.0%)，特异性为 95.5% (95%CI, 94.7%-96.1%)。其敏感度优于贝塞斯达改良标准和耶路撒冷指南 (检测所有初诊年龄小于 70 岁的结直肠癌

患者³¹)。尽管这种新的筛选策略会错失 4.9% Lynch 综合征病例，它比通用的方法可以减少约 35% 的患者接受 MMR 检测。²⁹

NCCN 结肠/直肠癌小组赞同这种选择性的方法（测试所有初诊年龄≤70 岁，以及满足贝塞斯达标准的大于 70 岁的结直肠癌患者）。仍需要更多的基础工作来处理不同情况下的筛查结果。更多的详尽信息请参看 NCCN 结直肠癌筛查临床指南(可从网站获得 www.NCCN.org)。

结直肠癌其他风险因素

众所周知，炎症性肠病（如溃疡型结肠炎，克罗恩病）患者的结直肠癌风险升高。³²⁻³⁴ 其他可能导致结直肠癌的危险因素包括吸烟，食用红肉和加工肉类，饮酒，糖尿病，低运动量，代谢综合征，以及肥胖/高体重指数 (BMI)。^{33,35-52} 事实上，在 EPIC 队列中的 350000 个研究对象，坚持 5 个健康生活习惯（健康体重、体力活动、不吸烟、限制饮酒、健康饮食）的人与坚持≤1 个以上健康生活习惯的人相比，发生结直肠癌的风险比(HR) 为 0.63 (95%CI, 0.54-0.74)。

有一些数据显示使用奶制品可能降低结直肠癌的风险。^{53,54} 但是，一个最近的系统回顾研究和 15 个队列研究的荟萃分析 (>900,000 研究对象，>5200 结直肠癌病例) 仅发现食用非发酵类奶制品与降低男性结肠癌发病风险有关。⁵⁵ 未发现其与男性直肠癌、女性结肠或直肠癌的风险有关，也未发现食用固体奶酪及发酵类奶制品与任意一种癌症在任意一种性别中的发病风险有关。大型队列研究和荟萃分析表明其他饮食因素也可能会减少结直肠癌的发生，包括多吃鱼肉和豆类。⁵⁶⁻⁵⁸ 而且，使用阿司匹林或非固醇类抗炎药也可能降低发生结直肠癌的风险。⁵⁹⁻⁶³

此外，一些数据显示吸烟，代谢综合征，肥胖以及和食用红肉/加工肉类与预后欠佳相关。^{38,64-67} 相反，结直肠癌家族史提高了患病风险，但预后较好。⁶⁸ 而食用奶制品对结直肠癌患者预后的影响目前仍有争议。^{69,70}

糖尿病与结直肠癌的关系很复杂。糖尿病以及胰岛素的应用可增加结直肠癌的发病风险，但使用二甲双胍治疗糖尿病可降低发病风险，至少在女性中可以。⁷¹⁻⁷⁶ 此外，尽管结直肠癌合并糖尿病的患者预后较无糖尿病的患者差，⁷⁷ 但使用二甲双胍治疗的糖尿病患者似乎可有生存获益。⁷⁸

TNM 分期

NCCN 直肠癌指南与现行的 TNM 分期系统保持一致，采用了第 7 版的 AJCC 癌症分期手册（详见指南的表-1）⁷⁹。第七版的结直肠癌分期系统做了一些改动⁸⁰。例如，基于新的数据分析所显示的预后差异⁸¹，现将 T4 肿瘤进一步细分为 T4a（肿瘤直接浸润至脏层腹膜）和 T4b（肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官）。另一个值得注意的改变是将 N1 进一步细分为 N1a（1 个淋巴结转移）、N1b（2-3 个淋巴结转移）和 N1c（无区域淋巴结转移，但在浆膜下、系膜或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组织中的存在肿瘤结节）；同时 N2 也被分为 N2a（4-6 个淋巴结阳性）和 N2b（7 个或以上淋巴结阳性）。这些亚组分期反映了新数据所显示的淋巴结受累数目对预后的影响⁸²，以及存在于原发癌淋巴引流区域的“肿瘤结节”的预后价值⁸³⁻⁸⁷。I 期直肠癌定义为 T1-T2,N0,M0。II 期则细分为 II A（原发瘤 T3,N0,M0）、II B（T4a,N0,M0）和 II C（T4b,N0,M0）。III 期进一步细分为 IIIA（T1-2,N1/N1c,M0 或 T1,N2a,M0）、IIIB（T3-4a,N1/N1c,M0 或 T2-T3,N2a,M0 或 T1-T2,N2b,M0）和 IIIC（T4a,N2a,M0 或 T3-4a,N2b,M0 或 T4b,N1-2,M0）。IV A 期被定于为任何 T、任何 N 并伴有局限于单一器官或部位的远处转移（M1a）。IV B 期则为任何 T、任何 N 并伴有超过单一器官或部位的远处转移（M1b）⁷⁹。前缀“p”和“yp”分别用于表示病理分期和接受过新辅助治疗后的病理分期⁷⁹。

病理

通过对外科手术切除标本的检测可以获得病理分期的信息。直肠癌病理检查报告应涵盖如下一些具体信息⁸⁸，包括：1) 肿瘤和标本的大体肉眼描述；2) 肿瘤细胞的分级；3) 肿瘤的肠壁浸润深度以及对周围组织的浸润程度（T）；4) 送检淋巴结的数目和 5) 转移的淋巴结数目（N）；6) 是否存在远隔器官、部位或非区域淋巴结的远处转移（M）；7) 近侧、远

侧和环周（放射状）切缘的状况^{79,88-93}；8) 新辅助治疗的疗效^{79,88,94,95}；9) 淋巴血管浸润（LVI）^{79,88,96}；10) 神经周围浸润（PNI）⁹⁷⁻⁹⁹，以及 11) 肿瘤结节的数目⁸³⁻⁸⁷。

切缘

第七版 AJCC 分期系统中要求外科医生在手术标本上标记肿瘤浸润最深的部位以便病理科医生可以直接评价手术切缘⁷⁹。手术切除的完整性评分分为 R0：完整切除，所有切缘阴性；R1：肿瘤切除不完整并有显微镜下阳性切缘，及 R2：肉眼下可见肿瘤残留的不完整切除⁷⁹。

环周切缘（CRM）是直肠癌的一个重要的病理学评价参数¹⁰⁰。被腹膜（浆膜）完全包裹的结肠肠段，其放射状切缘也被称为腹膜切缘；而对腹膜外或者仅有部分腹膜包裹的结肠和直肠肠段来说，CRM 则尤为重要¹⁰⁰。CRM 是肿瘤浸润最深处与直肠周围软组织切除边缘之间最近的放射状切缘（也就是肿瘤朝向腹膜后或腹膜下的那一面），应该以毫米来测量之。CRM 的辨认有赖于通过对直肠及其系膜标本最外层环周表面的评价，往往需要对外表面进行墨水印迹标记以及对标本进行“切面包式”的切片检查¹⁰¹。在切缘 1mm 内存在肿瘤被专家组定义为切缘阳性^{91,93,102}。

对切除的直肠标本进行 CRM 的准确评估是非常重要的，因为已有证据表明 CRM 不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因子^{100,102-104}，这同样适用于接受新辅助治疗的患者⁹²⁻¹⁰⁵，也是术后作治疗决策时的一个重要考量。而且，一项 17000 名直肠癌患者的回顾性研究表明，与接受术前治疗的患者相比较，CRM 是直接手术者术后局部复发更好的预测指标⁹²。由于单纯淋巴结转移而导致的 CRM 阳性应该特别说明，因为已有一些研究数据表明这种淋巴结转移导致的阳性 CRM 所导致的术后局部复发要低于肿瘤直接浸润所致的 CRM 阳性者。遵循全系膜切除术（TME）后标本病理评估的额外部分内容见手术方法。

淋巴结

AJCC 和 CAP（美国病理学家学院）分别推荐至少应检测 10-14 枚和 12-18 枚淋巴结以准确界定早期结直肠癌^{79,88,100}。淋巴结送检数目根据患者

年龄、性别、肿瘤分级和部位而有所不同¹⁰⁶。关于准确界定早期直肠癌所需要检测的淋巴结最少数目，文献尚缺乏共识¹⁰⁷。大多数的研究没有分开结肠和直肠来分析，而且，只是反映了以手术为初始治疗的病例的情况。有 2 项只限于直肠癌的研究指出至少送检 14 枚和 10 枚以上淋巴结才能准确判断 II 期直肠癌^{108,109}。一项最新研究发现，SEER 数据库中，切除淋巴结数目较多的 I、II 期直肠癌患者的生存率更高¹¹⁰。而且，接受过新辅助治疗的直肠癌患者平均淋巴结检出数目明显少于直接手术患者（13:19, P<0.05; 7:10, P<0.0001）^{111,112}。实际上，检出较少的淋巴结可能也是新辅助治疗后肿瘤良好反应以及预后较好的一项指标。^{113,114}

已有报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化（IHC）技术来检测某些特殊的肿瘤抗原^{115,116}。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞以及“孤立的肿瘤细胞”（ITC），应被视为“微转移”^{116,117}。而且，有一项研究结果表明，直肠癌新辅助放疗后前哨淋巴结活检的敏感性仅为 40%¹¹⁸。在近来一项涉及 156 例结肠癌和 44 例直肠癌的研究中，通过这种“淋巴结超分期”仅仅改变了 1% 患者的最终分期¹¹⁹。另外一些研究注意到在淋巴结阴性患者身上检测到的微转移并不能预测结局¹²⁰。而又一项最新的荟萃分析则发现，存在微转移的患者其疾病复发风险升高，而仅有 ITC 者未见升高¹²¹。目前而言，前哨淋巴结活检以及仅用 IHC 检测癌细胞的方法仍属研究性质，其结果用于临床决策时应十分谨慎。

检测区域淋巴结中的 ITC 也可能有其价值，一项研究入组了 312 位 pN0 患者，结果显示细胞角蛋白染色阳性与复发风险升高相关¹²²，淋巴结阳性患者复发比例为 14%，阴性者为 4.7% (HR, 3.00; 95% CI, 1.23 to 7.32; P = .013)。近期的一项系统回顾和荟萃分析也报道了相似的结论，对 pN0 期患者的区域淋巴结应用 IHC 或 RT-PCR 方法检测 ITC，阳性者预后较差¹²³。检测前哨淋巴结的 ITC 有其研究价值，但当进行临床决策时应慎重考虑其应用价值。

治疗反应

第七版 AJCC 分期手册和最近颁布的 CAP 指南要求病理报告应该包括对新辅助治疗疗效进行评估的内容^{79,88}。最低要求对存在肯定的治疗反映做出“是/否”的判断。当然，专家组的观点，同样也是 CAP 和 AJCC 的观点，应该将肿瘤对治疗的反应进行分级计分，分别为 0 分（完全反应，即未发现活的肿瘤细胞）到 3 分（反应不良，即少数或无肿瘤细胞消退，大量癌残留）^{79,88,94,95,124}。

神经周围浸润

几项研究表明神经周围浸润（PNI）的存在意示着显著的不良预后⁹⁷⁻⁹⁹。例如，一项回顾性研究分析了在单一中心接受手术切除的连续的 269 例结直肠癌，发现无 PNI 者 5 年生存率是出现 PNI 者的 4 倍⁹⁸。对 II 期直肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者，5 年 DFS 分别为 29% 对 82% (p=0.0005)⁹⁹。类似的结果也见于 III 期直肠癌中⁹⁷。一个包含 38 个研究共 12661 例患者的荟萃分析表明，PNI 预示着较差的 OS 与 DFS。¹²⁵ 故 PNI 是全身转移的高危因素之一。

结外肿瘤种植

淋巴结外肿瘤种植（ENTD），亦称卫星结节，是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实质性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节，不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润，或者，比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意示着缩短的无病生存和总生存，因此，在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目⁸³⁻⁸⁷。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的 pN0 患者，其 5 年生存率高达 91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的患者仅为 37.0% (p<0.0001)⁸⁷。对于接受过新辅助放化疗（chemoRT）的直肠癌患者，ENTD 亦预示着不良的生存结局^{126,127}。结外肿瘤种植归类为 pN1c⁷⁹。

维生素 D 在结直肠癌中的作用

已有前瞻性研究表明维生素 D 缺乏可能与结直肠癌的发病有关，而补充维生素 D 则可能降低患结直肠癌的风险¹²⁸⁻¹³²。而且，数项前瞻性研究表明，低水平的维生素 D 与结直肠癌患者的高死亡率相关¹³³⁻¹³⁶。一项包含 5 个研究总共 2330 例结直肠癌患者的荟萃分析结果发现，维生素 D 高水平者有较好的总生存率 (HR,0.71; 95%CI,0.55-0.91) 和较低的肿瘤性死亡率 (HR,0.65; 95%CI,0.49-0.86)¹³⁷。另外，一项包含 515 例 IV 期结直肠癌的研究表明，82% 的患者存在维生素 D 不足 (<30ng/ml)，50% 的患者则是维生素 D 缺乏 (<20ng/ml)¹³⁸。

然而，最近的一项随机双盲安慰剂对照试验结果表明，在 2259 例患者切除腺瘤后 3-5 年补充维生素 D 和/或钙剂并不会影响结直肠腺瘤的复发。¹³⁹而且，尚未有一项研究证实补充维生素 D 能改善患者的预后。医学研究所在 2010 年的一项报告中指出，目前数据所支持的维生素 D 的作用，唯一能证实的就是对骨骼的健康作用，而在癌症和其他疾病均未获证实¹⁴⁰。鉴于该报告，并且缺乏 1 类证据，NCCN 专家组成员目前不推荐对结直肠癌患者的维生素 D 缺乏进行常规筛查，也不主张常规进行维生素 D 替代治疗。

非转移性疾病的临床表现和治疗

息肉样癌的处理

当决定对内镜下切除的腺瘤性息肉或绒毛状腺瘤患者行外科手术切除时，临床医师应评估病理资料¹⁴¹ 并和患者共同商讨。直肠恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层 (pT1)¹⁴²。相反，归为原位癌 (pTis) 的息肉没有穿透入黏膜下层，因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能¹⁰⁰。NCCN 专家组推荐在结肠镜检查的时候或者其后 2 周内进行癌性息肉的定位标记。

如果患者是带蒂或广基息肉 (腺瘤)，内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特征，此时无需再施行手术切除^{141,143}；预后良好的组织

学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性¹⁴¹。对于内镜下完整切除、单个标本、切缘阴性、具有上述预后良好组织学特征的广基癌性息肉 (pT1) 患者，也许可以考虑观察，但应注意，与有蒂的息肉相比，无蒂癌性息肉发生不良预后事件的比率显著增加，包括疾病残留、疾病复发、肿瘤死亡率和血源性播散；但不包括淋巴结转移。也可参见指南中“病理检查的原则”之“内镜下切除的恶性息肉”部分 (REC-A)。对这些患者而言，直肠手术也是一种选择。

直肠手术也推荐用于具有预后不良组织学特征的恶性息肉或镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者。预后不良的组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润，或切缘阳性。这些患者出现淋巴结转移的风险增高。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。内镜下息肉切除的阳性切缘的定义如下：距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞^{141,144-146}。

如果息肉镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者，建议经肛局部切除或经腹直肠切除。对具有预后不良的组织学特征者，则应该考虑行经腹直肠切除术以保证可以行淋巴切除术。术前经直肠内镜超声检查有可能提供更多的信息来指导手术方式的选择，尽管这种方法对检测残留肿瘤的准确性有限（详见“临床评估/分期”）¹⁴⁷。所有行直肠息肉切除的患者均应接受指南中所描述的定期结肠镜随访¹⁴⁸。

局限性直肠癌的处理

直肠癌的定义是硬性直肠镜下距肛缘 12cm 以内的癌性病变¹⁴⁹。支持这个定义的部分证据来自 Kapiteijn 等的研究¹⁵⁰，该研究包含一个基于肿瘤部位的复发风险的亚组分析。单因素分析显示肿瘤下缘位于肛缘 10.1cm 以上的患者，其局部复发率较低，而且该组患者中接受放射治疗和手术联合的局部复发率与接受单纯手术治疗者无显著差异¹⁵⁰。近期一项回顾性研究表明直肠癌或直乙交界癌患者其治疗方案的选择受到了病变定位是由硬质直肠镜还是结肠镜来完成的影响¹⁵¹。

为一个直肠癌患者量身定做一套最优的个体化治疗计划是个很复杂的过程。除了要考虑手术能到达的根治程度（即根治或姑息），还要考虑治

疗带来的所谓功能性结果，包括保留正常排便功能/肛门节制功能以及保留泌尿生殖功能的可能性。尤其对远端（低位）直肠癌患者而言，要同时达到根治肿瘤并将对患者生活质量的影响减低到最小，是非常具有挑战性的¹⁵²。而且，与结肠癌相比，直肠癌的盆腔局部复发风险要大得多，而盆腔复发者往往预后不良¹⁵³⁻¹⁵⁵。因此，推荐为特定的治疗方法筛选出合适的患者，实施放化疗（ChemoRT）和手术联合的序贯多学科综合治疗。

临床评估/分期

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

应该对适合手术切除的直肠癌患者进行完整的分期评价，包括：全结肠镜和硬质直肠镜检查来明确肿瘤的部位（即主管医生应用硬质直肠镜量度肿物下缘距离肛门的距离），并排除伴发的同时性结直肠肿瘤或其他病变；仔细的全身体格检查，包括癌胚抗原（CEA）水平测定，身体状况（PS）评估来决定手术风险。而且，直肠癌患者有可能接受某些影像学检查的话，例如经直肠内镜超声和磁共振（MRI），将有可能对直肠癌浸润深度和区域淋巴结进行术前评价¹⁵⁶。

术前的 CT 扫描可以提供肿瘤严重程度以及是否伴有其他器官转移的额外信息。因此，专家组推荐将直肠腔内超声、直肠内或盆腔 MRI 以及胸腹盆腔 CT 扫描作为直肠癌术前分期评价的检查手段。CT 检查时应静脉注射和口服造影剂。如无腹盆增强 CT 或有检查禁忌，可考虑腹盆增强 MRI 和胸部 CT 平扫检查。专家组的共识是术前基线检查时不常规推荐 PET 扫描。事实上 PET/CT 检查通常无增强，因此不能替代 CT 增强扫描。当增强 CT 仍不能明确病灶或患者有静脉造影剂禁忌时，则可用 PET/CT 进一步检查。

一项包含 90 个研究的荟萃分析旨在评价直肠内镜超声、MRI 以及 CT 对直肠癌术前分期的准确性，结果显示在评价肿瘤对肠壁固有肌层的浸润深度时，内镜超声和 MRI 均具有相似的高敏感性（94%），但发现内镜超声对评价肿瘤局部浸润的特异性要高于 MRI（86% 对 69%）¹⁵⁷。仅有少数几个研究应用 CT 进行直肠癌的术前 T 分期评价，而且认为目前 CT 并不适合用于局部浸润深度的术前评价^{157,158}。准确评价区域淋巴结状况是直肠癌术前分期的最大挑战。在 Bipat 的荟萃分析中¹⁵⁷，对 3 种影像学手段用来预测淋巴结转移的敏感性和特异性进行了对比：CT（55%,74%），内镜超声（67%,78%），MRI（66%,76%）。然而，仅有 CT 和 MRI 可以评估髂血管旁、肠系膜或腹膜后淋巴结的状况¹⁵⁷。最近的另一个包含 84 个研究的荟萃分析结果表明¹⁵⁹，在直肠癌 N 分期的术前评价的准确性方面，这三种影像学方法没有哪一种比其他两种具有显著的优势。内镜超声的缺点是对检查者的水平要求比较高¹⁵⁷。MRI 的一个优点是能准确显示直肠系膜的软组织结构，包括直肠系膜的筋膜，因此，MRI 检查能为那些进展期直肠癌提供环周切缘（CRM）术前评估的潜在优势¹⁵⁸⁻¹⁶¹。最近发布的 MERCURY 试验的 5 年随访结果表明，高分辨率 MRI 能够对患者的 CRM 情况作准确的术前评估，由此可将患者分为高风险与低风险两类¹⁶²。MRI 评估 CRM 阴性者的 5 年 OS 为 62.2%，而阳性者为 42.2%（HR, 1.97; 95% CI, 1.27-3.04; P<0.01）。术前 MRI 检查亦可预测 DFS（HR, 1.65; 95% CI, 1.01-2.69; P<0.05）和局部复发（HR, 3.50; 95% CI, 1.53-8.00; P<0.05）。专家组一致建议采用 MRI 作为直肠癌的标准影像学评估手段¹⁶³。

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

再分期/疗效评价

新辅助治疗后再分期的目的是选择手术方式，以及更重要的是确定患者是否可以避免进一步的治疗或者手术。未来的和目前正在进行的临床试验将有助于回答这些问题（详见“对临床完全缓解患者的等待观察性非手术治疗方式”和“单纯术前化疗代替放化疗”章节）。新辅助治疗后的再分期通常采用 MRI、

CT、EUS 等检查，但是这些方法在明确 T 分期和淋巴结受累的准确性有限¹⁶⁴⁻¹⁷²。先进的功能性 MRI 技术（如动态增强对比 MRI、弥散加权 MRI）可显示微循环、血管通透性和组织细胞结构的情况，故可用于评价直肠癌新辅助治疗后的疗效评价和再分期^{171,173}。

手术方式

直肠癌原发灶的手术治疗方法众多，主要取决于肿瘤的部位以及肿瘤的广泛程度^{174,175}。这些手术方法包括局部切除方法，如息肉切除、经肛门局部切除和经肛门显微手术(TEM)；以及经腹的更大侵入性手术方法（例如低位前切除术[LAR]，行结肠-肛管吻合的全直肠系膜切除术[TME]，或腹会阴联合切除术[APR]）^{174,175}。

经肛门切除

经肛门局部切除可能适用于经过挑选的部分 T1,N0 早期癌肿。距离肛缘 8cm 以内、肿瘤小于 3cm、侵犯肠腔周径<30% 的中高分化病灶、没有区域淋巴结转移的证据，可以行经肛门局部切除，切缘阴性即可¹⁷⁶。如果病灶能在直肠内适当定位，经肛门内镜下显微手术（TEM）能使小肿瘤的切除变得更加容易。从技术上而言，TEM 适用于更加近端的病灶。尽管数据有限，2015 年的一项荟萃分析表明 TEM 相比直接经肛门切除更能获得更好的肿瘤结局。¹⁷⁷ 局部切除和 TEM 要求垂直全层切除肠壁到直肠旁脂肪，基底和黏膜 3mm 以上的切缘阴性，避免分块切除。切除标本固定并送病理科前应由外科医生标明方向（以便评价标本的切缘方向）。局部切除的优点包括极低的并发症（如保留了括约肌功能）和死亡率，以及术后恢复较快^{152,178}。局部切除后如果病理检查发现预后不良的因素，如肿瘤分化差、切缘阳性、脉管浸润（LVI），神经浸润或肿瘤浸润黏膜下层的下 1/3 (sm3 级)^{179,180}，则推荐再次施行根治性切除。

有关 T2 肿瘤接受局部切除的远期疗效的资料尚有限，包括局部复发的风险¹⁷⁸。一个多中心、无对照、非盲、非随机的 II 期临床试验的结果显示，局部切除随后接受 CapeOx 放化疗对于 T2N0 期远端直肠癌，也许是除了经腹切除以外的另一个安全选择。¹⁸¹ 在此方面仍需更多的研究。

经肛门局部切除的局限包括没有切除淋巴结来完成病理分期。而且，有证据表明早期直肠癌的淋巴结微转移不但很常见而且很难被内镜超声发现¹⁸²。这些发现也许可以解释为何接受局部切除的患者局部复发率高于根治性切除者^{178,183,184}。近来的一项回顾性研究分析了 1985-2004 年间 282 个接受了经肛门局部切除或根治性切除的 T1 直肠癌患者，发现两组的局部复发率分别为 13.2% 和 2.7% (p=0.001)¹⁸⁴。另一项包含 2124 例患者的类似的回顾性研究也发现局部切除和根治性切除的局部复发率分别为 12.5% 和 6.9% (p=0.003)¹⁷⁸。最近，一项针对国家癌症数据库 1998-2010 年间超过 16400 例已切除的浸润性的非转移性直肠癌患者的研究表明，在 T1 和 T2 患者中，局部切除的切缘阳性率比经腹切除者高 (95% vs 76%; P<0.001)¹⁸⁵。在 T1N0 的患者中，局部切除组的 OS 略低，且有统计学意义。有趣的是，尽管不是所有研究均支持¹⁸⁷，有限的数据显示，在 I 期直肠癌中，TEM 比广泛切除的肿瘤结局更好。^{183,186}

鉴于如上所述，在对进一步行经腹切除的患者的标本的仔细检查中已发现有 T2 分期和高危因素的存在，所以，谨慎地选择 T1N0 直肠癌患者进行局部切除非常重要。

经腹切除

对于未达到局部切除标准的直肠癌患者应该行经腹切除。尽量选用保留器官功能的手术，如保持括约肌功能，但不是所有的病例都能达到这一要求。术前新辅助放化疗可能使肿瘤体积缩小（详见“新辅助/辅助治疗”），对那些因为肿瘤体积过大而难以行保留肛门括约肌手术的患者而言，新辅助放化疗也许可以让保肛手术成为可能。

经腹直肠切除建议行 TME 手术，TME 操作涉及将直肠系膜内的结构当作一个“肿瘤包裹”整块锐性切除，包括相关的血管淋巴管结构、脂肪组织和直肠系膜筋膜。TME 还可以保留自主神经功能^{152,175,188}。直肠癌淋巴结引流区域与部位有关。远端直肠癌能向上方和侧方的淋巴结转移，但是近端直肠癌几乎只向上方转移¹⁸⁹。TME 手术目的就是要根治性切除肛提肌以上的肿瘤所在的淋巴引流区域¹⁹⁰。专家组不建议常规扩大清扫范围至髂血管旁淋巴结，除非临床怀疑有转移。对肛门功能完好而且远端清扫彻底的患者，TME 后可以行结肠肛管吻合。

对于病灶位于中部或者上部直肠癌，可以采取低位前切除术（LAR）切除至肿瘤下界远侧 4~5cm，然后行结直肠吻合重建术。当结直肠重建不能完成时，需要行结肠造口。推荐行广泛的直肠系膜切除以期提高淋巴结廓清的效果和增加取得阴性 CRM 的可能性。

如果肿瘤直接侵犯了肛门括约肌或者肛提肌，那么就必须行 APR 手术。如果完整切除肿瘤并切缘阴性则会导致肛门括约肌丧失功能而大便失禁的话，APR 手术也是必须的选择。APR 手术涉及整块切除直乙交界、直肠和肛门，连同周围的肠系膜、直肠系膜（TME）以及盆腔软组织，该术式需要结肠造口¹⁹¹。在 NSABP R-04 试验中，接受 APR 手术的患者较接受保肛手术的患者在术后 1 年时自我感觉身体形象更差、排尿症状更明显、性生活质量更差¹⁹²。肛提肌外 APR 较传统的 APR 更有优势，包括 CRM 阳性率低以及局部复发率低¹⁹³。

病理科医生在 TME 手术之后评估手术标本中起到重要作用，评估包括大体评价标本外观以及系膜完整性和 CRM^{194,195}。NCCN 专家组定义 CRM 阳性为距切缘 1mm 内可见肿瘤细胞（见上述病理章节）^{91,93,102}。直肠系膜标本的具体评估应该实行评分，如荷兰直肠癌研究中提供的方法，而该方法受到了专家组的认可⁹¹。

最近一项回顾性研究得出结论，与 LAR 相比，行 APR 的患者局部控制率及总体生存率较差^{196,197}。这些差异是否由手术操作、病人和肿瘤的相关特性、或这些因素联合起来的影响所致，现在并不清楚。然而，最近的一项包含欧洲 5 个大型试验共 3633 名 T3-4 直肠癌患者的回顾性研究也证实了 APR 手术本身增加了局部复发和死亡的风险¹⁹⁶。重要的是，患者的生活质量在是否具有永久性人工肛门的两组之间是相当的。^{198,199}

腹腔镜切除

腹腔镜直肠癌手术的随机试验数据近几年逐渐成熟²⁰⁰⁻²⁰³。

一项大型的多中心前瞻性临床研究，非随机入组了 4405 位直肠癌患者，腹腔镜及开放手术在复发及总生存率方面没有明显差异，但腹腔镜组的术后并发症较少，其他生活质量的相关指标较好²⁰⁴。在非劣效性设计的III期

研究 COLOR II 试验中，局灶性直肠癌患者随机分成腹腔镜和开腹手术组，短期的次要终点显示，腹腔镜组术中失血少，住院时间缩短，肠道功能恢复更快，但手术时间较长²⁰⁵。而切除完整性，CRM 阳性率，死亡率，并发症率两组之间没有差异。主要终点显示，3 年的局部复发率两组相同，均为 5%，DFS 及 OS 两组间亦无统计学差异²⁰⁰。

在比较腹腔镜和开放手术的 CLASICC 试验中，794 名患者接近一半是直肠癌²⁰⁶。两组直肠癌局部复发率、无瘤生存率（DFS）、总生存率（OS）没有差异。CLASICC 试验的 5 年随访结果也证实两组之间上述疗效指标并无差异，尽管腹腔镜手术组的患者 OS 有延长的趋势（52.9% 对 60.3%， $p=0.132$ ）²⁰⁷。

COREAN 临床研究随机入组了 II 及 III 期中低位直肠癌患者行开放手术或腹腔镜手术²⁰⁸。主要终点 3 年 DFS 在两组之间并无明显差异，开放手术组为 72.5%（95% CI, 65.0-78.6），腹腔镜手术组为 79.2%（95% CI, 72.3-84.6）²⁰¹。对比腹腔镜和开放直肠癌手术随机试验的结论受到某些因素混淆²⁰⁹，而且，腹腔镜直肠手术的长期生存结果尚未报道。

另外两个临床试验，ACOSOG Z6051 和 AlaCaRT 报道了病理结局^{202,203}。在 Z6051 中，主要终点由 CRM>1mm、远端切缘阴性以及 TME 手术完成度组成²⁰²。而两组间这三项指标及成功切除率均无明显差异。例如，完成或几近完成 TME 手术的比例腹腔镜组为 92.1%（95% CI, 88.7-95.5）而开放手术组为 95.1%（95% CI, 92.2-97.9），差距仅 -3.0（95% CI, -7.4-1.5； $P=0.20$ ）。然而，并未达到腹腔镜手术的非劣效性标准。在 AlaCaRT 中，主要终点也是由切除质量标准组成²⁰³。腹腔镜组切除的成功率为 82%，而开放手术组成功率 89%，差异为 -7.0%（95% CI, -12.4% 至 无穷大）。CRM 阴性率分别为 93% 和 97%（RD -3.7%；95% CI, -7.6%~-0.1%； $P=0.06$ ）。和 Z6051 一样，AlaCaRT 亦并未达到腹腔镜手术的非劣效性标准。此两项试验均需要更长期的肿瘤结局的随访。

目前相关研究的综述，荟萃分析及小型的临床研究也已报道^{201,210-223}，均认为腹腔镜手术方式安全可行。而且，一项对国家癌症数据库超过 18000

例接受LAR手术的直肠癌患者的研究表明，开放手术与腹腔镜手术的短期肿瘤结局相近²²⁴。

总体来说，与开放手术相比腹腔镜手术有着相似的近期及远期预后^{200,201}，同时一些研究也显示腹腔镜手术的CRM阳性率较高及TME手术完成率较低^{202,203}。因此，专家组认为可考虑实施直肠癌腹腔镜手术原则如下：此手术应由有经验的外科医师进行，术中需全面细致的腹腔探查，仅用于指南中描述的低危型肿瘤。国际专家组已经制定了腹腔镜下TME的标准技术细节²²⁵。

可切除非转移性疾病的新辅助/辅助治疗

因为较高的局部复发风险，II期（T3-4，淋巴结阴性，肿瘤穿透肠壁肌层）或III期直肠癌（淋巴结阳性，无远处转移）的新辅助/辅助治疗通常包括局部区域治疗，因为局部复发危险较高。这种风险主要因为直肠与盆腔结构和脏器间的间隙太小、直肠无浆膜包裹以及手术切除时因技术难度而难以获得较宽的手术切缘。与之相反，结肠癌的辅助治疗更多的是关注如何预防远处转移，因为结肠癌的局部复发率很低。

与单纯手术相比，虽然术前多学科综合治疗降低了直肠癌的局部复发率，但同时也增加了毒副反应（例如放射性损伤、血液学毒性等）^{101,226,227}。因此，建议对那些具有局部复发低风险的直肠癌患者（如高位T3N0M0病灶，切缘干净，具有预后良好的因素），也许采用手术及术后辅助化疗更合适^{101,228,229}。另一方面，近来的一项多中心回顾性研究结果表明，术前EUS或MRI分期为T3N0的188例直肠癌，全部接受术前放化疗，术后的标本进行病理检查后发现其中22%的患者伴有转移阳性淋巴结²³⁰，提示很多患者术前分期过低，应该能从放化疗中获益。因此，对T3N0的直肠癌，指南推荐术前放化疗。

包含手术、放射治疗（RT）和化学治疗的多学科综合治疗推荐适用于绝大多数的II/III期直肠癌患者。而术前盆腔放射治疗的应用正在发生革新。目前，对这些患者的治疗，指南推荐两种可行的治疗模式：1) 放化疗→手

术→化疗；2) 化疗→放化疗→手术。围手术期的治疗（放化疗、化疗）总疗程不超过6个月。

术前放疗 vs 术后放疗

有一些临床试验比较了术前放疗和术后放疗的情况^{231,232}。德国直肠癌研究协作组开展了一项大型的前瞻性随机对照临床试验(CAO/ARO/AIO-94试验)，比较术前和术后同期放化疗治疗II/III期直肠癌的疗效²³¹。该研究结果表明术前放化疗显著降低局部复发（6%对13%，P=0.006），也显著减少了治疗相关毒副反应（27%对49%，P=0.001），但两组的总生存相似。本试验的长期随访结果已报道¹⁹⁰。术前放疗组与术后放疗组的10年局部复发率分别为7.1%与10.1%（P=0.048）。两组患者的10年总生存率（59.6% vs 59.9%; P = 0.85），无病生存率及远处转移率相似。有趣的是，最近一项SEER数据库4724例T3N0直肠癌患者的研究发现，与围手术期不加放疗相比，术后放疗可显著降低肿瘤死亡风险（HR, 0.69; 95% CI, 0.58-0.82; P<0.001），而术前放疗无显著差异（HR, 0.86; 95% CI, 0.72-1.04; P=0.13）²³⁴。

据推测术前放射治疗的优点不但与肿瘤的反应有关，也和正常组织的保护相关^{231,232,235}。首先，肿瘤体积的减小，可能使得切除更加容易，也可能增加保留肛门括约肌功能的可能性。尽管一些研究提示术前放疗或放化疗增加了直肠癌保肛率^{231,232}，但最近发表的两个涉及直肠癌术前放化疗随机试验的荟萃分析并不支持这个结论^{236,237}。其次，未接受手术治疗的照射野组织氧含量较好，可能有助于增加对放射治疗的敏感性。再次，术前放疗还可以避免对小肠产生放射性损伤，因为由于粘连，术后这些小肠往往堆积于盆腔。最后，由于放疗野内的组织结构将被切除，因此，术前放疗增加了利用更健康的结肠来进行吻合的可能性（也即吻合口始终未受放疗的影响，因为照射过的肠段都被切除了）。

然而，术前放疗的一个缺点是可能使那些其实并不需要辅助放疗的早期病例接受了过度治疗^{231,238}。所幸的是，直肠癌术前分期技术的改进，如MRI和CT，使得术前分期越来越准确，但是分期过高的情况仍然存在²³⁰。权衡这些优缺点，专家组推荐对II/III期直肠癌进行术前放化疗。术后放化疗

推荐用于术前分期为 I 期但经术后病理标本检查确定分期为 II/III 期的直肠癌。术后放化疗方案通常采用“三明治（夹心饼）”式的治疗模式——在放射治疗之前和之后给予化疗（经典的方案以 5-FU 为基础）^{229,239,240}。

和放射同步的化疗

有许多临床试验评价了在放疗中加入化疗来辅助手术治疗直肠癌的效果，这些试验中有根据术前临床分期而实行的术前同期放化疗（如内镜超声下的 T3-4），也有根据术后病理分期而对 pT3 和/或 N1-2 直肠癌施行的术后放化疗²⁴¹。同期化疗辅助术前/术后放疗假定的好处包括局部放疗增敏和全身肿瘤的控制（也即根除了微小转移灶），而且，术前放化疗还有可能增加病理完全缓解率（pCR）和保肛率。

一项比较术前单纯放疗和 5-FU/LV 同期放化疗辅助手术治疗无远处转移 T3/4 直肠癌的研究发现，两组间的总生存和保肛率并无差异，但是术前同期放化疗组获得了较高的 PCR (11.4% 对 3.6%，P<0.05) 和较低的局部复发率(8.1% 对 16.5%，P<0.05)，同时也具有较多的 3/4 度毒副反应(14.6% 对 2.7%，P<0.05)²⁴¹。

一项评价术前同期放化疗治疗 T3/4 可切除直肠癌的 III 期临床试验的初步结果表明同期联合 5-FU/LV 化疗后增加了放射治疗的抗癌效果²⁴²。与手术加术前单纯放疗相比，手术联合术前同期放化疗的多学科治疗显著缩小了肿瘤体积，降低了 pTN 分期，减少了脉管和神经浸润²⁴²。该试验共有四个研究组，分别是术前放疗组、术前放化疗组、术前放疗加术后化疗组和术前放化疗加术后化疗组，来自该试验更多的成熟的结果显示不论术前还是术后联合应用 5-FU 为基础的化疗，均未能明显改善总生存²⁴³。

上述结论被 2009 年一项包含 4 个随机对照试验的系统性回顾研究所证实²⁴⁴。此外，近期一项包含 6 个随机对照试验的回顾研究显示在 III 期患者中联合放化疗可以降低局部进展期直肠癌的复发风险，但是在总生存，30 天内死亡率，保肛率和迟发毒性方面无显著差异。²⁴⁵ 与此类似，另一项回顾性研究显示在 II 期和 III 期可切除直肠癌患者中进行术前放化疗，提高了病理缓解率和局部控制，但是和无病生存和总生存不受影响。²⁴⁶ 最近另一项旨在对比新辅助放化疗与新辅助放疗的包含 5 个随机对照临床试验的荟萃分析也得出了相似的结论。²²⁷

至于与直肠癌放疗同期联合的化疗的类型²²⁹，一项 III 期临床试验（中位随访 5.7 年）的结果支持 5-FU 推注/LV 与 5-FU 灌注等效，该试验中直肠癌根治术后辅助同期放化疗，静脉持续灌注 5-FU 或 5-FU 推注/LV，结果无论总生存还是无复发生存均无显著差异，但 5-FU 推注带来了更大的血液学毒性²⁴⁰。然而，另外一项早些时候发表的 NCCTG（中北地区癌症治疗组）试验结果却表明，与 5-FU 推注相比，直肠癌术后盆腔放疗期间给予 5-FU 持续静脉灌注化疗显著提高总生存率²³⁹。该试验中大多数患者均为淋巴结转移阳性。本学组认为，对于不能耐受卡培他滨或静脉持续灌注 5-FU（此两种药物均为放化疗方案中的首选药物）的患者，可考虑 5-FU/LV/RT 推注。

近来有几项研究证实在直肠癌围手术期放化疗中，卡培他滨等效于 5-FU^{247,248}。随机试验 NSABP R-04 采用静脉输注 5-FU 联合或不联合奥沙利铂，对比卡培他滨联合或不联合奥沙利铂治疗 1608 例 II/III 期直肠癌^{248,249}。局部复发率、DFS、OS、病理完全缓解率、保肛率和外科降期率在各个治疗方案组间并没有差异，但是，含奥沙利铂的治疗增加了毒性。

类似的是，一项 III 期随机试验纳入 401 例 II/III 期直肠癌，接受 5-FU 或卡培他滨为基础的同步放化疗，术前或术后进行，结果显示卡培他滨的 5 年 OS 非劣效于 5-FU（卡培他滨 75.7% 对 5-FU 66.6%，非劣效检验 p=0.0004），优效性检验显示卡培他滨具有交界性的生存优势（p=0.053）²⁴⁷。而且，该研究中，卡培他滨显示出显著的 3 年 DFS 优势(75.2% 对 66.6%，p=0.034)²⁴⁷。因为这些研究结果，目前在指南中卡培他滨在直肠癌术前同期放化疗中被作为 2A 类证据推荐。专家组认为对那些能够接受自我口服化疗、依从性良好的患者，卡培他滨是静脉输注 5-FU 的一种可以接受的替代治疗选择。

加入奥沙利铂：为了尝试提高 5-FU/RT 或卡培他滨/RT 的新辅助治疗疗效，几项大型的 III 期随机试验 (ACCORD-12, STAR-01, R-04, and CAO/ARO/AIO-04) 探索了将奥沙利铂加入到治疗方案中。在 STAR-01 试验关于主要肿瘤反应的预期中期分析报告中指出，接受 5-FU/奥沙利铂/RT 治疗的患者，3/4 度毒性的发生率远高于接受 5-FU/RT 者(24% 对 8%，p<0.001)，而两组间的病理缓解率没有差异（两组 pCR 率均为 16%）²⁵⁰。NSABP R-04 试验近期报道的结果显示奥沙利铂的加入并没有带来临床结局的进一步改

善，包括研究终点 ypCR、保肛率和手术降期率，反而，治疗毒性增加^{248,249}。本试验需要长期随访来观察长期的局部复发率及 PFS。关于 STAR-01 研究的 OS 和 R-04 研究的局部肿瘤控制结果会有后续报道。

ACCORD 12/0405-Prodigie 2 临床研究报道了相似的结果，对卡培他滨/RT (45 Gy)与CapeOx/RT (50 Gy)方案进行了对比。最终研究终点是ypCR²⁵¹。本试验中奥沙利铂化疗组与对照组ypCR 率分别为19.2% 与13.9% ($P = 0.09$)。在ACCORD 12试验中，接受含奥沙利铂治疗和更大剂量放疗的患者，手术标本残留少量癌细胞（但未达ypCR）的比例显著增加（39.4% 对28.9%， $p=0.008$ ），但这些试验结果并未转化为3年局部复发率，DFS及OS获益。

德国CAO/ARO/AIO-04临床研究的结果已发表^{252,253}。这项研究同样把奥沙利铂加入5-FU同步放化疗方案中。与STAR-01, R-04, and ACCORD 12 临床试验相比，奥沙利铂组存在更高的yPCR获益(17% vs. 13%, $P = 0.038$)²⁵³，但是此结果也可能是由于两组患者应用的5-FU方案存在差异而导致的²⁵⁴。这项研究最近报道的主要终点DFS数据显示奥沙利铂组的3年DFS为75.9% (95% CI, 72.4%-79.5%)，对照组为71.2% (95% CI, 67.6%-74.9%)，($P=0.03$)²⁵²。重要的是AIO-04 试验在辅助化疗中应用了奥沙利铂，但是其他临床试验中则无相似治疗，因此试验间的交叉比较分析将会受到限制。

因此，目前并不推荐将奥沙利铂用于非转移性直肠癌的术前新辅助放化疗中。

加入靶向药物：II 期EXPERT-C临床研究入组了165例患者分析西妥昔单抗联合放疗对PCR率的影响²⁵⁵。对照组应用CapeOx 方案续贯卡培他滨/RT，术后再行CapeOx方案化疗。实验组在化疗各阶段都另加西妥昔单抗每周方案。*KRAS* 基因2/3号外显子野生型患者应用西妥昔单抗有总生存率获益(HR, 0.27; 95% CI, 0.07-0.99; $P = 0.034$)，但是主要终点完全缓解率并无差异^{256,257}，因此对此方案的价值需要进一步验证。

II 期多中心随机研究SAKK 41/07试验评估了帕尼单抗联合以卡培他滨为基础的同期放化疗方案在KRAS 基因野生型局部进展期直肠癌患者中的疗效²⁵⁸。其主要终点为病理接近完全缓解和完全缓解，发生率为帕尼单抗组53% (95% CI, 36%-69%) vs.对照组32% (95% CI, 16%-52%)。接受帕尼单抗的患者发生3级或以上的化疗毒性比例较高。

一项57例可切除的T3/T4直肠癌患者的 II 期临床研究评估了术前8周应用卡培他滨、奥沙利铂、贝伐单抗以及放射治疗，术后进行FOLFOX/贝伐单抗辅助治疗²⁵⁹。5年OS为80%，5年DFS为81%。然而，此研究的ypCR的主要终点并未达到，毒性反应强，辅助治疗的依从性较差。

其他在辅助化疗或新辅助化疗加用伊立替康或贝伐单抗的 II 期临床研究也已启动²⁶⁰⁻²⁶²。但是目前专家组仍不建议直肠癌放疗同时应用奥沙利铂，伊立替康，贝伐单抗，西妥昔单抗或帕尼单抗。

诱导化疗

一些小型临床试验对放化疗及手术前应用一个疗程的新辅助化疗进行了研究²⁶³⁻²⁶⁸。西班牙的 II 期GCR-3临床研究，随机分为两组，放化疗前或术后应用CapeOx^{265,269}。结果显示两组患者PCR率相似，并且诱导化疗组对毒性反应有较好的耐受。另外一项 II 期临床研究随机按放化疗与手术是否应用FOLFOX诱导化疗患者分为两组²⁶⁷。两组患者并无生存差异，但是诱导化疗组存在较高的毒性反应。II 期AVACROSS临床试验研究了贝伐单抗+CapeOx 作为诱导化疗的安全性和有效性，以及是否优于卡培他滨 / 贝伐单抗+放化疗+手术治疗²⁶⁸。此方案可耐受并且PCR率为36%。

诱导化疗可能的益处包括早期避免和消灭微转移，获得更高的PCR率，缩短回肠造口状态的时间，缩小肿瘤利于手术切除，以及提高化疗耐受性和完成率。这种可取的治疗方法已被加入到2015版的指南中。

单纯术前化疗代替放化疗

一项小型单中心 II 期先导性试验对 II / III 期直肠癌患者应用 FOLFOX / 贝伐单抗诱导化疗后行手术切除，而仅对诱导化疗后疾病稳定或进展的患者术前加做放化疗²⁷⁰。所有 32 例受试者均获得 R0 切除，4 年 DFS 达 84% (95% CI, 67%-94%)。由癌症临床研究同盟发起的 N1048/C81001/Z6092 正在进行中，该临床研究旨在分析 II 期及 III 期高位直肠癌患者行单纯术前化疗的有效性，探索术前新辅助化疗是否可以带来至少 20% 肿瘤退缩。

(clinicaltrials.gov NCT01515787)。该方法可避免放疗导致的并发症。

放射治疗的技术细节

关于放射治疗的具体实施问题，放疗的多野照射区域应包括肿瘤或瘤床以及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结和髂内淋巴结。累及前壁结构的 T4 直肠癌，其放疗野还应包含髂外淋巴结在内，而侵犯远端肛管的直肠癌放疗野则还要包括腹股沟淋巴结。传统推荐的放疗剂量是盆腔照射 45-50Gy/25-28 次，3 或 4 个照射野，鼓励采用改变体位或其他技术来最大程度减少小肠的照射。肿瘤放射治疗学组 (RTOG) 绘制了一套正常男/女性盆腔轮廓图谱 (可在线获取 <http://www.rtog.org/CoreLab/Contouring Atlases.aspx>)²⁷¹。IMRT (调强放疗) 仅应用于临床试验或特殊临床情况，包括对复发病灶的再次照射或特殊解剖情况。

术前治疗、手术治疗以及术后辅助化疗之间的协调是很重要的。对施行术前放化疗的直肠癌患者，专家组建议术前为期 5 周半的放化疗全部结束后等待 5-12 周的间歇期再行手术治疗，以便患者能从术前放化疗毒性中恢复。尽管有证据显示较长的间歇期可以增加肿瘤的 pCR 率²⁷²⁻²⁷⁶，但是否带来相应的临床获益尚未清楚。一个国家癌症数据库的分析结果显示间歇期 >8 周可以增加 pCR 率²⁷⁷，然而一些其他相似的分析认为 >56 或 60 天 (8-8.5 周) 的间歇期会导致切缘阳性率高、保肛率低、和/或生存期缩短^{278,279}。然而，当临幊上需要时，更长的间歇期并不会增加手术出血量，不会延长手术时间，也不会增加切缘的阳性率²⁸⁰。

短程放射治疗

来自欧洲的几项研究旨在探索不联合化疗的术前短程放疗 (25Gy/5 天) 治疗直肠癌的疗效。瑞典的直肠癌临床试验表明，与单纯手术比较，术前短程放疗 (5 天) 加手术治疗可切除直肠癌获得了更好的生存，降低了局部复发率²⁸¹。然而，2005 年该研究发表了随访结果，表明接受术前短程放疗的患者，术后因为肠梗阻和其他胃肠道并发症而再次入院的风险增加²⁸²。另外一些试验探索了 T1-3 直肠癌术前短程放射治疗的疗效，发现尽管肿瘤的局部控制率提高了，但总生存并没有得到显著改善^{150,283,284}。一项纳入了 1350 例直肠癌患者的多中心研究旨在比较如下两种治疗模式：a) 短程术前放疗，无术后治疗；b) 无术前放疗，仅采用术后治疗，包括部分选择性病例采用术后放化疗 (即手术后 CRM 阳性患者) 和手术后无肿瘤残留证据者不加术后放疗 (即仅化疗)²⁸⁵。结果表明术前放疗组局部复发率显著降低，且 3 年无病生存率 (DFS) 有 6% 的绝对获益 (P=0.03)，但未观察到两组间的总生存有差异^{285,286}。

最近发表了一项短程放疗试验 (荷兰 TME 试验²⁸³) 的长期 (12 年) 随访结果²⁸⁷。分析显示与单纯手术相比，接受放疗加手术并获得阴性 CRM 的 III 期直肠癌患者其 10 年生存率显著提高 (50% 对 40%，p=0.032)²⁸⁷。然而，这项长期随访结果也表明接受放疗组患者的第二原发恶性肿瘤和非直肠癌致死要比对照组更常见 (第二原发癌 14% 对 9%)，对那些淋巴结转移阴性的患者，这一点就抵消了所有的生存获益。

波兰的一项随机研究入组 312 例患者，直接比较术前短程放疗和常规术前长程放化疗的疗效，结果显示局部复发和生存均无差异²⁸⁸。同样地，一项澳大利亚/新西兰的研究 (TROG 01.04) 入组 326 例患者随机接受短程放疗或长程放化疗，结果显示局部复发和生存均无差异²⁸⁹。近期该试验的长期随访结果显示，不仅两者间 3 年局部复发率相类似，此外，迟发毒性比例，远处转移和无复发生存率均无显著差异。最后，最近还有一项研究比较了短程放疗 + 延期手术和长程放化疗 + 延期手术之间的差异²⁹⁰。尽管长程放化疗组的肿瘤缩小和降期程度较高，但两组在 R0 切除率、术后并发症率均无差异。

一个 2014 年的系统回顾包含了 16 项研究（随机对照试验，II 期临床研究以及回顾性研究），着重于短程放疗与直肠癌切除手术之间的间隔²⁹¹。与延迟手术组（间隔 5-13 周）相比，立即手术组（间隔 1-2 周）的出现严重的急性放疗后毒性的比率较低，但术后非严重并发症发生率较高。延迟手术组 pCR 率显著升高，而保肛率和 R0 切除率无明显差异。

总之，与常规放疗相比，短程放疗似乎也能提高有效的局部控制，而且不影响总生存，因此，对于 T3N0 或 T1-3N1-2 的直肠癌的患者来说是个合适的选择。T4 期不推荐使用短程放疗。在考虑短程放疗时，推荐先进行一个多学科评估，讨论是否需要降期以及远期毒性的可能性。

对新辅助治疗的反应

新辅助治疗后 50-60% 的直肠癌患者肿瘤降期，PCR 率高达 20%²⁹²⁻²⁹⁸。近期一些研究显示直肠癌患者对新辅助治疗的反应与疾病远期预后相关。MERCURY 临床研究入组了 111 位患者并进行了 MRI 检查及病理分期²⁹⁹。多因素分析显示肿瘤的 MRI 评估降期级别与 OS 及 DFS 相关。肿瘤降期较差与较好者 5 年 OS 分别为 27% 比 72% (P = 0.001)，5 年 DFS 分别为 31% 比 64% (P = 0.007)。相似结果也见于 CAO/ARO/AIO-94 研究中，病理完全缓解患者的 10 年累计远处转移率和 DFS 分别为 10.5% 和 89.5%；而缓解较差者相应的数据为 39.6% 和 63%³⁰⁰。近期一项入组了 725 例患者的回顾性研究也得出相似结果²⁹⁶，研究显示肿瘤的病理降期与患者的预后相关，病理完全、中度及较差缓解的直肠癌患者 5 年 RFS 分别为 90.5%, 78.7%, 58.5% (P < 0.001)。远处转移率与局部复发率也与肿瘤对新辅助治疗的反应相关。

肿瘤对新辅助治疗的反应除了它的预后价值，初步证据提示其还有疗效预测价值。EORTC 22921 临床研究的亚组分析表明降期到 ypT0-2 患者比降期到 ypT3-4 期患者更有可能受益于辅助化疗²⁹²。另一项回顾性研究也得出相似的结果³⁰¹。虽然目前没有前瞻性数据预测肿瘤降期或 PCR 患者会有辅助化疗的获益，专家组仍然强烈建议行辅助化疗。

对临床完全缓解患者的等待观察性非手术治疗方式

随着术前治疗方法及影像技术进步，一些学者认为术前放化治疗后临床完全缓解的患者可以不必行手术治疗。2004 年，Habr-Gama 等³⁰² 回顾性对比了 71 名未行手术治疗的 CCR (27% 的病人) 与 22 例 (8%) 临床不完全缓解但 TME 术后显示 PCR 的患者的预后结果，数据显示非手术组 5 年 OS 及 DFS 分别为 100% 与 92%，手术组分别达到 88% 和 83%。然而，其他的研究并未有令人信服的结果，许多临床医生对这种方法也持怀疑态度³⁰³。

最近的一项前瞻性研究采用更加全面严格的评价标准从 192 位患者中挑选出 21 (11%) 严格意义上的 CCR 患者并严密细致随访，同时与 20 例术后显示 PCR 的患者进行了对比³⁰⁴，25 个月的中位随访后仅有 1 位非手术患者出现了局部复发，这位患者也随即接受了成功的补救手术。两组患者的长期预后并无统计学差异，非手术组 2 年 DFS 与 OS 分比为 89% (95% CI, 43% 至 98%) 和 100%，手术组分别为 93% (95% CI, 59% 至 99%) 和 91% (95% CI, 59% 至 99%)。短期功能效果来说，非手术组要好很多，有更好的肠道功能评分，较低的尿失禁比例，并且 10 例患者避免永久结肠造口术。

关于非手术治疗方式目前有越来越多的证据，其中有一些非随机前瞻性分析，但可能仍需更多进一步的研究。例如一项研究显示，49% 的患者在接受以 5-FU 为基础的放化疗后可获得临床完全缓解，其 5 年无复发生存率为 69%；对这部分病人采取严密监控，当发现肿瘤复发时尽可能行补救手术，则 5 年无复发生存率可提高至 94%³⁰⁶。

尽管现存数据令人振奋，但是要想 CCR 后用等待观察方法应用于常规临床实践，仍需要进行更多的长期严密随访的大样本临床研究³⁰⁹。与此同时，近期研究显示无论 FDG-PET，MRI，或 CT 均不能精确评估病理完全缓解，因此使得在采取非手术模式时，患者选择存在非常大的困难¹⁶⁴⁻¹⁷²。此外，在部分原发灶病理完全缓解的病人中，仍可见淋巴结转移³¹⁰。总之，专家组不支持对局限性直肠癌以该方法作为常规治疗模式。

辅助化疗

II、III期直肠癌患者术前放化疗后无论病理结果如何，若未接受新辅助化疗，则均推荐术后进行辅助化疗，尽管术后辅助化疗用于直肠癌的研究不多，其作用亦未完全明确³¹¹。EORTC 22921 试验中发现，与术前新辅助放化疗相比，加用 5-FU 为基础的术后辅助化疗对局部控制率没有带来获益²⁴³，但是，该研究确实观察到术前放疗（+/-5-FU 为基础化疗）的患者，加用辅助化疗（+/-放疗）后改善了无病生存率（DFS）（HR=0.87, 95%CI,0.72-1.04, P=0.13）²⁴³。该试验的长期随访结果进一步证实了 5-FU 辅助化疗并未改善 OS，而 DFS 的差异亦更不显著（HR=0.91, 95%CI,0.77-1.08, P=0.29）³¹²。该研究的局限性在于只有 43% 的患者完成了所有疗程的辅助化疗。其他一些临床试验均未发现术后采用 5-FU 单药化疗有 OS 及 DFS 获益。^{313,314}

其他研究作了在辅助治疗中使用更多现代药物的探索。ECOG E3201 III期临床试验研究了在 II/III期直肠癌接受了术前或术后放化疗后，在 5-FU/LV 基础上加用奥沙利铂（FOLFOX）或伊立替康（FOLFIRI）辅助化疗的疗效。该研究后来被一项贝伐单抗的试验所取代，但早期报告显示这组人群（165 例）使用 FOLFOX 是安全的³¹⁵。非盲的 ADORE II 期试验将 321 例新辅助治疗及手术切除后的直肠癌患者随机分配到 5-FU/LV 或 FOLFOX 两个辅助化疗组³¹⁶。结果显示 FOLFOX 组的 3 年 DFS 更高，为 71.6% 对 62.9%（HR, 0.66; 95% CI, 0.43-0.99; P=0.47）。CAO/ARO/AIO-04 试验发现，在 5-FU 新辅助和辅助治疗中加入奥沙利铂可改善 3 年 DFS（75.9% 对 71.2%; P=0.03）²⁵²。

最近一项研究发现，接受新辅助放化疗后获得完全病理缓解的患者术后未行额外的辅助化疗的 5 年 DFS 和 OS 分别为 96% 和 100%³¹⁷。另外，一个包含 4 个随机对照试验（1196 例患者）的荟萃分析显示，对于 II/III期直肠癌的患者，在术前新辅助治疗及手术后进行 5-FU 为基础的辅助化疗（5-FU/LV，卡培他滨或 CapeOx）不改善 OS、DFS 及远处转移率³¹⁸。然而，更近期的研究发现，加用辅助奥沙利铂为基础的辅助化疗可改善 DFS，但上述荟萃分析未包含该项，并且其他荟萃分析均得出了相反的结论^{319,320}。本专家组仍支持使用辅助化疗。

NCCN 结直肠癌数据库的一项近期分析显示，2073 例 II/III期直肠癌患者接受新辅助治疗后，203 例患者（9.8%）未接受任何指南中推荐的辅助化疗³²¹。多因素分析发现完全病理缓解，感染，回肠/结肠造口未回纳，年龄，较差的体力状态，医保或贫穷等因素与未接受辅助化疗相关。SEER 数据库的研究结果显示，在普通患者群中接受上述辅助治疗者甚至更少（61.5%）³²²。病理分级，年龄，以及术后二次住院等因素与接受辅助化疗的可能性下降相关。

尽管对 II/III期直肠癌患者进行辅助治疗仍缺乏确凿数据的支持，专家组仍推荐 FOLFOX 或 CapeOx 作为首选方案。FLOX, 5-FU/LV, 或卡培他滨单药亦作为可选方案。5-FU 和卡培他滨也许特别适合于接受过 5-FU 或卡培他滨新辅助治疗有效的患者。

辅助治疗的时机及疗程：2011 年一项系统回顾及荟萃分析纳入 10 项研究共 15000 例结直肠癌患者的系统回顾和 meta 分析旨在探讨手术后辅助化疗的时机问题³²³，结果显示化疗每延迟 4 周，总生存就降低 14%，提示医学上一旦患者身体情况允许，辅助化疗就应及早开始。这些结果与其他研究相一致³²⁴。

直肠癌辅助治疗的最佳疗程仍不明确^{325,326}。在 MOSAIC 试验中，II/III期的结肠癌患者接受了为期 6 个月的 FOLFOX 辅助化疗³²⁷。而术前接受放化疗的直肠癌患者可缩短 FOLFOX 辅助化疗的疗程（即 4 个月）。

多基因检测

现已开发数项多基因检测技术，希望可以在 II/III期的结肠癌患者中提供预后和预测信息以帮助决定是否进行辅助治疗（详细讨论见结肠癌 NCCN 指南 www.NCCN.org）

在多基因分型检测技术，用于结肠癌的是“Oncotype DX 结肠癌”检测，它量化了 7 个复发高危基因和 5 个内参基因，将预后分为复发低危、中危以及高危³²⁹。对 QUASAR 和 NSABP C-07 试验中 II/III期的结肠癌患者的临床验证显示，复发评分是 II/III期的结肠癌复发、DFS 和 OS 的预后指标³³⁰。对于低危、中危以及高危组，3 年复发率分别为 12%、18% 及 22%。其他一些前瞻性研究亦得出相似的结论^{331,332}。

一个近期的前瞻性验证研究评估了此技术在 II/III 期的结肠癌中预测复发的作用³³³。对于荷兰 TME 试验中接受手术治疗而未行新辅助治疗的患者，复发评分是预测复发、远处转移及直肠癌特异生存率的指标。在 II 期直肠癌患者中，低危、中危以及高危组 5 年复发率分别为 11%、27% 及 43%。本专家组认为，这个测验提供的信息比其他高危因素更能提示复发风险，但是对其增加的价值提出质疑。而且，并没有证据显示在结直肠癌的患者中使用任何一种现有的多基因检测对于化疗的潜在获益有预测意义。本专家组认为目前并没有足够数据，不支持用多基因分型的方法来决定结直肠癌患者是否接受辅助治疗。

醛氢叶酸(Leucovorin)短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗，所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m² 的左旋亚叶酸等效于 400mg/m² 的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。几项研究表明低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发率没有差别³³⁴。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 500mg/m² 与 20mg/m² 反应率和生存率一致³³⁵。同样，Mayo Clinic 和 NCCTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，尽管两组的 5-FU 剂量不同，但亚叶酸剂量 200mg/m² 与 20mg/m² 的疗效无差异³³⁶。最后，如果上述方法均不可行，可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受，而且不引起 2 度以上的毒性，5-FU 的剂量可考虑适当上调(10% 以内)。

T1-T2 直肠癌的治疗建议

淋巴结阴性 T1 直肠癌，可经腹切除，如适合也可经肛门切除（详见手术方法）。如果局部切除术后的病理检查发现肿瘤组织学分化差、切缘阳性、肿瘤浸润至黏膜下肌层外 1/3 (sm3 级) 或淋巴管血管浸润 (LVI) 或

肿瘤重新分期为 T2，此种情况应该补行开腹切除术^{179,180}。对具有上述高危因素而未能接受二次手术切除的患者，应该考虑行全身化疗和放化疗（“三明治”式治疗，详见下述）作为辅助治疗以避免治疗不足，因为这种情况下淋巴结状态是不清楚的。

淋巴结阴性的 T2 肿瘤应行经腹切除术，因为单纯局部切除后可观察到高达 11%~45% 的局部复发率^{152,337,338}。

经腹切除术后病理证实的 pT1-2,N0,M0 者无需进一步治疗。如果病理检测为 pT3,N0,M0 或淋巴结阳性，专家组推荐术后应接受“三明治式”的辅助治疗方案，包括(1)初始第一疗程的 5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 CapeOx 的辅助化疗²⁷⁵，然后进行(2)同期 5-FU/放疗（持续灌注[首选]或推注+LV）或同期卡培他滨/放疗(首选)，然后再进行(3)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 CapeOx 的辅助化疗。

专家组推荐围手术期总疗程为大约 6 个月。上段直肠癌，病理证实为 T3,N0,M0，切缘阴性，无预后不良的组织学特征者，术后放疗的额外临床获益很小，术后可以考虑单纯辅助化疗，当然，大部分患者并不属于这类直肠癌。

T3-4 直肠癌, 淋巴结阳性, 局部不可切除或医疗上无法进行手术直肠癌患者 的治疗建议

术前临床分期为可切除的 T3-4,N0，或者任何 T,N1-2，或者局部无法切除的患者有两种可行的治疗模式：1) 化疗+长程放疗→手术(如果可能)→辅助化疗；或 2) 短程放疗(T4 期不推荐)→手术(如果可能)→辅助化疗；或 3) 化疗→放化疗→手术(如果可能)。5-FU 持续灌注/放疗或卡培他滨/放疗(两者均为 1 级证据)不论在何种治疗模式，均是首选的放化疗方案。另一可选择的放化疗方案为 5-FU 静脉推注+LV/放疗。首选的术前/术后化疗方案是 FOLFOX 或 CapeOx；其他可选方案是 5-FU/LV 或卡培他滨单药。此外 FLOX 方案可考虑用于术后治疗。

术前治疗后应考虑予以切除肿瘤，除非存在明显的禁忌。专家组建议临床治疗反应欠佳并不是手术的禁忌，通常情况下手术探查是合适的。患

者应在治疗结束 5-12 周内施行经腹切除。专家组推荐术前/术后治疗（包括化疗和放化疗）的总疗程为期 6 个月。当初始治疗结束后仍存在手术禁忌，患者应接受系统的全身治疗（详见 NCCN 指南之进展期或转移性结肠癌化疗方案）。此时 FOLFOXIRI 方案是不推荐的。

术前分期为 T3,N0 或 N1-2 的直肠癌，如果患者医学上对术前放化疗有禁忌，则应选择直接手术切除。如术后病理证实为 pT1-2,N0,M0，则术后可仅予观察；如术后病理证实为 pT3,N0,M0 或 pT1-3,N1-2,M0，术后应接受大约为期 6 个月的“三文治式”辅助治疗（详见上述 T1-T2 直肠癌的治疗建议）。上段直肠癌，病理证实为 T3,N0,M0，切缘阴性，无预后不良的特征者，术后放疗的额外临床获益很小，术后可以考虑单纯辅助化疗，当然，这类直肠癌患者是很少的。

不可切除肿瘤的剂量则应达到 54Gy 以上，而小肠的照射剂量应限制在 45Gy 以内。作为一种加量放射（boost radiation），术中放疗（IORT）340-344 直接将肿瘤暴露于放射线中，并可以将周围正常组织移出治疗野从而减少放射损伤，可以考虑应用于 T4 或复发性肿瘤或切缘太近或阳性的情况下以增加切除率。如果没有 IORT 的条件，可考虑予局部追加外照射 10-20Gy。

转移性直肠癌的处理原则

确诊为结直肠癌的患者大约 50%-60% 发生转移³⁴⁵⁻³⁴⁷，而且其中的 80%-90% 为不可切除肝转移^{346,348-351}。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现，肝脏为最常转移的器官³⁵²。然而，大约 20%~34% 的结直肠癌会出现同时性肝转移^{351,353}。有证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常意味着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中，接受结直肠癌肝转移瘤切除的 155 例患者中，与异时性肝转移相比，同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累（P=0.008）和更多的双肝叶转移（P=0.016）³⁵⁴。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移，因此，对这类患者的大多数而言，肝转移是主要的致死原因³⁵⁵。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一患者中肝脏是唯一的转移部位

³⁵⁰。而且，很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗，5 年生存率相当低^{346,356}。某些临床病理因素，例如肝外转移瘤的存在、转移瘤数目>3 个、转移前的无瘤生存期<12 个月，与结直肠癌患者的不良预后相关^{353,357-361}。

其他一些学术组织，包括 ESMO，已经专门制定了转移性结直肠癌的治疗指南³⁶²。如下讨论 NCCN 的推荐。

结直肠癌转移瘤的外科治疗

研究表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤，仍然有获得治愈的可能，因此，对结直肠癌肝转移的部分患者而言，治疗的目标应该是根治^{346,363}。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的 5 年无瘤生存率接近 20%^{358,361}，最近的一项荟萃分析显示 5 年总生存已达 38%³⁶⁴。而且，回顾性研究和荟萃分析表明，单发肝转移的患者，肝切除术后的 5 年总生存率高达 71%³⁶⁵⁻³⁶⁷。因此，结直肠癌肝转移的处理过程中，如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要³⁶⁸，将在下面详细阐述（见判定可切除性）。

有时结直肠癌的转移发生于肺³⁴⁵。在结直肠癌肝转移章节讨论的大部分治疗推荐均适用于结直肠癌肺转移的治疗^{369,370}。对部分严格挑选的病例，可以施行肝、肺转移瘤的联合切除术³⁷¹⁻³⁷⁴。

转移性结直肠癌患者，支持切除肝外转移瘤的证据非常有限。最近的一项回顾性研究分析了同期完全切除肝转移瘤和肝外转移瘤的疗效，发现 5 年生存率低于无肝外转移者，而且最终所有伴有肝外转移者均出现了肿瘤复发^{375,376}。然而，最近一项纳入 1629 例结直肠癌肝转移的全球分析提示，171 例患者（10.4%）同时接受了肝外和肝脏转移瘤切除，其中 16% 的患者在中位随访时间达 26 个月时仍然时无瘤生存。该结果提示，对经过良好选择的患者（即那些总的转移瘤数目更少的患者），同时切除（肝外和

肝脏转移瘤)可能会带来显著的生存获益³⁷⁴。近期一项系统回顾得出相似的结论, 经过严格挑选的病例, 也许可以从该治疗模式中获益³⁷⁷。

近来有资料提示对于肝切除术后仅限于肝脏的复发瘤, 二次手术切除仍然可以安全的实施。但是, 回顾性分析显示, 随后的每次有根治意向的手术, 其 5 年生存率是下降的, 而且, 手术时存在肝外病灶是预后不良的独立预测因素³⁷⁸⁻³⁸¹。近期一项回顾性研究入组了 43 例接受反复肝转移瘤切除术的患者, 结果显示 5 年 OS 与 PFS 分别为 73% 与 22%³⁷⁸。一项包含 27 个研究超过 7200 例患者的荟萃分析显示, 对无瘤间期长, 复发肿瘤孤立、较小或局限于单肝叶, 以及无肝外转移的患者实施再次肝切除术会有更大获益³⁸²。专家组的共识是肝或肺转移瘤的再次手术切除可以在严格筛选的患者中施行^{383,384}。

原发瘤可切除结肠癌伴发同时性可切除转移瘤时, 可采用同期或分期手术进行治疗, 详见下述“同时性可切除的肝或肺转移瘤”中的讨论。原发瘤未处理的同时性不可切除转移的病人, 如果未发生急性梗阻, 姑息性切除原发灶的适应证相当少, 全身性化疗是首选的初始治疗模式(详见“不可切除同时性肝/肺转移瘤”中的讨论)³⁸⁵。

肝脏为导向的治疗

尽管可切除肝转移瘤的标准治疗方案是手术切除。如果切除不可行, 影像介导的消融³⁸⁶⁻³⁸⁸或立体定向放射治疗(SBRT, 立体定向毁损性方式治疗[SABR])^{349,389,390}是理想可行的方案详见以下的相应阐述。然而, 很多患者并不适合手术治疗, 或者所患肿瘤无法通过 SBRT 达到边缘清楚的毁损治疗³⁸⁷或无法安全地接受 SBRT。无法手术切除或局部消融的仅有肝转移或主要病变位于肝脏的转移性结直肠癌患者, 经过筛选后可以给予经动脉的以肝脏为导向的治疗³⁹¹⁻³⁹³。非根治性的肝脏为导向的治疗方法在结直肠癌肝转移治疗中的应用仍倍受争议。

肝动脉灌注 (HAI)

在行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵, 以便术后进行肝动脉灌注(HAI)治疗肝转移瘤, 这仍不失为一个治疗选择并写入指南(2B 类证据)。一项随机临床研究中, 肝转移瘤切除后的患者, 使用 HAI 灌注去氧氟尿苷和地塞米松, 同时联合静脉 5-FU(±LV)全身化疗的患者其 2 年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组^{350,394}。该研究效力不足于检验长期生存结果, 但在随访的后期发现 HAI 组有生存更优的趋势(无统计学显著差异)^{350,395}。一些其他试验也显示 HAI 比全身化疗更能缩小肝转移瘤, 延长肝病灶进展时间, 但无益于生存期³⁵⁰。应用 HAI 时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题³⁶³。HAI 治疗的局限性包括潜在的胆道毒性³⁵⁰和需要专业技术人员。专家组的建议是 HAI 应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

动脉导向的栓塞治疗

经动脉的化疗栓塞(TACE)是通过肝动脉插管栓塞引起血管闭锁并进行局部化疗³⁹²。近期一项随机临床研究应用 HAI 灌注荷载伊立替康的药物释放载体珠(DEBIRI), 结果显示有 OS 获益(22 vs 15 个月, P=0.031)³⁹⁶。2013 年一项 meta 分析总结了 5 项观察性研究和 1 项随机对照研究, 尽管现有数据表明 DEBIRI 似乎对于结直肠癌肝转移是安全和有效的, 但仍然需要更多的临床研究来验证³⁹⁷。最近一项研究纳入 60 例结直肠癌肝转移患者, 随机接受 FOLFOX/贝伐单抗或 FOLFOX/贝伐单抗+DEBIRI³⁹⁸, 结果发现 DEBIRI 能显著改善主要研究终点 ORR(2 月时 78% vs 54%; p=0.02)。

类似的研究还有荷载阿霉素的载体珠。支持该治疗方法的最强疗效数据来源于原发性肝细胞癌的几项 II 期临床研究³⁹⁹⁻⁴⁰⁴。最近的一项系统回顾得出结论, 目前的数据尚不足以推荐 TACE 做为结直肠癌肝转移的治疗手段, 除非是临床研究⁴⁰⁵。经动脉导向的栓塞治疗用于结直肠癌肝转移, 专家组对此缺乏共识。因此, 该治疗方法被列为结直肠癌肝转移的 3 类推荐。

肝脏为导向的放疗

肝脏为导向的放疗方法包括微球体动脉放射栓塞术⁴⁰⁶⁻⁴¹⁶以及适型(立体)外照射放疗(EBRT)⁴¹⁷。

对转移部位进行外照射放疗(EBRT)可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例或患者有相关症状(3类推荐)或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括3D适型放疗、立体定向放疗(SBRT)^{349,389,418}和IMRT(调强放疗)，后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性⁴¹⁹⁻⁴²²。

放射性栓塞

最近的一项前瞻性III期随机临床试验发现，44例仅有肝转移的结直肠癌患者在初始治疗失败后接受全身化疗联合放射栓塞，能延长PFS(2.1对4.5个月，p=0.03)⁴²³。而该疗法对主要研究终点肝转移瘤进展时间影响更甚(2.1对5.5个月，p=0.003)。一项前瞻性、多中心II期临床研究使用钇-90玻璃微球对经过标准治疗失败后的结直肠癌肝转移病灶进行放射栓塞治疗，获得了2.9个月的中位PFS⁴²⁴。在治疗失败的病例中，原发瘤切除时CEA水平≥90和淋巴血管浸润阳性是OS的不良预后因素⁴¹⁵。有几个更大宗病例的临床研究探索钇-90玻璃微球用于标准治疗失败后的结直肠癌肝转移，结果表明该项技术是安全的，而且可能带来某些临床获益^{425,426}。

2015年ASCO年会报到的III期随机对照研究SIRFLOX(钇-90玻璃微球联合FOLFOX±贝伐单抗对比FOLFOX±贝伐单抗)⁴²⁷，研究评估了钇-90玻璃微球放射性栓塞一线治疗530例结直肠癌肝转移的安全性和有效性。尽管主要研究终点PFS并未达到，FOLFOX±贝伐单抗组10.2月，钇-90组10.7月(HR, 0.93; 95%CI, 0.77-1.12; p=0.43)，但研究组的肝脏PFS显著延长(钇-90组20.5月对比单纯化疗组的12.6月; p=0.002)。

尽管放射栓塞的毒性相对较低，但支持其有效性的证据却仅限于几个很小型的临床研究，且显示该技术能影响患者生存的证据非常有限⁴²⁸⁻⁴³⁰。放射性栓塞治疗用于结直肠癌肝转移，专家组对此缺乏共识。因此，该治疗方法被列为结直肠癌肝转移的3类推荐。

肿瘤消融术

对于转移瘤可切除者，尽管手术切除是局部治疗的标准，然而，有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能，这些情况下可以采用消融治疗⁴³¹。消融技术包括射频消融(RFA)^{387,432}、微波消融、冷冻消融、经皮无水乙醇注射和电凝等。对于那些不适合手术的、经过肝切除后复发的体积较小的肝转移瘤，能通过消融获得良好的边缘，越来越多的证据显示RFA是一个合理的治疗手段^{387,432-434}。RFA以外的其他技术的数据则相当有限⁴³⁵⁻⁴⁴¹。

一些回顾性研究比较了射频消融(RFA)和手术切除治疗肝、肺转移瘤的疗效^{366,441-444}，其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是5年生存率方面都优于^{431,445}。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于RFA的原因到底是由于患者选择的偏倚还是RFA的技术局限，或者是两个因素的共同作用，目前尚不清楚⁴⁴³。2010年ASCO的一项临床证据综述表明，在结直肠癌肝转移的治疗领域，有关RFA的价值研究还不充分，迄今未有随机对照试验结果报道⁴⁴¹。ASCO专家组认为目前该领域亟需进行更多的研究。2012年Cochrane数据库分析显示出与近期一项荟萃分析相似的结果^{437,440,446}。

近期一项临床研究⁴⁴⁷入组了119例患者，随机分为系统化疗组及系统化治疗+RFA组，结果显示OS并无差异，但是3年RFA组PFS存在获益(27.6% vs. 10.6%; HR, 0.63; 95% CI, 0.42-0.95; P = 0.025)。同样的，近期有关RFA的两项研究和一篇专家立场论文指出，对于经过筛选的、能够通过RFA进行足够边缘而消融的体积较小转移瘤，RFA也许能带来可以接受的肿瘤学效果³⁸⁶⁻³⁸⁸。

手术切除或RFA(不论单独使用抑或与手术联合)均只适用于那些通过该种局部治疗能将病灶进行完全处理的患者而且得到足够切缘/边缘。而

不能达到完全切除/消融所有存在病灶的“减瘤措施”，无论手术切除还是 RFA 或者两者联合，专家组均不推荐。

肿瘤腹膜播散

大约有 17% 的转移性结直肠癌有腹膜播散，2% 的患者腹膜播散是唯一的转移方式⁴⁴⁸。相比于没有腹膜播散的患者，存在腹膜播散者往往预后较差，PFS 和 OS 都很短⁴⁴⁸。对大多数腹腔/腹膜播散的患者其治疗目标是姑息性的而不是治愈，包括全身化疗（见“晚期或转移性疾病的化疗”），必要时行姑息手术或支架扩张⁴⁴⁹。专家组提醒，在放置结肠或直肠支架后使用贝伐单抗，可能会增加肠穿孔的风险^{450,451}。

细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 (HIPEC)

有几项外科研究和回顾性分析探讨了细胞减灭术（即腹膜剥离手术）和腹腔热灌注化疗(HIPEC)对不伴有腹腔外转移的腹膜播散的治疗价值⁴⁵²⁻⁴⁵⁹。目前仅有一项关于此方法的随机对照研究。Verwaal 等⁴⁶⁰入组了 105 例患者，随机接受标准治疗(5-FU/ LV±姑息手术)或激进的细胞减灭术+HIPEC（丝裂霉素 C）；47 例手术患者有 33 例术后接受 5-FU/ LV 化疗。标准治疗组和 HIPEC 组的 OS 分别为 12.6 个月和 22.3 个月 ($P = 0.032$)。然而 HIPEC 组的治疗相关并发症高，死亡率高达 8%，多数是肠破裂导致。并且随访结果显示 HIPEC 组也无长期生存获益⁴⁶¹。特别指出的是，这些患者也没有用奥沙利铂、伊立替康或是分子靶向药。一些专家指出如果应用这些药物两组的生存差异会更小（对照组会有较好的结局）⁴⁶²。

一些报道针对 Verwaal 临床研究的结果进行了批评⁴⁶²。其中重要的一点是此研究入组了阑尾源性的腹膜播散癌，而这类患者应用细胞减灭术/ HIPEC 会有更好的获益^{452,463-465}。一项回顾性多中心队列研究报道，采用 HIPEC 或细胞减灭术+术后早期腹腔内化疗的方法治疗结直肠来源的腹膜播散癌和阑尾来源的腹膜播散癌的患者，中位 OS 分别是 30 和 77 个月⁴⁶⁴。

而在文章发表时，阑尾黏液腺癌引起的腹膜假性粘液瘤尚未达到中位 OS。近期一项回顾性研究入组了阑尾黏液腺癌引起的假性粘液瘤腹膜播散的患者应用细胞减灭术/ HIPEC，结果显示 10 年和 15 年的生存率分别是 63% 和 59%⁴⁶⁶。该研究显示，HIPEC 未能带来生存获益，然而彻底的细胞减灭术则可以。因此，腹膜假性粘液瘤的最佳治疗方法仍未能明确⁴⁶⁷。

该治疗方法中各具体手段的作用尚未得到很好的研究。事实上，小鼠试验显示该治疗模式中的热疗可能与疗效无关⁴⁶⁸。一项回顾性研究显示高温也不会影响预后⁴⁵³。此外，该治疗模式也会显著的增加并发症和病死率。2006 年的一项纳入 2 个临床研究和 12 个其他研究的荟萃分析显示并发症的发生率为 23%—44%，死亡率为 0%—12%⁴⁵⁹。而且，该方法治疗后的复发非常常见⁴⁶⁹。尽管这些风险随着时间的推移有所下降（有经验的治疗中心的死亡率为 1%-5%^{456,462}），但该治疗方法带来的获益尚未得到很确切的证明，而且 HIPEC 仍然存有很多争议⁴⁷⁰⁻⁴⁷³。

专家组认为使用细胞减灭术联合 HIPEC 治疗癌性腹膜播散性疾病尚处于研究阶段，仅限于临床试验应用，不主张用于临床常规治疗。同时专家组也意识到应该开展进一步的随机对照临床研究来评估这种方法的利弊。

判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（即，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘来切除所有存在的肝脏病灶⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的那部分肝脏体积不足，为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞⁴⁷⁸。值得注意的是单纯的肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性⁴⁷⁹；只有当手术

能完全切除所有已知病灶时（R0 切除）才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术（R1/R2 切除）对生存没有好处^{347,474}。

PET/CT 在判定转移性结直肠癌患者可切除性的作用将在以下“异时性转移性直肠癌的治疗建议”章节讨论。

可切除性的转化

转移性结直肠癌确诊时大多数属于不可切除。然而，对那些转移瘤仅局限于肝脏的患者，而且是因为累及重要结构而不可切除者，除非是能够获得肿瘤退缩，此时越来越多医生使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便将其转化为可切除。而当肝脏或肺转移瘤数目太多时，单纯依赖良好的化疗疗效是不太可能让这类患者获得 R0 切除的，因为要单靠化疗完全根除一个转移瘤播散结节的几率是很低的，因此，该类转移瘤不可切除的患者应该被视为不适合接受转化性化疗。一些严格挑选的病例，当患者对化疗出现显著疗效反应后转移瘤可以从不可切除转化为可切除⁴³¹。

对晚期转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用来尝试将不可切除的转移瘤转化为可切除，因为此时的治疗目的不是要具体的根除微小转移，而是让现存的可见病灶出现适当的体积退缩。应时时牢记在心的重要一点就是，含伊立替康或奥沙利铂的化疗分别会有导致脂肪性肝炎或肝窦损伤的潜在风险⁴⁸⁰⁻⁴⁸⁴。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的转化性化疗方案，详见下述。

在 Pozzo 等的研究中发现伊立替康联合 5-FU/LV 的新辅助化疗可以使 32.5% 的不可切除肝转移变为可切除⁴⁷⁶。所有这些患者中位随访 19 个月时仍然存活，中位 TTP（疾病进展时间）为 14.3 个月。NCCTG 的一项 II 期临床试验中³⁴⁸，42 例不可切除的肝转移，接受平均 6 个月的 FOLFOX 化疗后 25 例（60%）出现肿瘤缩小，17 例（40%，有效患者的 68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，初始不可切除的 1104 例患者，经主要含奥沙利铂的新辅助化疗后有 138 例（12.5%）被认为属于

“疗效显著者”可以施行二期肝切除³⁵⁷。这 138 例患者的 5 年 DFS 为 22%。最近，来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明，795 例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者（3.3%，其中 2 例合并肺转移）能行根治性的转移瘤切除术⁴⁸⁵，而中位总生存时间达到 42.4 个月。

此外，有两个随机临床试验在一线治疗中比较了 FOLFOXIRI（输注 5-FU/LV，奥沙利铂，伊立替康）和 FOLFIRI 的疗效^{486,487}。两个试验均显示 FOLFOXIRI 组明显提高了转移瘤的 R0 切除率：在 GONO 试验里为 6% 对 15%， $p=0.033$ ⁴⁸⁶；而在 HORG 试验里为 4% 对 10%， $p=0.08$ ⁴⁸⁷。在 GONO 试验的随访研究中发现，接受 FOLFOXIRI 化疗组患者的 5 年生存率较高（8% 对 15%），中位生存为 23.4 对 16.7 个月（ $p=0.026$ ）⁴⁸⁸。

近来文献报道，一些旨在评估术前 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合抗-EGFR 抑制剂作为转化化疗的疗效的随机临床试验取得了较好的结果^{489,490}。例如，II 期试验 CELIM 将患者随机分组接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或联合 FOLFIRI⁴⁸⁹。回顾性分析显示，两个治疗组联合分析，西妥昔单抗加入化疗后 KRAS 野生型患者的手术切除率从 32% 增加至 60%（ $p<0.0001$ ）。最近发表的另外一项随机对照研究⁴⁹¹，比较 mFOLFOX6 或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗对比单纯化疗，治疗初始不可切除的仅有肝转移的晚期结直肠癌，主要研究终点是基于 MDT 团队评估的可切除性的转化。治疗后经过评估，西妥昔单抗组 70 例患者共有 20 例被判断适合接受根治性肝切除（29%），而单纯化疔对照组 68 例患者中则只有 9 例（13%），最终，西妥昔单抗组 R0 切除率为 25.7%，而对照组为 7.4%（ $P<0.01$ ）。而且，在两组患者中均表明，与未能接受手术切除者相比，手术切除能显著延长生存时间，但接受西妥昔单抗治疗者获得了更长的生存（西妥昔单抗组 46.4 对 25.7 月， $p=0.007$ ；单纯化疔组 36 对 19.6 月， $p=0.016$ ）。近期一项包括 4 随机对照试验的荟萃分析得出结论，KRAS 基因外显子 2 野生型患者化疗中加入西妥昔单抗或帕尼单抗可大幅增加化疗反应率，R0 切除率（从 11% 提高到 18%；RR 1.59； $P = 0.04$ ），和 PFS，但无 OS 获益⁴⁹²。

对那些转移瘤不可切除但又感觉一旦肿瘤体积缩小即可潜在转化为可切除的患者，已经有研究探索了贝伐单抗在这类患者治疗中的作用。现有的数据似乎表明贝伐单抗可以适当地提高以伊立替康为基础化治疗方案的治疗反应率⁴⁹³，因此，当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将那些不可切除病灶转化为可切除时，联合应用贝伐单抗似乎是个适合的选择。另外一方面，一项纳入了 1400 例患者的随机双盲安慰剂对照的临床试验结果显示，与 FOLFOX 或 CapeOx 单纯化疗相比，从治疗反应率或肿瘤退缩来看，加入贝伐单抗根本没有带来额外的获益，不论是研究者自己的评价还是来自独立的影像学评估委员会的评价均如此⁴⁹⁴。因此，在以“转化为可切除”为目标的治疗中，关于奥沙利铂为基础的化疗与贝伐单抗的联合应用，似乎不该再有令人关注的争论了。当然，因为事先并不知道是否真的可以达到可切除，因此这种情况下使用贝伐单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

专家组建议，对于初始不可切除而潜在可转化的转移性肿瘤，在化疗开始后 2 个月要重新评估可切除性，对于那些继续接受化疗的患者，也应每 2 个月重新评估一次手术的可能性^{484,495-497}。报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险⁴⁸⁰。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。

可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗

为了尽量消除微转移灶，专家组建议欲行肝或肺转移瘤切除术的晚期结直肠癌患者应接受晚期疾病有效的化治疗方案共为期 6 个月的围手术期化疗。近期报道了一项纳入 3 个随机对照临床研究的 642 例结直肠癌肝转移患者的荟萃分析⁴⁹⁸。结果显示化疗组患者有 PFS (HR, 0.75; CI, 0.62-0.91; $P = 0.003$) 及 DFS (HR, 0.71; CI, 0.58-0.88; $P = 0.001$) 获益，但无 OS (HR, 0.74; CI, 0.53-1.05; $P = 0.088$) 获益。2015 年发表的另外一个 Meta 分析，纳入了 10 个研究共计 1896 例可切除的结直肠癌肝转移患者，结果也发现围手术期化疗改

善了 DFS (HR, 0.81; 95% CI 0.72-0.91; $p=0.007$)，但是未带来 OS 的改善 (HR, 0.88; 95% CI 0.77-1.01; $p=0.07$)⁴⁹⁹

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

尽管肝转移患者围手术期化疗的获益尚未得到随机临床研究的证实，但最近 EORTC 的一项 III 期临床试验 (EORTC 40983) 表明，可切除肝转移患者围手术期化疗加手术（术前术后各 6 周期 FOLFOX4 化疗）与单纯手术相比，全组患者 3 年无进展生存率绝对值提高 8.1% ($P=0.041$)，实际能切除的患者提高 9.2% ($P=0.025$)⁵⁰⁰。术前 FOLFOX 化疗的部分缓解率 (PR) 为 40%，两组的手术死亡率均 <1%。然而两组患者的 OS 无统计学差异，可能是因为单纯手术组有 77% 的患者接受了二线治疗，而化疗组比例仅为 59%⁵⁰¹。

有关化疗的最佳顺序，目前仍然不清楚。初始可切除的患者也许可以先行肝切除术，然后给予术后辅助化疗；另外一种可替代的治疗模式则是应用围手术期化疗（新辅助化疗+术后化疗）^{502,503}。

术前化疗的潜在优点包括：及早治疗微小转移灶；判断肿瘤对化疗的反应（具有预后价值，有助于制定术后治疗计划）；对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而术前治疗潜在的缺点包括：错过了“手术机会的窗口期” (Window of Opportunity)，可能因为肿瘤早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难^{350,504,505}。而且，最近发表的一个研究表明，结直肠癌转移接受术前新辅助化疗后，尽管 CT 显示获得了完全缓解，但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞^{505,506}。因此在新辅助化疗过程中十分关键的一点就是进行频繁的肿瘤评估，肿瘤内科医生、影像学医生、外科

医生以及患者之间进行密切的沟通，以便制定合适的治疗决策，以利寻找最佳的手术干预时机⁴⁸⁰。

报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，分别出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险⁴⁸⁰⁻⁴⁸⁴。因此，为了限制肝脏毒性的发生，新辅助化疗的疗程一般限于 2-3 个月，而且，化疗中患者应该得到 MDT 的详细监测。

需要强调的很重要的一点就是，确诊为直肠癌伴有同时性可切除肝/肺转移的患者，其治疗方法与相似分期的结肠癌有所不同。具体不同包括可切除直肠癌的初始治疗中针对直肠原发瘤的术前同步放化疗，针对转移瘤的围手术期化疗加靶向治疗，以及手术切除模式（即分期或同期切除转移瘤及直肠原发灶）。初始同步放化疗的有点包括可能降低术后盆腔复发的风险，但缺点就是术前的盆腔放射治疗可能降低了对术后含贝伐单抗的全身辅助治疗的耐受性，因此，限制了后续针对全身转移性疾病的治疗。针对此类群体如何决策最佳治疗模式，现有资料依然十分有限。

由于IV期疾病的相关随机数据十分缺乏，很大程度上是将III期疾病的资料外推，专家组建议接受了肝/肺转移率切除术的患者和接受了术前同步放化疗的患者，术后接受辅助化疗。术后同步放化疗推荐用于同时性转移而没有接受术前同步放化疗而直接进行同期或分期转移瘤和直肠原发瘤切除后盆腔复发风险较高的患者（即分期为 pT3-4，任何 N，M1，或任何 T，N1-2，M1）。

贝伐单抗用于可切除转移性疾病围手术期治疗

贝伐单抗联合 FOLFOX 和 FOLFIRI 治疗晚期转移性疾病取得的疗效（详见 NCCN 结肠癌指南中“晚期或转移性疾病的化疗”）导致该联合治疗模式被尝试用于围手术期治疗。然而，术前或术后给予贝伐单抗联合基于 5-FU 的治疗，其安全性尚未得到充分评估。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示，化疗单独或联合贝伐单抗初始治疗转移性结直肠癌，与单独化疗组相比，联合贝伐单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加（13% 对 3.4%，P=0.28）⁵⁰⁷。但是，若化疗联合贝伐单抗或单独化疗是在手术之前进行，手术伤口愈合并发症

在两组均很低（1.3% 对 0.5%，P=0.63）。专家组推荐最后一次的贝伐单抗治疗与择期手术的间歇期，至少应在 6 周以上（相当于该药物的 2 个半衰期⁵⁰⁸）。支持该推荐的更多证据来自一个单中心非随机的 II 期临床试验⁵⁰⁹，潜在可切除肝转移患者接受贝伐单抗+CapeOX 化疗，在术前 5 周停用贝伐单抗（即第 6 周期的化疗不使用贝伐单抗），并不增加出血和伤口并发症的发生率。另外一项回顾性研究表明结直肠癌肝转移患者术前化疗（含奥沙利铂或伊立替康），于术前 8 周以上或 8 周以下停用贝伐单抗对出血、伤口和肝脏并发症无明显影响⁵¹⁰。

最近发表的一项 meta 分析，综合了多项随机对照试验结果，发现与单纯化疗相比，贝伐单抗的联合应用与更高的治疗相关死亡率有关（RR=1.33，95% CI, 1.02-1.73; p=0.04）；其中，出血（23.5%），中性粒细胞减少（12.2%）和胃肠道穿孔（7.1%）是最常见的致死原因⁵¹¹。另一方面，联合贝伐单抗与单纯化疗相比，静脉性血管栓塞的发生率并未见增加⁵¹²。

西妥昔单抗或帕尼单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗：KRAS、NRAS 和 BRAF 状态的价值

在 49%~82% 的结直肠癌中存在 EGFR 的过表达⁵¹³⁻⁵¹⁶。结直肠癌肿瘤细胞的 EGFR 检测无论是对西妥昔单抗还是帕尼单抗均无疗效预测价值。来自 BOND-1 试验的数据表明肿瘤细胞 EGFR 的免疫组化染色强度与对西妥昔单抗的治疗反应率之间并没有相关性⁵¹⁷。关于帕尼单抗，情况也相似⁵¹⁸。因此，并不推荐常规检测 EGFR，也不能依据 EGFR 检测结果来推荐或排除西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗。

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体，可以抑制下游的信号通路传导，但通过免疫组化测定的 EGFR 状态并不能预测这些单抗的疗效^{517,519}。仅约有 10% 至 20% 的结直肠癌患者应用西妥昔单抗和帕尼单抗有效^{517,519,520}。RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 信号传导通路的下游，该通路上各成分的突变，已经成为研究的热点，以期寻找到上述治疗的疗效预测标志物。

有大量文献表明 KRAS 基因第二外显子突变预示着对西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效⁵²¹⁻⁵³⁰。近来更多的证据显示 KRAS 第二外显子以外的突变以及 NRAS 突变也可以预测对西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗无效（见“NRAS 及其他 KRAS 突变”）^{531,532}。因此，专家组强烈建议对所有转移性结直肠癌患者进行肿瘤组织（原发瘤或转移灶均可）的 KRAS/NRAS 基因突变检测。已知 KRAS/NRAS 突变的患者，均不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗，不管单药还是与化疗联合，因为这些患者不但没有机会从治疗中获益，而且还将面临治疗的毒性和费用，得不偿失。需要提示的是，贯穿本指南中凡是提及西妥昔单抗或帕尼单抗相关的治疗时，NCCN 的推荐均是这些治疗仅限用于 KRAS/NRAS 野生型的肿瘤患者。尽管可以考虑对 KRAS/NRAS 野生的患者进行 BRAF 基因检测，但目前该检测应被视为可选项，而不是在考虑抗 EGFR 靶向治疗决策时必须的一部分（详见 BRAF V600E 突变）。

专家组强烈推荐所有在诊断时为Ⅳ期的转移性患者都应行肿瘤组织（原发肿瘤或转移病灶）的基因测序，包括 RAS（KRAS 第二外显子及意外；NRAS）和 BRAF。此时推荐检测 KRAS/NRAS 基因状态并不是为一线治疗的方案选择提供倾向性，相反，更多的是为后续治疗方案的选择做计划，所以这项检测并无时间限制，患者和医生应该讨论 KRAS/NRAS 基因突变的意义，如果有突变，也应该同时提供其他治疗的选择。应该注意的是因为抗 EGFR 治疗在 I / II / III 期结肠癌的治疗中并无作用，因此不推荐在这些早期患者进行 KRAS/NRAS 测定。

KRAS 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件，故 KRAS 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性^{533,534}。正因如此，KRAS/NRAS 基因型检测既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下，不推荐为了单独行 KRAS/NRAS 基因检测而重取新鲜组织活检。

专家推荐 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因检测仅限于在经临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证、有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行⁵³⁵。没有特定的检测方法推荐⁵³⁶。

KRAS 第二外显子突变：大约 40% 的结直肠癌伴有编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变^{521,537}。有大量文献表明 KRAS 基因第二外显子突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效⁵²¹⁻⁵³⁰，因此 FDA 对西妥昔单抗和帕尼单抗的产品说明书里特别指明，这类药品不推荐用于这些基因突变型的结直肠癌^{538,539}。迄今为止，有关 KRAS 基因的预后预测价值，研究结果不尽相同。在 N0147 研究里，与那些没有突变的患者相比，具有 KRAS 第 2 外显子突变的患者，DFS 更短⁵⁴⁰。因此，推荐 KRAS 检测的理由不是预测预后。

最近 de Roock 研究发现 KRAS 基因 13 密码子 (G13D) 突变也许不能绝对预测对抑制 EGFR 的治疗无效⁵⁴¹。最近的一项回顾性分析也证实了类似发现⁵⁴²。而且，近期对 3 项随机 III 期研究进行的回顾性分析表明，KRAS G13D 突变的患者，似乎对帕尼单抗的治疗无效⁵⁴³。一项前瞻性小 II 期研究纳入 12 例 KRAS 13D 突变而且已经接受标准治疗失败的转移性结直肠癌患者，接受西妥昔单抗单药治疗⁵⁴⁴。主要研究终点是 4 个月的 PFS，并未达到（25%），而且，没有观察到治疗反应。AGITG 的 II 期临床研究 ICE CREAM 也没有观察到西妥昔单抗对 KRAS G13D 突变型患者能带来治疗获益⁵⁴⁵。但是，在这个伊立替康治疗失败的群体中如果联合伊立替康和西妥昔单抗治疗，大约 9% 的患者出现部分缓解。目前，具有 KRAS 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴，专家组并不推荐用于常规临床实践。

NRAS 和其他 KRAS 突变：在 AGTIG MAX 研究里，KRAS 第 2 外显子野生型的患者，大约 10% 是 KRAS 第 3 或 4 外显子。或者 NRAS 第 2/3/4 外显子突变⁵⁴⁶。PRIME 试验结果页发现原来 KRAS 第二外显子无突变的 641 例患者中，17% 的患者存在 KRAS 第 3、4 外显子或 NRAS 基因第 2、3、4 外显子突变。该试验预设的一个回顾性亚组分析显示，与接受单纯

FOLFOX 化疗的患者相比，具有任何一个 KRAS 或 NRAS 突变的患者接受 FOLFOX 联合帕尼单抗治疗后 PFS (HR, 1.31; 95% CI:1.07-1.60; p=0.008) 和 OS (HR, 1.21; 95% CI:1.01-1.45; p=0.04) 均缩短⁵³¹。这些结果提示帕尼单抗不能让 KRAS 或 NRAS 突变的患者受益，相反，可能还会带来生存受损。

近期也发表了 FIRE-3 试验的更新分析⁵⁴⁷。当考虑所有 RAS 突变 (KRAS/NRAS) 时，RAS 突变患者接受 FOLFIRI 联合西妥昔单抗治疗后，PFS 显著差于接受 FOLFIRI 联合贝伐单抗者 (6.1 对 12.2 月, P=0.004)，而另一方面，KRAS/NRAS 野生型患者在不同方案治疗后并未显示出 PFS 的差异 (10.4 对 10.2 月, P=0.54)。该结果提示西妥昔单抗似乎对 KRAS 或 NRAS 突变的患者产生治疗受损的效果。

FDA 最近更新了帕尼单抗的适应证，指出 KRAS 或 NRAS 突变的患者不适用于接受帕尼单抗与奥沙利铂为基础的化疗联合的治疗⁵³⁸。NCCN 结肠/直肠癌专家组相信 IV 期患者均应检测非外显子 2 的 KRAS 突变状态和 NRAS 突变状态。具有任何已知的 KRAS 突变(第 2 或其他外显子)或 NRAS 突变者均不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

BRAF V600E 突变：尽管 KRAS/NRAS 基因的某种突变意示着对 EGFR 抑制剂无效，但很多具有 KRAS/NRAS 野生型基因状态的患者依然对 EGFR 抑制剂无效。因此，很多研究探索了位于 KRAS/NRAS 基因下游的很多因素，期望能找到更多标志物来预测对西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约 5%-9% 的结直肠癌会出现 BRAF 基因的特异性突变 (V600E)^{548,549}。实际上，BRAF 突变仅局限于那些不发生 KRAS 基因外显子 2 突变的患者中^{548,550}。在 EGFR 信号传导通路上，尽管未突变的 BRAF 基因其蛋白产物的激活发生在已激活的 KRAS 蛋白的下游，但相信已突变的 BRAF 基因其蛋白产物会持续性活化⁵⁵¹⁻⁵⁵³，由此推定，西妥昔单抗或帕尼单抗产生的 EGFR 抑制效应会被绕过。

BRAF 基因的预测作用并未明了。来源于非计划亚组分析的有限数据提示 V600E BRAF 突变的患者，无论采用何种治疗，预后均很差，但尽管如此，V600E 突变者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益^{554,555}。另一方面，英国 MRC 的 COIN III 期随机临床试验发现 BRAF 基因突

变型患者一线治疗时采用 CapeOx/FOLFOX+西妥昔单抗不仅没效甚至有害⁵⁵⁰。

在后线治疗中，有些回顾性的证据表明 BRAF 突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗 EGFR 治疗耐药的另外一个重要标志物⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸，一项回顾性研究分析了 773 例对化疗耐药的结直肠癌原发肿瘤组织的 BRAF 基因状态，发现 BRAF 突变者对治疗的客观反应率 (2/24, 8.3%) 显著低于野生型者 (124/326, 38.0%, p=0.0012)⁵⁵⁹。此外，最近报道的多中心随机对照 PICCOLO 临床试验也得出相似的结果，接受帕尼单抗联合伊立替康作为非一线化疗，BRAF 基因突变型存在治疗受损⁵⁶⁰。

2015 年发表的一项 Meta 分析，纳入 9 项 III 期和 1 项 II 期研究，一共 463 例 BRAF 突变的转移性结直肠癌患者 (一线、二线或末线耐药群体)，标准治疗联合西妥昔单抗或帕尼单抗，对比标准治疗联合最佳支持治疗⁵⁶¹。EGFR 单抗的加入并未改善 PFS (HR, 0.88; 95%CI, 0.67-1.14; p=0.33)、OS (HR, 0.91; 95%CI, 0.62-1.34; p=0.63) 或 ORR (RR, 1.31; 95%CI, 0.83-2.08; p=0.25)。同样的，另外一项 Meta 分析纳入了 7 项随机对照研究，结果发现西妥昔单抗或帕尼单抗没有改善 BRAF 突变型患者的 PFS (HR, 0.86; 95%CI, 0.61-1.21) 或 OS (HR, 0.97; 95%CI, 0.67-1.41)⁵⁶²。

尽管 BRAF 基因的疗效预测作用并未肯定，但是其确实是非常有效的预后预测指标^{537,550,555,563-566}。最近公布的一项前瞻性研究，分析了 PETACC-3 试验中入组的 II/III 结肠癌患者的组织标本，发现对那些具有 MSI-L 或 MSS 的患者，BRAF 突变是总生存的预后预测因子 (HR 2.2; 95%CI: 1.4-3.4; P=0.0003)⁵³⁷。而且，CRYSTAL 试验的数据更新分析显示 BRAF 突变型 mCRC 预后要比野生型患者更差⁵⁵⁵。另外，AGITG MAX 试验发现 BRAF 突变可以预测 OS，HR 为 0.49 (CI, 0.33-0.73, P=0.001)⁵⁶⁴。COIN 试验中 BRAF 基因突变型患者的 OS 是 8.8 个月，而 KRAS 第 2 外显子突变型和野生型患者 OS 分别为 14.4 个月和 20.1 个月⁵⁵⁰。最近一项纳入 21 个研究共 9885 例患者的荟萃分析结果显示，BRAF 基因突变者常伴有高危的临床病理特征⁵⁶⁷，尤其是近端肿瘤 (OR, 5.22, 95% CI 3.80-7.17; P<0.001)，T4 病灶 (OR, 1.76, 95% CI 1.16-2.66; P=0.007)，以及低分化 (OR, 3.82, 95% CI 2.71-5.36; P<0.001)。

总之，专家组相信越来越多的证据显示，BRAF V600E 突变患者接受西妥昔单抗或帕尼单抗，不论单药还是和标准化疗联合，很大程度上不能产生治疗应答。专家组推荐对IV期患者在确诊时即进行 BRAF 基因检测（原发灶转移灶均可⁵⁶⁸）。BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。等位基因特异性 PCR 是另一种可以接受的检测方法。

围手术期应用西妥昔单抗或帕尼单抗的建议：西妥昔单抗或帕尼单抗联合 FOLFIRI 或 FOLFOX 方案，用作伴有可切除同时性转移的 RAS 基因野生型的结直肠癌患者的新辅助治疗。然而新 EPOC 试验发现，西妥昔单抗联合化疗（>85% 的患者采用 FOLFOX 或 CapeOx 方案；若之前曾接受含奥沙利铂的方案则采用 FOLFIRI 方案）用于转移瘤的围手术期治疗并无获益⁵⁶⁹。该研究中，西妥昔单抗组的 PFS 显著低于对照组（14.8 对 24.2 个月；HR, 1.50, 95% CI, 1.00-2.25; P<0.048），实际疗效不足预期的一半，达到了研究方案约定的无效标准，因而该试验被提前终止。因此专家组告诫，西妥昔单抗用于围手术期治疗可能对患者有害，虽然目前尚未有充分的数据禁止其在这方面的应用。专家组又指出，FOLFOX+西妥昔单抗的方案慎用于可切除或初始不可切除/潜在可转化的转移性疾病患者。

晚期或转移性直肠癌的化疗

目前，在弥漫转移性结直肠癌的治疗中使用着多种有效的药物，无论是联合治疗还是单药治疗：5-FU/LV，卡培他滨，伊立替康，奥沙利铂，贝伐单抗，西妥昔单抗，帕尼单抗，阿柏西普（ziv-aflibercept）、雷莫卢单抗（Ramucirumab）、瑞戈非尼和三氟胸苷-Tipi 噻啶（即 TAS-102，译者注）。治疗的选择主要取决于治疗目标、既往治疗的类型和时限以及治疗方案构成中各种药物不同的毒副作用谱。尽管在本指南中各种特定的治疗方案被按照是否适合初次治疗、第一次进展后的治疗或第二次/第三次进展后的治疗来进行分类，但重要的是要澄清这些治疗指引代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的。举例来说，在初始治疗中使用的奥沙利铂，因为逐渐加重的神经毒性，在治疗 12 周后或更早时候停用，此时方案中继续使用的其他药物仍应视为初始治疗。

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

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

同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议

作为治疗前检查的一部分内容，专家组建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行 KRAS/NRAS 基因检测。对于 KRAS/NRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 分型。（参见西妥昔单抗或帕尼单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗：KRAS、NRAS 和 BRAF 基因状态的作用，上述）。

结直肠癌伴同时性肝转移，原发病灶和肝转移病灶的切除可以在新辅助治疗后采用同期或分期手术切除（详见下述）⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁷。过往，在分期手术的模式中，通常先切除原发病灶。然而，肝切除优先于原发灶切除的模式目前已被广泛认同。此外有最新数据显示，在肝转移瘤手术后、原发灶手术前加入化疗的治疗模式可能对部分患者显效，尽管仍需要进一步研究证实⁵⁷⁸⁻⁵⁸⁰。对肝脏的寡转移，局部毁损性治疗手段可以考虑用来替代手术或联合手术一起应用，但手术切除依然是首选。

对可切除的同时性转移的治疗规划有几种可取的模式。详见下述，具体如下：1) 联合化疗→手术/局部治疗→选择性放化疗；2) 联合化疗→放化疗→手术/局部治疗→选择性联合辅助化疗；3) 放化疗→手术/局部治疗→晚期肠癌有效的化疗方案（2B 类）。围手术期的化疗和放化疗疗程同样不应超过 6 个月。

手术/局部治疗前可以先行 2-3 个月的术前化疗（FOLFOX、CapeOX 或 FOLFIRI±贝伐单抗，或 FOLFIRI 或 FOLFOX+帕尼单抗或西妥昔单抗[仅用于 KRAS/NRAS 野生型]），术后加或不加放化疗（5-FU 持续灌注/盆腔放

疗[首选]或 5-FU 推注+LV/盆腔放疗或卡培他滨/放疗[首选]); 如果患者术前未接受放化疗, 可以考虑术后给予放化疗(与上相同的方案)。如果患者术前接受放化疗, 可以考虑术后辅助化疗(方案同术前化疗)。

另外一种替代的治疗模式是手术/局部治疗前先行上述的同期放化疗而不加联合化疗; 这些患者应该接受为期 6 个月(术前+术后)的辅助化疗, 方案为晚期肠癌有效的化疗方案。初始治疗为全身化疗的目的是彻底根除可能的微小转移, 而术前巩固放化疗的目的强化肿瘤的局部控制。接受术前新辅助放化疗者, 应该在新辅助治疗结束后 5-12 周内进行手术切除。

在 2014 版的指南中, 专家组删除了初始治疗为手术的治疗模式, 因为他们相信绝大多数的患者应该接受术前治疗。但专家组也认识到, 一些患者也许不适合接受术前化疗或放疗, 对这些患者应进行合适的临床判断。

同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议

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

如果患者无症状且肝/肺转移瘤判断为不可切除, 专家组推荐根据转移性肿瘤的一线治疗来进行初始化疗, 以期将这些患者变为可切除(参见上述“判定可切除性”和“可切除性的转化”)。潜在可转化为切除的患者应该考虑使用高反应率的化疗方案⁵⁸¹, 化疗后 2 个月重新评估可切除性, 如果继续化疗则每 2 个月应该再次评估。

近期一些研究表明, 对不可切除的转移性结直肠癌切除原发灶可能会有 OS 及 DFS 获益⁵⁸²。其他回顾性分析也显示有潜在获益^{583,584}。然而, 前瞻性多中心 II 期临床研究 NSABP C-10 试验表明, 无症状不可切除转移性结肠癌患者接受贝伐单+mFOLFOX6 但不行原发灶切除仍有较好的生存获益⁵⁸⁵。中位总生存期 19.9 个月。值得注意的是, 在一线全身化疗起始的 1 至 2 周就会有症状改善。此外, 原发病灶引起的并发症较少见³⁸⁵, 并且切除原发灶也会延迟化疗。实际上, 一项近期的系统回顾得出结论, 切除原发

灶既未减少并发症的发生也没有改善 OS⁵⁸⁶。然而, 另外一项不同的系统分析则得出不同结论, 认为切除原发灶可能带来生存获益, 尽管数据不是很强大⁵⁸⁷。另一项纳入 5 个研究的荟萃分析对比了开放与腹腔镜姑息性结肠切除术的效果⁵⁸⁸, 发现腹腔镜组患者住院时间更短($P<0.001$), 术后并发症率更低($P=0.01$), 以及失血量更少($P<0.01$)。总体而言, 专家组认为切除原发灶弊大于利, 因此原发灶姑息切除仅推荐于即将发生肠梗阻或急性大出血的情况³⁸⁵。

原发肿瘤未切除不是使用贝伐珠单抗的禁忌证。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险, 因为总体来说大肠穿孔, 尤其是大肠癌原发病灶的穿孔是很罕见的。(详见 NCCN 结肠癌治疗指南的讨论部分之“晚期或转移性疾病的化疗”章节)

异时性转移性直肠癌的治疗建议

基于精细的增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料, 如果转移瘤为潜在可切除, 此时应考虑行 PET-CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET-CT 可以发现可能存在的肝外转移灶, 从而避免了手术治疗^{589,590}。一项最近的针对可切除异时性转移患者的随机对照临床试验同时评估了 PET-CT 对潜在可治愈疾病的判定能力⁵⁹¹。该试验中 8% 的患者在 PET-CT 检查后改变了原有的手术计划, 尽管未能影响生存结果。2.7% 的患者因发现了更多的转移灶(骨, 腹膜/网膜, 腹腔淋巴结等)而取消了手术。此外, 1.5% 的患者接受了更大范围的肝切除术, 3.4% 的患者切除了更多的脏器。PET-CT 组中有 8.4% 的患者出现了假阳性的结果, 均由活检和进一步影像学检查证实。

与其他诊断 IV 期疾病的情况一样, 应留取原发或转移肿瘤组织进行 KRAS/NRAS 基因分型, 以评价抗 EGFR 靶向药物是否适合该患者使用。尽管 BRAF 基因状态检测可以考虑在那些 KRAS/NRAS 野生型的肿瘤患者进行测定, 但目前 BRAF 检测对于是否选择抗 EGFR 治疗并不是一个必选项目。(参见上述“西妥昔单抗和帕尼单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗: KRAS、NRAS 和 BRAF 状态的作用”)。专家组推荐多学科团队的专家之间应保持密切的沟通, 包括一旦确诊, 即应由具有肝及肺转移瘤切除经验丰富的外科医生实施预先评估。

还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移：对患者既往化疗情况的评估；无需行原发肿瘤切除术。可切除患者根据既往是否接受过化疗来进行分类。对既往接受过化疗的可切除转移瘤，治疗方法为手术+为期 6 个月的围手术期化疗（术前或术后或术前+术后），化疗方案的选择参照之前的治疗。对肝脏的寡转移，局部毁损性治疗手段可以考虑用来替代手术或联合手术一起应用，但手术切除依然是首选（见上述“以肝脏为导向的治疗”）。对既往无化疗的患者，首选 FOLFOX 或 CapeOx 方案化疗，其他可选方案包括 FLOX、卡培他滨单药以及 5-FU/LV。亦有部分异时性转移的患者不推荐接受围手术期化疗。尤其对于既往接受过手术切除及辅助化疗的患者，可以选择观察或晚期肠癌有效的化疗方案。若既往接受过含奥沙利铂的化疗，则观察应作为首选。此外，对新辅助治疗后肿瘤进展的患者也可以选择观察。

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

晚期结直肠癌临床试验的研究终点

关于什么是晚期结直肠癌临床试验的最佳研究终点，过去几年里有很多的争论⁵⁹²。生活质量无庸置疑是一项有意义的临床指标，但在临床试验中却很少进行测量⁵⁹³。而 OS 尽管也是一项很重要的临床预后指标，由于所需病例样本数较大并且需要长期随访，所以也较少应用⁵⁹³。通常会用 PFS 来替代 OS，但是它与 OS 的相关性不是最一致的，尤其是对那些采用后续治疗的患者⁵⁹³⁻⁵⁹⁵。GEMCAD（西班牙消化道肿瘤多学科协作组）近期针对那些把 PFS 作为最终研究终点的临床试验设计提出了一些特别的观点⁵⁹⁶。

近期的一项荟萃分析，纳入了 3 项随机对照试验的数据，对已经考量了后续治疗的终点进行了探讨，包括：疾病控制时间，也就是每种有效治疗的 PFS 时间总和；至治疗失败时间，包括各种治疗手段的间隔时间，到所计划的治疗结束时为止（死亡所致、疾病进展或是应用新药）⁵⁹⁴。作者

发现这些研究终点与 OS 的相关性要比 PFS 与 OS 之间的相关性要好。另外一个替代终点，至肿瘤生长时间，也认为可以预测 OS^{597,598}。仍需要对这些终点及其他替代终点进行评估。

治疗后的监测

通过对结直肠癌根治术后的监测，可以评价治疗相关的并发症，发现可根治性切除的复发转移病灶，以及发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。一项纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的荟萃分析，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内⁵⁹⁹，而最近的一项研究发现 95% 的复发发生在术后头 5 年内⁶⁰⁰。

直肠癌术后患者的随访与监测方法与结肠癌的相似。

区域局限性疾病的监测

对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项前瞻性研究⁶⁰¹⁻⁶⁰³和最近的三个荟萃分析中得到了展示，后者的随机对照试验比较了低强度和高强度的术后随访监测计划⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁷。比较可切除直肠癌中推注 5-FU 与推注 5-FU/LV 疗效的协作组试验 0114 其最终结果表明，5 年以后局部复发率仍然持续上升²²⁹。还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发再次治疗后仍然有可能取得长期生存（总体 5 年相对生存率 15.6%），因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测⁶⁰⁸。

在最近发表的一项 1202 例患者的随机对照研究中观察到，根治性手术切除后的 I / II 期患者，接受影像学或 CEA 强化监测方案的患者，与那些仅在出现症状后接受最少检查随访的患者相比，能发现更多的可根治性治疗的转移性病灶，但把 CT 和 CEA 联合检测组则没有更多的优势（最少检查随访组 2.3%，CEA 组 6.7%，CT 组 8%，CEA 联合 CT 组 6.6%）⁶⁰⁹。在这个研究中，与最少检查随访组相比，不论是常规 CEA 或 CT 或二者联合监测，并未带来死亡率的下降（死亡率 18.2% 对 15.9%，差值 2.3%，95% CI:-2.6%~7.1%）。

因此，作者的结论是与基于症状发生的随访检查相比，其他任何一种监测随访策略似乎均不能带来一个很大的生存优势⁶⁰⁹。

CEA观察研究比较了常规随访模式与每两个月一次的CEA监测，如果CEA升高超过两次，则行影像学检查，在荷兰的11家医院一共纳入了3223例无转移的结直肠癌患者进行研究⁶¹⁰。结果发现与常规随访模式相比，强化的CEA监测模式能发现更多的复发转移，以及更多的还能得到潜在根治性治疗的转移复发，同时，转移复发被发现的时间也缩短了。

显然，对结直肠癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存有争议，专家组的推荐主要是基于共识。专家组赞同监测的目的就是发现那些具有潜在可根治转移病灶的患者。

专家组推荐对于I至III期患者接受成功的治疗后（即无肿瘤残存）的监测包括：如果患者确诊孤立性转移后适宜手术切除，则应每3-6月一次病史询问和体格检查并持续2年，然后每6月一次直至满5年；>T2的肿瘤，应行基线CEA检测，然后每3-6个月一次，持续2年，随后每6月一次直至满5年^{604,611,612}。

结肠镜检查推荐在手术切除后1年左右进行（如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概3-6个月时进行）。推荐3年后重复肠镜检查，然后每5年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤（绒毛状息肉，息肉>1cm或高级别上皮内瘤变），则应1年内重复肠镜检查⁶¹³。如果患者发病年龄小于50岁则应该行更频繁的肠镜检查⁶¹³。结肠镜随访的目的是发现和切除异时性息肉，因为数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加，尤其是在术后头2年内⁶¹⁴。但是，治疗后的结肠镜随访并没有通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期⁶¹³。

使用带EUS（内镜超声）功能的直肠镜或MRI来评估直肠吻合口是否复发的做法，仅推荐用于经肛门局部切除的患者。除此以外，直肠镜检查不推荐用于其他患者，因为对这些患者来说孤立的局部复发是很罕见的，也是几乎不可治愈的。事实上，一项单中心研究发现，112例直肠癌患者接

受TME治疗，仅有1例出现局部复发，而且，这还不是通过直肠监测而是通过CEA和症状来发现的⁶¹⁵。在这112例患者中，一共施行了20次肛门镜、44次直肠镜和495次软式乙状结肠镜检查。

胸/腹/盆腔CT检查推荐每3-6个月一次，一共2年，然后每6-12月一次，持续到术后5年。^{604,616}CT扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺），因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的患者，不应常规推荐CT扫描。最近的一项分析显示，结直肠癌肝转移切除或消融后，用于监测的影像检查的频率与第二次手术干预的间隔时间及总的生存间期之间并不存在显著关系⁶¹⁷。那些接受每年一次CT扫描者中位生存54月，而那些每年扫描3-4次者中位生存43月（p=0.08），提示在该群体患者中每年一次的CT扫描也许就足够了。

5年以后CEA监测和CT扫描不作为常规推荐。同样，不推荐PET-CT为常规术后复发的随访监测^{616,618}。PET/CT的CT检查通常不是增强的，因此，不符合常规监测要求的质量。

ASCO临床实践指南委员会最近批准了安大略癌症协会（COO）制定的结直肠癌患者“随访监测方案”和“二级预防措施”^{619,620}。这些指南与NCCN结肠癌指南中的随访监测推荐仅有轻微不同。尽管ASCO/COO推荐II/III期结直肠癌患者术后头三年每年一次胸腹部CT检查，但NCCN专家组推荐术后头5年内每年一次扫描。专家组如此推荐的理由是大约10%的复发是发生在3年以后^{600,621}。

转移性疾病的监测

转移灶切除后的患者一旦出现再次转移复发，也还可以进行后续的根治意向的复发病灶的再次手术（见上述“结直肠癌转移的外科处理”）。来自纽约Sloan-Kettering纪念医院的952例接受转移瘤手术切除的结直肠癌，其中27%的患者转移灶获得根治性切除，这些人中25%（占所有复发患者的6%，初始患者的4%）已经无瘤生存超过了36个月⁶²²。

专家组建议IV期直肠癌接受有根治意向的手术以及随后的辅助治疗后达到无肿瘤残留（NED）者，其治疗后监测与早期局限性肿瘤相同。

CEA 水平升高的处理

术后血CEA水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆CT扫描，可以考虑PET/CT检查。如果影像学检查正常而CEA仍在升高，应每3个月重复一次CT扫描直到发现肿瘤或CEA稳定或下降。

Memorial Sloan Kettering癌症中心最近的一项回顾性研究发现，大约一半非转移性结直肠癌患者在R0切除术后出现的CEA升高为假阳性，多表现为单次或数次CEA检验值处于5-15ng/ml范围⁶²³，CEA>15ng/ml的非常罕见；而所有CEA>35ng/ml的均为真阳性。

当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET/CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET-CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET/CT能发现并适合手术的可能性很小）。最近一项纳入11个研究共510例患者的荟萃分析⁶²⁴显示，PET/CT在此种情况下检测复发肿瘤病灶的敏感度和特异度分别为94.1%（95% CI, 89.4-97.1%）和77.2%（95% CI, 66.4-85.9%）。此种情况下指南同意行PET-CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查⁶²⁵，也不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。

局部复发性直肠癌的治疗

局部复发性直肠癌的特征是孤立的盆腔/吻合口复发。在一个单中心研究中 Yu 等报道了手术联合放疗或放化疗治疗直肠癌后具有很低的 5 年局部复发率（即 5 年局部控制率为 91%），其中 49% 的局部复发位于低位盆腔和骶骨前区，另有 14% 的复发病灶位于中部和高位盆腔⁶²⁶。吻合口复发的患者较之孤立盆腔复发者更容易通过二次手术切除获得治愈^{627,628}。

潜在可切除的、孤立的盆腔或吻合口复发，适合的处理就是手术切除然后行术后辅助放化疗，或行术前放疗，同期 5-FU 灌注化疗，然后手术切除。只要安全，应该考虑行手术切除+术中放疗（IORT）或近距离放疗^{342,629-631}。一项研究纳入了 43 例晚期盆腔复发而既往未接受放疗的结直肠癌患者，给予 5 周的静脉输注 5-FU 同期放化疗，最终能让大多数患者（77%）获得根治性的二次切除⁶²⁸。研究显示既往已经接受过盆腔放疗者接受再次放射治疗是有效的，毒性也可以接受⁶³²⁻⁶³⁴。其中一项研究纳入 48 例曾经接受盆腔放疗后复发的直肠癌患者，3 年的 3/4 度远期毒性为 35%，而其中 36% 的患者在放疗后能进行手术切除⁶³²。IMRT 适用于此类再次放疗的情况。

病灶不可切除者依照其对治疗的耐受能力选择化疗，加或不加放疗。有肉眼残留的减瘤术并不推荐。

生存保健计划

治疗后监测还包括生存保健计划，具体涉及疾病预防措施，例如免疫接种，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检和筛查（详细可参考“NCCN生存保健指南”，可由www.NCCN.org获取）。额外的健康监测应该根据需要在家庭保健医生的指引下实施。鼓励所有癌症治疗后的生存者在整个人生中与他们的家庭保健医生保持一种治疗关系。

其他的建议包括监测直肠癌及其治疗带来的远期后遗症，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）⁶³⁵⁻⁶⁴⁰。手术或放疗导致的泌尿生殖功能障碍也比较常见^{635,641-643}。应筛查患者是否出现性功能障碍、勃起障碍、性交疼痛、阴道干燥、失禁、尿频、尿急等并发症。如果持续出现上述症状可以求助于妇科或泌尿科专家。结直肠癌康复患者的其他长期保健相关问题包括外周神经毒性、疲劳、失眠、认知功能障碍和情绪紧张⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶。针对这些或其他并发症的特殊处理在最近的一篇综述中有详细描述⁶⁴⁷。一项针对结直肠癌患者的生存保健计划最近已经出版⁶⁴⁸。

有证据表明结肠癌治疗后某些生活习惯，比如戒烟，保持体重指数（BMI），经常锻炼身体，或者保持某种饮食习惯能改善结肠癌治疗后的预后。CALGB 89803辅助化疗研究入组了III期结肠癌患者，发现DFS和运动量直接相关⁶⁴⁹。而且，最近一项大宗队列研究表明，I -III期男性结直肠癌患者体力活动的增加与肠癌相关死亡率、总死亡率降低有关⁶⁵⁰。近来更多的数据支持体力锻炼有助于改善预后的结论。在一个队列研究发现超过2000例未转移结直肠癌康复患者中，那些花更多时间来进行创造性活动的患者，其癌症死亡率要低于那些花更多时间用于休闲的患者⁶⁵¹。而且，近期的证据提示不论疾病确诊前还是确诊后进行的体力锻炼，均能降低结直肠癌相关死亡率。参与“女性健康启动研究”并在随后的时间理患结直肠癌的女性，那些进行了高水平体力活动的患者具有更低的结直肠癌相关死亡率(HR 0.63, 95%CI: 0.41-1.13)和全因死亡率(HR 0.63, 95%CI: 0.42-0.96)⁶⁵²。类似的结果也在最近的meta分析中发现^{653,655}。

一项NSABP试验回顾性分析了1989年到1994年入组的II期和III期结肠癌患者，结果显示BMI $\geq 35\text{kg}/\text{m}^2$ 的患者肿瘤复发率及死亡率升高⁶⁵⁶。最近的分析确证了在肥胖患者中复发和死亡风险增高⁶⁵⁷。来自ACCENT数据库的资料显示，II /III期结肠癌患者辅助治疗后的结局与确诊时患者的BMI显著相关⁶⁵⁸。然而，癌症预防研究II营养队列的近期分析结果显示，那些随后患结直肠癌的患者，只有诊断前而非诊断后的肥胖才会与更高的全因死亡率和结直肠癌相关死亡率相关⁶⁵⁹。

在饮食结构方面，研究发现更多的水果、蔬菜、禽类和鱼，而更少的红肉，更高含量的粗粮谷物，更低含量的精细加工谷物和食物糖分，这样的饮食与癌症复发或死亡的预后改善相关⁶⁶⁰。也有证据显示，I -III期结直肠癌患者确诊后摄入更多的全脂牛奶和钙与更低的死亡率相关⁷⁰。CALGB 89803研究的近期分析显示食物中糖分含量的升高与III期结肠癌患者的术后复发风险和死亡率升高相关⁶⁶¹。另一项对CALGB 89803数据的分析亦发现，摄入更多的含糖饮料与III期结肠癌患者的术后复发风险和死亡率升高相关⁶⁶²。红肉和精加工肉类摄入与非转移性结直肠癌康复患者死亡率之间

的关联，得到了癌症预防研究II营养队列的近期分析结果的印证，经常摄入此类食物者，结直肠癌相关死亡率将会升高(RR 1.79; 95%CI:1.11-2.89)⁶⁴。

积极宣传可能降低结直肠癌复发率的生活方式，比如美国癌症协会所推荐的那些⁶⁶³，同时也能为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。而且，最近一项研究显示，结直肠癌康复者在接受基于电话的健康行为指导后，对他们的体力活动、饮食和BMI均会产生正面的影响，提示癌症康复者可能是积极的愿意改变生活习惯和行为的⁶⁶⁴。

如果假定家庭保健医生具有癌症随访的义务，那么专家组建议在将癌症生存者的随访转至社区医生时应该书写一份保健处方⁶⁶⁵。该处方应该包括所接受治疗的一个总结，例如手术、放疗、化疗。还应详细记录患者可能出现的临床情况，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症。还应包括随诊方案的建议，以及记录需要转诊的适当时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

美国癌症学会也发布了专门针对结直肠癌患者生存保健计划的指南，包括复发监测、后续原发性恶性疾患的筛查、癌症及其相关治疗带来的躯体和精神上的影响，以及健康生活方式的改进⁶⁶⁶。

小结

NCCN直肠癌指南专家组认为治疗直肠癌必须采用多学科综合治疗的方法，包括胃肠病学、肿瘤内科学、肿瘤外科学、放射肿瘤学和影像学。对切除的淋巴结进行适当的病理学评估很重要，目标是至少检测12枚淋巴结。经直肠内超声、直肠内MRI或盆腔MRI检查确定为非常早期的病灶，严格符合适应证的患者可选择经肛门切除。其他的直肠癌适合经腹切除。对大多数怀疑或证实的T3/T4病灶和/或区域淋巴结转移者，首选围手术期放化疗和化疗。

直肠癌患者的治疗后定期监测内容包括：CEA连续测定、胸腹盆CT以及肠镜检查。局部复发的患者应该考虑手术切除联合放、化疗。若复发肿瘤为不可切除，应予化疗，加或不加放疗。

伴有肝或肺远处转移的患者，如果适于手术而且可以达到完全切除(R0)，应考虑行手术切除。对同时性转移，应行围手术期化疗和放化疗；对异时性转移，应行围手术期化疗。

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

治疗过程进行预先规划，包括在患者无进展或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。专家组推荐的晚期或转移性肿瘤的初始化疗方案取决于患者是否适合高强度治疗。高强度的化疗方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX和FOLFOXIRI；基于目前研究数据，生物制剂（如，贝伐珠单抗、西妥昔单抗或帕尼单抗）与上述药物的联合应用，被列为一种治疗选择。肿瘤进展患者的化疗方案的选择取决于初始治疗。专家组建议应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
- 2 Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
- 3 C Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
- 4 Henley SJ, Singh SD, King J, et al. Invasive cancer incidence and survival--United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:237-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763875>.
- 5 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
- 6 Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2014;149(1):1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372703>.
- 7 U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed March 1, 2016.
- 8 Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
- 9 Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
- 10 Ahsan H, Neugut AI, Garbowksi GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
- 11 Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
- 12 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26: 5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
- 13 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
- 14 Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
- 15 Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527788>.
- 16 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
- 17 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
- 18 Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. CA Cancer J Clin 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
- 19 Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex Immunohistochemistry and Microsatellite Instability Testing of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Among US Cancer Programs and Follow-Up of Abnormal Results. J Clin Oncol 2012;30:1058-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355048>.
- 20 Burt RW. Who should have genetic testing for the lynch syndrome? Ann Intern Med 2011;155:127-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768586>.
- 21 Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.
- 22 Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. J Clin Oncol 2013;31:2554-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733757>.
- 23 Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.
- 24 Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a costeffectiveness analysis. Ann Intern Med 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.
- 25 Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. Genet Med 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.
- 26 Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol 2014;109:1159-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070057>.
- 27 Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. Gastroenterology 2015;149:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226577>.

REF-1

- 28 Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31:1336-1340. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454>.
- 29 Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073952>.
- 30 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>.
- 31 Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2197 e2191-2197. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416305>.
- 32 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175e168. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909>.
- 33 Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563998>.
- 34 Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448792>.
- 35 Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:293-307. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540747>.
- 36 Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538>.
- 37 De Brujin KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1421-1429. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037561>.
- 38 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-647. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546613>.
- 39 Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958-1972. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307158>.
- 40 Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009;125:171-180. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350627>.
- 41 Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2450-2459. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715565>.
- 42 Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288121>.
- 43 Levi Z, Kark JD, Barchana M, et al. Measured body mass index in adolescence and the incidence of colorectal cancer in a cohort of 1.1 million males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2524-2531. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056504>.
- 44 Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 2012;14:1307-1312. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046351>.
- 45 Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer:a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349764>.
- 46 Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:15-23. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946864>.
- 47 Parajuli R, Bjerkas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:862-871. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632818>.
- 48 Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>.
- 49 Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-1921; quiz 1922. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>.
- 50 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618901>.
- 51 Klatsky AL, Li Y, Nicole Tran H, et al. Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. *Perm J* 2015;19:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785639>.
- 52 Shen D, Mao W, Liu T, et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014;9:e105709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153314>.
- 53 Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014;135:1940-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623471>.

- 54 Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One* 2013;8:e72715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023767>.
- 55 Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1167-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499149>.
- 56 Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015;175:767-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751512>.
- 57 Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:15398-15412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386090>.
- 58 Zhu B, Sun Y, Qi L, et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2015;5:8797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739376>.
- 59 Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118381>.
- 60 Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin T, the UKTIAAT. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499602>.
- 61 Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2009;20:731-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122977>.
- 62 Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2015;163:347-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302241>.
- 63 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970847>.
- 64 McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2773-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816965>.
- 65 Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations Between Cigarette Smoking Status and Colon Cancer Prognosis Among Participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013;31:2016-2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547084>.
- 66 Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol* 2014;25:1517-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.
- 67 Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:885-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646196>.
- 68 Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1502-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511565>.
- 69 Dik VK, Murphy N, Siersema PD, et al. Prediagnostic Intake of Dairy Products and Dietary Calcium and Colorectal Cancer Survival-Results from the EPIC Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1813-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917183>.
- 70 Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:2335-2343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958826>.
- 71 Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099257>.
- 72 Cardel M, Jensen SM, Pottegård A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a populationbased case-control study. *Cancer Med* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.
- 73 Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and metaanalysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 2013;8:333-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311>.
- 74 Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015;121:1071-1078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411>.
- 75 Singh S, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2258-2268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042261>.
- 76 Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta- analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:707-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460896>.
- 77 Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1304-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007>.
- 78 Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e91818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.

- 79 Edge S, Byrd D, Compton C, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
- 80 Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2011;18:1513-1517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445673>.
- 81 Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
- 82 Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol 2010;28:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949015>.
- 83 Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. Cancer 2008;112:50-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.
- 84 Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. Histopathology 2007;51:141-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532768>.
- 85 Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
- 86 Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. Surg Today 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.
- 87 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. Am J Clin Pathol 2007;127:287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.
- 88 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1539-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>.
- 89 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.
- 90 Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004;54:295-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.
- 91 Nagtegaal ID, Marijnissen CA, Kranenborg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol 2002;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.
- 92 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>.
- 93 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2002;89:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>.
- 94 Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005;48:1851-1857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132481>.
- 95 Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:8688-8696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.
- 96 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. J Clin Oncol 2006;24:4078-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
- 97 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. J Surg Oncol 2003;84:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.
- 98 Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:5131-5137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.
- 99 Quah HM, Chou JF, Gonan M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum 2008;51:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.
- 100 Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. Arch Pathol Lab Med 2006;130:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519558>.
- 101 Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? Semin Oncol 2006;33:S70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178292>.
- 102 Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. Colorectal Dis 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.
- 103 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994;344:707-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915774>.
- 104 Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.

- 105 Hwang MR, Park JW, Park S, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2014;21:1345-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468928>.
- 106 Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.
- 107 Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. JAMA 2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.
- 108 Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. Dis Colon Rectum 1998;41:839-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678368>.
- 109 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2001;19: 157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134208>.
- 110 Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? Am J Surg 2012;204:843-847; discussion 847-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981183>.
- 111 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:426-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667963>.
- 112 Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. Arch Surg 2002;137:206-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822961>.
- 113 de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less Than 12 Nodes in the Surgical Specimen After Total Mesorectal Excision Following Neoadjuvant Chemoradiation: It means more than you think! Ann Surg Oncol 2013;20:3398-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812804>.
- 114 Kim HJ, Jo JS, Lee SY, et al. Low lymph node retrieval after preoperative chemoradiation for rectal cancer is associated with improved prognosis in patients with a good tumor response. Ann Surg Oncol 2015;22:2075-2081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395150>.
- 115 Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. Arch Pathol Lab Med 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.
- 116 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. J Gastrointest Surg 2002;6:322- 329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.
- 117 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.
- 118 Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. Br J Surg 2005;92:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231281>.
- 119 Wiese D, Sirop S, Yestrepsky B, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? Am J Surg 2010;199:354-358; discussion 358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226909>.
- 120 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. Clin Cancer Res 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.
- 121 Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050>.
- 122 Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.
- 123 Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.
- 124 Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology 2005;47:141-146. Available at:
- 125 Yang Y, Huang X, Sun J, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. J Gastrointest Surg 2015;19:1113-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663635>.
- 126 Gopal P, Lu P, Ayers GD, et al. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. Mod Pathol 2014;27:1281-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434897>.
- 127 Zhang LN, Xiao WW, Xi SY, et al. Tumor deposits: markers of poor prognosis in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. Oncotarget 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695441>.
- 128 Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:76-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622671>.
- 129 Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.

- 130 Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296473>.
- 131 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>.
- 132 Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.
- 133 Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.
- 134 Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-2991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>.
- 135 Ng K, Venook AP, Sato K, et al. Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients: results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:3503. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/3503.
- 136 Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2430-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>.
- 137 Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>.
- 138 Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 2011;29:1599-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422438>.
- 139 Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015;373:1519-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465985>.
- 140 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Accessed March 1, 2016.
- 141 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
- 142 Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.
- 143 Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302 e293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962552>.
- 144 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.
- 145 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.
- 146 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.
- 147 Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2005;48:910-916; discussion 916-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868240>.
- 148 Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159; quiz 184-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737947>.
- 149 Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309435>.
- 150 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>.
- 151 Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg* 2008;196:904-908; discussion 908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095107>.
- 152 Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350952>.
- 153 Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560986>.
- 154 Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793645>.
- 155 Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865028>.
- 156 Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481733>.

- 157 Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>.
- 158 Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008990>.
- 159 Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152740>.
- 160 Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232:335-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286305>.
- 161 Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2014;31:123-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942675>.
- 162 Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014;32:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276776>.
- 163 Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013;23:2522-2531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743687>.
- 164 de Jong EA, Ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: a metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619929>.
- 165 Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. *Radiat Oncol* 2013;8:278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286200>.
- 166 Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013;258:289-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187748>.
- 167 Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg* 2014;259:723-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744576>.
- 168 Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, et al. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:613-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080392>.
- 169 Memon S, Lynch AC, Bressel M, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015;17:748-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891148>.
- 170 Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2015;17:849-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260213>.
- 171 van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269:101-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801777>.
- 172 Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:388-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509465>.
- 173 Hotker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2014;57:790-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807605>.
- 174 Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528898>.
- 175 Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008;14:3281-3289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528924>.
- 176 Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73:2716-2720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194011>.
- 177 Clancy C, Burke JP, Albert MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585086>.
- 178 You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457165>.
- 179 Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852333>.

- 180 Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998-1000. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239233>.
- 181 Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-1546. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474521>.
- 182 Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674104>.
- 183 Kidane B, Chadi SA, Kinters S, et al. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:122-140. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489704>.
- 184 Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-582. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404055>.
- 185 Stitzenberg KB, Sanoff HK, Penn DC, et al. Practice patterns and long-term survival for early-stage rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4276-4282. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166526>.
- 186 Sajid MS, Farag S, Leung P, et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:2-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330432>.
- 187 Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, et al. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505895>.
- 188 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.
- 189 Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:911-918. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978516>.
- 190 Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.
- 191 Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973104>.
- 192 Russell MM, Ganz PA, Lopa S, et al. Comparative effectiveness of sphincter-sparing surgery versus abdominoperineal resection in rectal cancer: patient-reported outcomes in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial R-04. *Ann Surg* 2015;261:144-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670844>.
- 193 Huang A, Zhao H, Ling T, et al. Oncological superiority of extralevel abdominoperineal resection over conventional abdominoperineal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:321-327. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385025>.
- 194 Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1734. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919228>.
- 195 Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-855. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046842>.
- 196 den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.
- 197 Pahlman L, Bohe M, Cedemark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661309>.
- 198 Digennero R, Tondo M, Cuccia F, et al. Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life? *Int J Colorectal Dis* 2013;28:949-957. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274737>.
- 199 Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235607>.
- 200 Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-1332. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830422>.
- 201 Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:767-774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837215>.
- 202 Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441179>.
- 203 Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356-1363. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441180>.
- 204 Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 2013;27:295-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736289>.

- 205 van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:210-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395398>.
- 206 Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. J Clin Oncol 2007;25:3061-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
- 207 Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2010;97:1638-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629110>.
- 208 Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an openlabel randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:637-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610322>.
- 209 Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? J Clin Oncol 2007;25:2996-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.
- 210 Ahmad NZ, Racheva G, Elmusharaf H. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies comparing laparoscopic and open abdominoperineal resection for rectal cancer. Colorectal Dis 2013;15:269-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958456>.
- 211 Araujo SE, da Silva eSousa AH, Jr., de Campos FG, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2003;58:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894309>.
- 212 Arezzo A, Passera R, Scozzari G, et al. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2013;27:1485-1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183871>.
- 213 Gopal J, Shen XF, Cheng Y. Current status of laparoscopic total mesorectal excision. Am J Surg 2012;203:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269656>.
- 214 Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD003432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425886>.
- 215 Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. Ann Surg Innov Res 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
- 216 Jiang JB, Jiang K, Dai Y, et al. Laparoscopic versus open surgery for mid-low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term outcomes. J Gastrointest Surg 2015;19:1497- 1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040854>.
- 217 Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comite de l'evolution des pratiques en oncologie. Can J Surg 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.
- 218 Ng SS, Lee JF, Yiu RY, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. Ann Surg 2014;259:139-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598381>.
- 219 Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Colorectal Dis 2012;14:e277-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330061>.
- 220 Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD005200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737031>.
- 221 Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for middle and low rectal cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012;22:674-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881123>.
- 222 Zhang FW, Zhou ZY, Wang HL, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:9985- 9996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520140>.
- 223 Zhao D, Li Y, Wang S, Huang Z. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of 3-year follow-up outcomes. Int J Colorectal Dis 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847617>.
- 224 Nussbaum DP, Speicher PJ, Ganapathi AM, et al. Laparoscopic Versus Open Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Results from the National Cancer Data Base. J Gastrointest Surg 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091847>.
- 225 Miskovic D, Foster J, Agha A, et al. Standardization of laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a structured international expert consensus. Ann Surg 2015;261:716-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072446>.
- 226 Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. J Clin Oncol 2005;23:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135487>.
- 227 Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg Oncol 2013;20:4169-4182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002536>.
- 228 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 2004;22:1785-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067027>.

- 229 Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919230>.
- 230 Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202411>.
- 231 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>.
- 232 Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747819>.
- 233 Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255>.
- 234 Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014;38:73-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491755>.
- 235 Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178291>.
- 236 Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.
- 237 Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueiredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443515>.
- 238 Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496630>.
- 239 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041415>.
- 240 Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877719>.
- 241 Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.
- 242 Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009958>.
- 243 Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971718>.
- 244 Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160264>.
- 245 McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235660>.
- 246 De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450565>.
- 247 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.
- 248 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.
- 249 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606427>.
- 250 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606427>.
- 251 Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558-4565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109696>.
- 252 Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre,

- open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:979-989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189067>.
- 253 Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627104>.
- 254 Glynne-Jones R. Rectal cancer--the times they are a-changing. *Lancet Oncol* 2012;13:651-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627103>.
- 255 Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473163>.
- 256 Esterer W, De Vries A, Ofner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer--a phase II clinical trial. *Anticancer Res* 2014;34:6767-6773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368289>.
- 257 Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:273489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861256>.
- 258 Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wildtype KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013;24:718-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139259>.
- 259 Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist* 2015;20:615-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926352>.
- 260 Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610353>.
- 261 Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:677-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888703>.
- 262 Spigle DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:45-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840771>.
- 263 Cersek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717570>.
- 264 Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446339>.
- 265 Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28:859-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065174>.
- 266 Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE study. *Am J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374145>.
- 267 Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012;23:1525-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039087>.
- 268 Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poorprognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16:614-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467148>.
- 269 Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trialdagger. *Ann Oncol* 2015;26:1722-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957330>.
- 270 Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419115>.
- 271 Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697>.
- 272 Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing

- surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561302>.
- 273 Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234443>.
- 274 Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991488>.
- 275 Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536485>.
- 276 Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389322>.
- 277 Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg* 2015;221:430-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206642>.
- 278 Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, et al. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016;23:877-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514119>.
- 279 Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897480>.
- 280 Tran C-L, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006;192:873-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161111>.
- 281 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091798>.
- 282 Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697-8705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314629>.
- 283 Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968156>.
- 284 Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009;9:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200365>.
- 285 Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269519>.
- 286 Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of shortcourse preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4233-4239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585099>.
- 287 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>.
- 288 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983741>.
- 289 Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short- course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans- Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-3833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008301>.
- 290 Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:294-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899712>.
- 291 Bujko K, Partyck M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res* 2014;203:171-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103005>.
- 292 Collette L, Bosslet J-F, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracilbased chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906203>.
- 293 Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:219-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755173>.

- 294 Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387743>.
- 295 Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758130>.
- 296 Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1770-1776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493423>.
- 297 Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2863-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552409>.
- 298 Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010;251:261-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864936>.
- 299 Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-3760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876084>.
- 300 Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1554-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752056>.
- 301 Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319280>.
- 302 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717; discussion 717-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>.
- 303 Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-19; discussion 19-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043968>.
- 304 Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067400>.
- 305 Appelt AL, Ploen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16:919-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156652>.
- 306 Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:822-828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495589>.
- 307 Li J, Liu H, Yin J, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. *Oncotarget* 2015;6:42354-42361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472284>.
- 308 Renahan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705854>.
- 309 Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99:897-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539154>.
- 310 Tranchart H, Lefevre JH, Svrcek M, et al. What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1551-1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188545>.
- 311 Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699069>.
- 312 Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440473>.
- 313 Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014;113:223-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454175>.
- 314 Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group(DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26:696-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480874>.
- 315 Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5-fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/ FU [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24 (June 20 suppl):3526. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/3526.

- 316 Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201358>.
- 317 Garcia-Albeniz X, Gallego R, Hofheinz RD, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. *World J Gastroenterol* 2014;20:15820-15829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400468>.
- 318 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589192>.
- 319 Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419291>.
- 320 Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:447-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433820>.
- 321 Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:30-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169502>.
- 322 Haynes AB, You YN, Hu CY, et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998-2007. *Cancer* 2014;120:1162-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474245>.
- 323 Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642686>.
- 324 Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1049-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138505>.
- 325 Fakih M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1444-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322952>.
- 326 Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1430-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086601>.
- 327 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
- 328 Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol* 2011;29:4599-4601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067398>.
- 329 O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679606>.
- 330 Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4611-4619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067390>.
- 331 Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol* 2013;31:1775-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530100>.
- 332 Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013;31:4512-4519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220557>.
- 333 Reimers MS, Kuppen PJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score as a predictor of recurrence risk in stage II and III rectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261968>.
- 334 Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.
- 335 Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
- 336 O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.
- 337 Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714627>.

- 338 Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1345-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584215>.
- 339 Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
- 340 Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, et al. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1032-1040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661656>.
- 341 Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:993-1013, ix. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989129>.
- 342 Hyngstrom JR, Tzeng CW, Beddar S, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced primary and recurrent colorectal cancer: ten-year institutional experience. *J Surg Oncol* 2014;109:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510523>.
- 343 Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:180-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884054>.
- 344 Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350946>.
- 345 Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
- 346 Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
- 347 Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
- 348 Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
- 349 Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2947-2959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773153>.
- 350 Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* (Williston Park) 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.
- 351 Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
- 352 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.
- 353 Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.
- 354 Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
- 355 Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
- 356 Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
- 357 Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657; discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
- 358 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
- 359 Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.
- 360 Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
- 361 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722; discussion 722-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
- 362 Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190710>.
- 363 Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.

- 364 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152705>.
- 365 Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-466; discussion 466-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517>.
- 366 Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.
- 367 Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438208>.
- 368 Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
- 369 Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104709>.
- 370 Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.
- 371 Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.
- 372 Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-979; discussion 979-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
- 373 Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222279>.
- 374 Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180>.
- 375 Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
- 376 Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
- 377 Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153217>.
- 378 Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
- 379 de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
- 380 Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1009-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371333>.
- 381 Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468250>.
- 382 Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.
- 383 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
- 384 Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1955-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334254>.
- 385 Poulsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
- 386 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontieres meeting 2013. *Eur Radiol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994193>.
- 387 Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes-a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2015;142489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267832>.
- 388 Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up

- to 10-year follow-up. Radiology 2012;265:958-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091175>.
- 389 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313>.
- 390 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1572-1578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>.
- 391 Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. Semin Oncol 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.
- 392 Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411382>.
- 393 Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The evolution of liver-directed treatments for hepatic colorectal metastases. Oncology (Williston Park) 2014;28:991-1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403632>.
- 394 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.
- 395 Kemeny NE, Gonan M. Hepatic arterial infusion after liver resection. N Engl J Med 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
- 396 Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.
- 397 Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916>.
- 398 Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. Cancer 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149602>.
- 399 Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.
- 400 Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. Cardiovasc Interv Radiol 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.
- 401 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drugeluting beads for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.
- 402 Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. Cancer J 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.
- 403 van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie 2011;34:368-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734423>.
- 404 Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. AJR Am J Roentgenol 2011;197:W562-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940527>.
- 405 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373>.
- 406 Benson A, Mulcahy MF, Siskin G, et al. Safety, response and survival outcomes of Y90 radioembolization for liver metastases: Results from a 151 patient investigational device exemption multiinstitutional study [abstract]. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2011;22 (suppl):S3. Available at: [http://www.jvir.org/article/S1051-0443\(11\)00003-0/fulltext](http://www.jvir.org/article/S1051-0443(11)00003-0/fulltext).
- 407 Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 2010;103:324-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.
- 408 Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIRSphere plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 2001;12:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.
- 409 Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.
- 410 Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:1861-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906565>.
- 411 Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. BMC Cancer 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.

- 412 Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.
- 413 Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Interv Radiol* 2012;35:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.
- 414 Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:27-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370352>.
- 415 Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277696>.
- 416 van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.
- 417 Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.
- 418 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.
- 419 ACR –ASTRO Practice Parameter for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2014. Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/IMRT.pdf>. Accessed March 1, 2016.
- 420 Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.
- 421 Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity- modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
- 422 Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support Oncol* 2008;6:9-13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.
- 423 Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-3694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.
- 424 Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013;49:3122-3130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777743>.
- 425 Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:134-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830033>.
- 426 Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single- center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323474>.
- 427 Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 {+/-} bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy (SIRT) {+/-} bev in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:3502. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/3502.
- 428 Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071510>.
- 429 Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318568>.
- 430 Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
- 431 Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.
- 432 Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535243>.
- 433 Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002;89:752-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027986>.
- 434 Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:755-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514841>.

- 435 Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Microwave coagulation for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010163. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122576>.
- 436 Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009058. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740609>.
- 437 Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD006317. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.
- 438 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD008717. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728679>.
- 439 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Electro-coagulation for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD009497. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728692>.
- 440 Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e45493. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029051>.
- 441 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:493-508. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.
- 442 Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070108>.
- 443 Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. Arch Surg 2008;143:1204-1212. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.
- 444 Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.
- 445 de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. Ann Surg 2009;250:440-448. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.
- 446 Bai H, Huangz X, Jing L, et al. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. Hepatogastroenterology 2015;62:373-377. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916066>.
- 447 Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol 2012;23:2619-2626. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.
- 448 Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. J Clin Oncol 2012;30:263-267. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.
- 449 Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Am J Clin Oncol 2013;36:157-161. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314003>.
- 450 Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1174-1176. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631290>.
- 451 Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: longterm outcomes and complication factors. Gastrointest Endosc 2010;71:560-572. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.
- 452 Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:2765-2770. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.
- 453 Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010;28:63-68. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.
- 454 Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol 2007;14:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.
- 455 Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? Ann Surg 2013;257:1065-1071. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520>.
- 456 Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Cancer Med 2013;2:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210>.
- 457 Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. J Clin Oncol 2004;22:3284-3292. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310771>.
- 458 Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single

- tertiary institution. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1024-1031. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577736>.
- 459 Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-4019. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.
- 460 Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.
- 461 Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.
- 462 Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:e362-369. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.
- 463 El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:110-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.
- 464 Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.
- 465 Shaib WL, Martin LK, Choi M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: a pooled analysis from three tertiary care centers. *Oncologist* 2015;20:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070916>.
- 466 Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-2456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.
- 467 Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:365-373. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509>.
- 468 Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011;254:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.
- 469 van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175345>.
- 470 Esquivel J. Colorectal cancer with peritoneal metastases: a plea for cooperation between medical and surgical oncologists. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:521-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178340>.
- 471 Loggie BW, Thomas P. Gastrointestinal cancers with peritoneal carcinomatosis: surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:515-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178339>.
- 472 McRee AJ, O'Neil BH. The role of HIPEC in gastrointestinal malignancies: controversies and conclusions. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:523-524, C523. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178341>.
- 473 O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatments for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2122-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897165>.
- 474 Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.
- 475 Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.
- 476 Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
- 477 Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.
- 478 Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.
- 479 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
- 480 Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
- 481 Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.

- 482 Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2010;17:2870-2876. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.
- 483 Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15:460-466. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.
- 484 Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006;24:2065-2072. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.
- 485 Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol 2005;16:425-429. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
- 486 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-1676. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.
- 487 Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer 2006;94:798-805. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.
- 488 Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:21-30. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.
- 489 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010;11:38-47. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.
- 490 Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. Gastrointestinal Cancers Symposium 2009:497. Available at:<http://meetinglibrary.asco.org/content/10593-63>.
- 491 Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol 2013;31:1931-1938. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.
- 492 Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2012;27:997-1004. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.
- 493 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in firstline treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007;25:4779-4786. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
- 494 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-2019. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
- 495 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001;8:347-353. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.
- 496 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg 2007;11:860-868. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
- 497 Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2002; 95:2283-2292. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.
- 498 Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Rep 2012;27: 1849-1856. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.
- 499 Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta- analysis. Eur J Surg Oncol 2015;41:1197-1203. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094113>.
- 500 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1007-1016. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.
- 501 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. Lancet Oncol 2013;14:1208- 1215. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>.
- 502 Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2013;20:4312-4321. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897009>.
- 503 Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. J Clin Oncol 2008; 26:5320-5321. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.

- 504 Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.
- 505 van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.
- 506 Benoit S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.
- 507 Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.
- 508 Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). Genentech, Inc.; 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125085s0238lbl.pdf. Accessed June 5, 2012.
- 509 Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.
- 510 Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-9106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
- 511 Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285426>.
- 512 Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous Thromboembolic Events With Chemotherapy Plus Bevacizumab: A Pooled Analysis of Patients in Randomized Phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-1764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422411>.
- 513 Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer. *Histopathology* 2008;53:698-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102009>.
- 514 McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441262>.
- 515 Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005;16:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598946>.
- 516 Yen LC, Uen YH, Wu DC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg* 2010;251:254-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010090>.
- 517 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
- 518 Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
- 519 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
- 520 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
- 521 Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
- 522 Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
- 523 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makinson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
- 524 Dahabreh II, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154:37-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200037>.
- 525 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
- 526 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.
- 527 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.
- 528 Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.

- 529 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4001. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4001.
- 530 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.
- 531 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024839>.
- 532 Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.
- 533 Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.
- 534 Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoal M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.
- 535 Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol* 2010;17:23-32. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.
- 536 Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.
- 537 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.
- 538 Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125147s200lbl.pdf. Accessed October 17, 2015.
- 539 Package Insert. Cetuximab (Erbitux®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s262lbl.pdf. Accessed October 7, 2015.
- 540 Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res* 2014;20:3033-3043. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687927>.
- 541 De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.
- 542 Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.
- 543 Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013;31:759-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>.
- 544 Schirripa M, Loupakis F, Lonardi S, et al. Phase II study of single-agent cetuximab in KRAS G13D mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285>.
- 545 Segevov E. The AGITG ICECREAM Study: The Irinotecan Cetuximab Evaluation and Cetuximab Response Evaluation Amongst Patients with a G13D Mutation- analysis of outcomes in patients with refractory metastatic colorectal cancer harbouring the KRAS G13D mutation [abstract]. ESMO European Cancer Congress 2015:32LBA. Available at: <http://www.ecccongress.org/Vienna2015/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=22955>.
- 546 Price TJ, Bruhn MA, Lee CK, et al. Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742472>.
- 547 Heinemann V, von Weikersthal LF, 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. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 548 Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.
- 549 Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570.
- 550 Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.

- 551 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
- 552 Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.
- 553 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.
- 554 Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.
- 555 Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.
- 556 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.
- 557 Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.
- 558 Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.
- 559 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.
- 560 Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). ASCO Meeting Abstracts 2011;29:3523. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523.
- 561 Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.
- 562 Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.
- 563 Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594804>.
- 564 Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675-2682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.
- 565 Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.
- 566 Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-6069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.
- 567 Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:e711-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112392>.
- 568 Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAFstatus between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.
- 569 Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>.
- 570 Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.
- 571 Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1583-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748454>.
- 572 Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.
- 573 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652674>.
- 574 Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll*

- Surg 2013;216:707-716; discussion 716-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970>.
- 575 Slesser AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. Surg Oncol 2013;22:36-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399>.
- 576 Worni M, Mantyh CR, Akushevich I, et al. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. J Gastrointest Surg 2012;16:2074-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972010>.
- 577 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
- 578 De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325126>.
- 579 Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. JAMA Surg 2013;148:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907>.
- 580 Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2014;16:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509899>.
- 581 Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.
- 582 Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3507.
- 583 Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. Dis Colon Rectum 2011;54:930-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.
- 584 Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. Ann Surg Oncol 2011;18:3252-3260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.
- 585 McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. J Clin Oncol 2012;30:3223-3228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.
- 586 Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD008997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.
- 587 Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. Colorectal Dis 2012;14:920-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>.
- 588 Yang TX, Billah B, Morris DL, Chua TC. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy. Colorectal Dis 2013;15:e407-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895669>.
- 589 Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. Arch Surg 2006;141:1220-1226; discussion Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
- 590 Pelosi E, Deandrea D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
- 591 Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825641>.
- 592 Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. Curr Oncol 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.
- 593 Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? J Clin Oncol 2012;30:1030-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.
- 594 Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. J Clin Oncol 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.
- 595 Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. J Clin Oncol 2015;33:22-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385741>.
- 596 Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). Rev Recent Clin Trials 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.

- 597 Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650411>.
- 598 Sharma MR, Gray E, Goldberg RM, et al. Resampling the N9741 trial to compare tumor dynamic versus conventional end points in randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 2015;33:36-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349295>.
- 599 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.
- 600 Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between \leq 5 years and $>$ 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2013;108:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582>.
- 601 Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.
- 602 Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.
- 603 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of riskadapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
- 604 Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.
- 605 Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.
- 606 Reneshan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
- 607 Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:644-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411419>.
- 608 Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.
- 609 Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The facs randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.
- 610 Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1188-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184850>.
- 611 Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.
- 612 Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>.
- 613 Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737948>.
- 614 Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
- 615 Martin LA, Gross ME, Mone MC, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal cancer is futile. *Am J Surg* 2015;210:996-1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453291>.
- 616 Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.
- 617 Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013;154:256-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889953>.
- 618 Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1518-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776200>.
- 619 Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. *Cancer Care Ontario*; 2012. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124839>. Accessed March 1, 2016.
- 620 Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31:4465-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220554>.
- 621 Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from

- 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.
- 622 Butte JM, Gonan M, Allen PJ, et al. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2761-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572686>.
- 623 Litvka A, Cerck A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925201>.
- 624 Lu YY, Chen JH, Chien CR, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1039-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407908>.
- 625 Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.
- 626 Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1175-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207667>.
- 627 Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993;20:506-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211198>.
- 628 Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597512>.
- 629 Dresen RC, Gossens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1937-1947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389321>.
- 630 Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:895-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847362>.
- 631 Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy. *Med Oncol* 2010;27:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415534>.
- 632 Das P, Delclos ME, Skibber JM, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695792>.
- 633 Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613395>.
- 634 Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1129-1139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414206>.
- 635 Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.
- 636 Downing A, Morris EJ, Richards M, et al. Health-related quality of life after colorectal cancer in England: a patient-reported outcomes study of individuals 12 to 36 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2015;33:616-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559806>.
- 637 Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.
- 638 McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
- 639 Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer: patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.
- 640 Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.
- 641 Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.
- 642 Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg* 2008;95:1020-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563786>.
- 643 Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.
- 644 Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011;29:3263-3269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.
- 645 Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. *J Clin Oncol* 2013;31:2699-2707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775951>.
- 646 Wright P, Downing A, Morris EJ, et al. Identifying social distress: a cross-sectional survey of social outcomes 12 to 36 months after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282636>.

- 647 Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
- 648 Paul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-43. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.
- 649 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.
- 650 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
- 651 Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol* 2013;31:876-885. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341510>.
- 652 Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouser ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:1939-1948. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793>.
- 653 Arem H, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol* 2015;33:180-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488967>.
- 654 Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A metaanalysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013;133:1905-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314>.
- 655 Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293-1311. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644304>.
- 656 Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.
- 657 Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2012;30:406-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203756>.
- 658 Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013;119:1528-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23310947>.
- 659 Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:42-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093>.
- 660 Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.
- 661 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1702-Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358>.
- 662 Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9:e99816. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937507>.
- 663 Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281; quiz 313-254. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
- 664 Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2313-2321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690410>.
- 665 Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. 2006. Available at:<http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309095956>.
- 666 El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.