

结 直 肠 癌

Colorectal Cancer

总第 46 期 2012 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

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（2012年第3版）

NCCN肿瘤学临床实践指南（中文翻译版）—— 直肠癌（2012年第3版）

（仅供内部交流）

前言

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

近年来, 我国越来越多的肿瘤临床工作者也开始把 NCCN 癌症治疗指南作为自己的临床实践指引, 鉴于 NCCN 肿瘤学临床实践指南的权威性、科学性和实用性, 在我国著名肿瘤学家孙燕院士的倡导和运作下, NCCN 拟在中国发布和推广中国版的 NCCN 肿瘤学临床实践指南, 希望有助于规范中国的癌症治疗。自 2007 年起, 中国版的 NCCN 结肠癌和直肠癌指南已经发布 (下载地址: <http://www.nccn-china.org/>), 给我国广大同仁提供了一份宝贵的参考书。

2012 年的结肠癌/直肠癌指南修订始于 2011 年 08 月 30 日 (V1 版), 随后于 2011 年 11 月 01 日进行第二版 (V2) 修订, 2012 年 01 月 17 日发布了最终的第三版 (V3)。而 2012 版结直肠癌指南的更新, 虽然不多, 但从影响临床实践标准的角度看, 笔者认为近年来更新最大、对临床实践影响最深远的一次, 主要涉及以下三个方面: 具有 MSI-H 特征的 II 期结肠癌, 肿瘤细胞分化差 (3/4 级分化) 不再列为“高危因素”; mCRC (转移性结直肠癌) 的靶向治疗中, FOLFOX 与西妥昔单抗的联合被删除; 转移瘤可切除的 mCRC, R0 切除后的术后化疗完全参照 III 期结肠癌的术后辅助化疗进行;

遗憾的是, 由于某些原因, 2012 年中国版 NCCN 指南的修订工作暂停, 因此, 国内的专业人士将无法获得中国版的 2012 年 NCCN 结直肠癌指南, 为了帮助国内同仁更好理解指南, 我们继续了以往的工作, 组织人力对 2012 年 NCCN 结直肠癌英文指南第三版进行全文翻译, 并利用“结直肠癌”通讯特刊的形式全文刊载, 以飨读者, 希望能对大家有所帮助。由于时间紧迫, 翻译和审校的工作量巨大, 以及我们翻译水平有限, 错误在所难免, 敬请读者谅解。

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

万德森

2012 年 08 月. 广州

NCCN 直肠癌专家组成员

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

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

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

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

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

Michael A. Choti, MD, MBA ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive cancer center
at Johns Hopkins

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kilian Salerno May, MD §
Roswell Park Cancer Institute

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

Kate Murphy, BA ≠
Fight Colorectal Cancer

Eric Rohren, MD, PhD φ
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center

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

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

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

David Shibata, MD ¶
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research
Institute

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

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

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

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

Christopher Willett, MD §
Duke Cancer Institute

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

| | |
|-------------|------------|
| † 肿瘤内科 | § 放疗/肿瘤放射科 |
| ¶ 外科/肿瘤外科 | ≠ 病理科 |
| ‡ 血液科/血液肿瘤科 | ▸ 内科 |
| φ 诊断介入放射科 | ¥ 患者权益倡导者 |
| * 编写委员会成员 | |

目录

[NCCN直肠癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

临床表现和主要治疗:

- [带蒂息肉伴癌浸润 \(REC-1\)](#)
- [广基息肉伴癌浸润 \(REC-1\)](#)
- [适合切除的直肠癌 \(REC-2\)](#)
 - [T1-2,N0: 主要治疗和辅助治疗 \(REC-3\)](#)
 - [T3,N0 或任何 T,N1-2: 主要治疗和辅助治疗 \(REC-4\)](#)
 - [T4 和/或局部不可切除: 主要治疗和辅助治疗 \(REC-4\)](#)
 - [任何 T,任何 N,M1: 转移瘤可切除的治疗 \(REC-5\)](#)
 - [任何 T,任何 N,M1: 转移瘤不可切除或医学上不耐受手术的治疗 \(REC-6\)](#)

[监测 \(REC-7\)](#)

[复发和检查 \(REC-8\)](#)

[术后CEA升高 \(REC-8\)](#)

[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 \(REC-D\)](#)

[晚期或转移性直肠癌的化疗 \(REC-E\)](#)

[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对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对共识的分类](#)

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

指南更新概要

NCCN 直肠癌指南 2012 年第 3 版与 2012 年第 2 版相比，主要变化包括：

REC-E 7-6

- 卡培他滨+贝伐珠单抗：贝伐珠单抗的剂量和用法由原来的“5mg/kg IV，每周一次”改为“7.5mg/kg IV，每3周一次”。

REC-E 7-4, REC-E 7-6, REC-E 7-7

- 新增参考文献 6：Saltz LB, Clark 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>

NCCN 直肠癌指南 2012 年第 2 版与 2012 年第 1 版相比，主要变化包括：

REC-E 7-1

- FOLFOX±贝伐单抗或CapeOx±贝伐单抗一线治疗进展后的治疗推荐“西妥昔单抗+伊立替康（KRAS野生型）”从2B类更改为2A。
- 晚期或转移性结肠直肠癌一线或二线治疗进展后，新增帕尼单抗+伊立替康（KRAS野生型）作为一种治疗选择，作为西妥昔单抗+伊立替康的补充。

MS-1

- 讨论部分更新，以反映流程图的变化。

NCCN 直肠癌指南 2012 年第 1 版与 2011 年第 4 版相比，主要变化包括：

整体更改：关于静脉输注治疗，指南中的所有“持续”字样均修改为“输注”。

REC-1

- 增加脚注“e” - “可以考虑观察，但是相对于恶性息肉来说，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。

REC-2

- 直肠腔内 MRI 不再被推荐在适合切除的直肠癌患者中进行检查。

REC-3

- 对比 5-FU 推注/放疗,指南“首选”推荐 5-FU 输注/放疗和卡培他滨/放疗。
- 脚注“k”最后一句话被删除，“临床试验仍未有结论。”（同样适用于 **REC-4** 和 **REC-5**）之前的脚注“k”被删除：“关于使用卡培他滨/放疗的临床数据尚不充足，无III期临床试验证实。临床试验尚未完结。Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M, et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408”（同样适用于 **REC-4**, **REC-5** 和 **REC-6**）

REC-4

- 术前卡培他滨/放疗从 2A 类推荐更改为 1 类推荐，并且与 5-FU 推注/放疗相比，指南“首选”推荐。
- 5-FU 输注/放疗和卡培他滨/放疗为 1 类推荐并为“首选”推荐用于 II 期以及 III 期直肠癌患者（之前仅限于 III 期患者）。

REC-5

- 治疗选择中删除 FOLFOX+西妥昔单抗方案。
- 对比 5-FU 推注/放疗,指南“首选”推荐 5-FU 输注/放疗和卡培他滨/放疗。
- 分期或者同时切除转移灶及直肠病灶之后的辅助化疗推荐:由“针对晚期疾病的有效化疗方案(**REC-E**)”改为“参照 III 期的辅助化疗(**REC-4**)”。

REC-8

- 潜在可切除的孤立的盆腔结节/吻合口复发：“如果之前没有接受过”被从术前 5-FU+放疗处移除，更多治疗建议参照放射治疗原则。

REC-9

- 有效改为“无进展”，无效改为“进展”。

UPDATES

直肠癌

- 之前未接受过化疗的患者在切除术后的辅助化疗：由“针对晚期疾病的有效化疗方案（[REC-E](#)）”改为“参照III期患者的辅助化疗（[REC-4](#)）”。

[REC-A 6-4](#)

- 淋巴结评估，条目1：“早期”替代了“II期”。

[REC-A 6-5](#)

- BRAF 检测，条目2：增加了如下的句子：等位基因特异性 PCR 是另外一种可以接受的 BRAFV600E 突变检测方法。

[REC-B 3-1](#)

- 经腹切除手术，处理原则：条目3亚项“腹腔镜手术在临床试验之外不作为常规推荐”改为“更倾向于推荐腹腔镜手术在临床试验中应用”并有脚注“腹腔镜手术的长期随访结果尚未公布。近期临床研究正在探讨开腹手术和腹腔镜手术的优劣”

[REC-C 2-1](#)

- 第一段更改：删除“化疗/放疗可以安排在手术之前或者手术之后”，整段更改为“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。”
- 术后辅助治疗推荐进行了合并（之前分为接受过术前放化疗或未治疗）。
- 术后辅助化疗：所有方案均被描述为“围手术期化疗总疗程为6个月”。
- 术后辅助化疗：FLOX 方案增加了支持的文献。
- 术后辅助化疗：删除 Mayo clinic 方案及其参考文献。
- 同期放化疗：卡培他滨/放疗的推荐从2B类改为2A类。

[REC-D](#)

- 条目4更改-调强放疗（IMRT）仅限于临床试验或者临床中特殊的患者如：之前接受过放疗后复发的患者。
- 条目6更改：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。
- 条目10中第二句话被删除：所有男性患者应该评估勃起障碍并且在必要的时候考虑接受早期的干预治疗。

[REC-E 7-1](#)

- 合适高强度治疗的患者：FOLFOX+西妥昔单抗被从晚期或转移性直肠癌的初始治疗中删除。

[REC-E 7-2](#)

- 不适合高强度治疗的患者：增加“卡培他滨+贝伐珠单抗”作为晚期或转移性直肠癌患者的初始治疗方法。

[REC-E 7-4 至 REC-E 7-7](#)

- 化疗方案剂量和文献扩展及更新。

[REC-F](#)

- 肿瘤随访。之前部分条目删除并增加了如下条目：
- 参见 [REC-7](#)。
- 长期随访应该仔细安排常规的医疗保健和定期监测，包括癌症筛查，常规健康保健，和预防保健。
- 常规 CEA 监测和定期 CT 扫描对于生存期超过5年的患者并不常规推荐。

治疗后远期后遗症的处理和治疗：增加如下条目

- 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至泌尿专家或妇科医生

癌症筛查推荐。之前的条目删除并增加了如下条目：

这些推荐针对平均风险的患者。对于高风险患者的推荐应该针对个体来制定。

- 乳腺癌：请参照 NCCN 乳腺癌筛查指南
- 宫颈癌：请参照 NCCN 宫颈癌筛查指南
- 前列腺癌：请参照 NCCN 前列腺癌早期筛查指南

生活方式和健康咨询。之前的条目被删除并增加如下条目：

- 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。

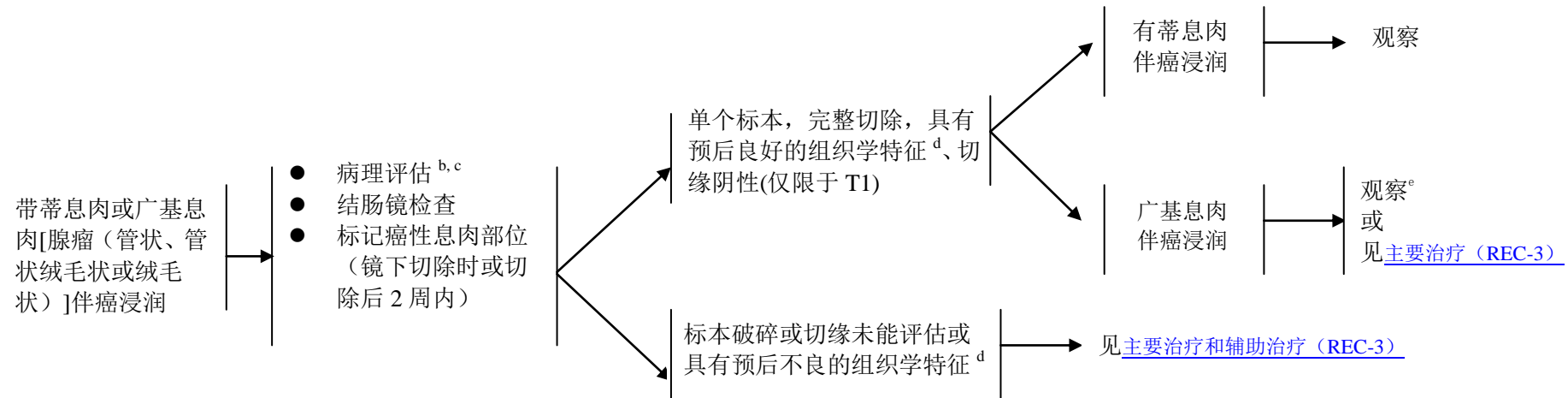
其他健康监测和免疫接种应在初级保健医生指导下进行。治疗后的患者应该终身同初级保健医师保持

UPDATES

临床表现^a

诊断检查

结果



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

b 确定存在浸润癌（pT1）。pTis 在生物学上不具备转移潜能。

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

d 见[病理评估的原则（REC-A）](#)——内镜下切除的恶性息肉。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

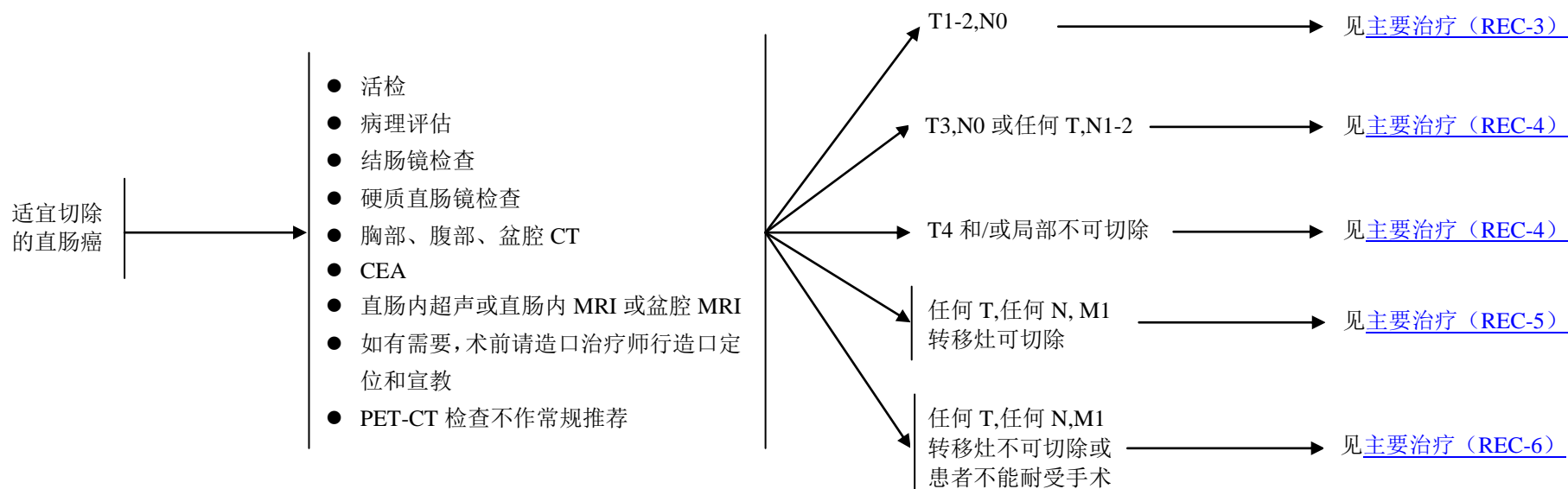
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-1

临床表现^a

诊断检查

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](#)。

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。

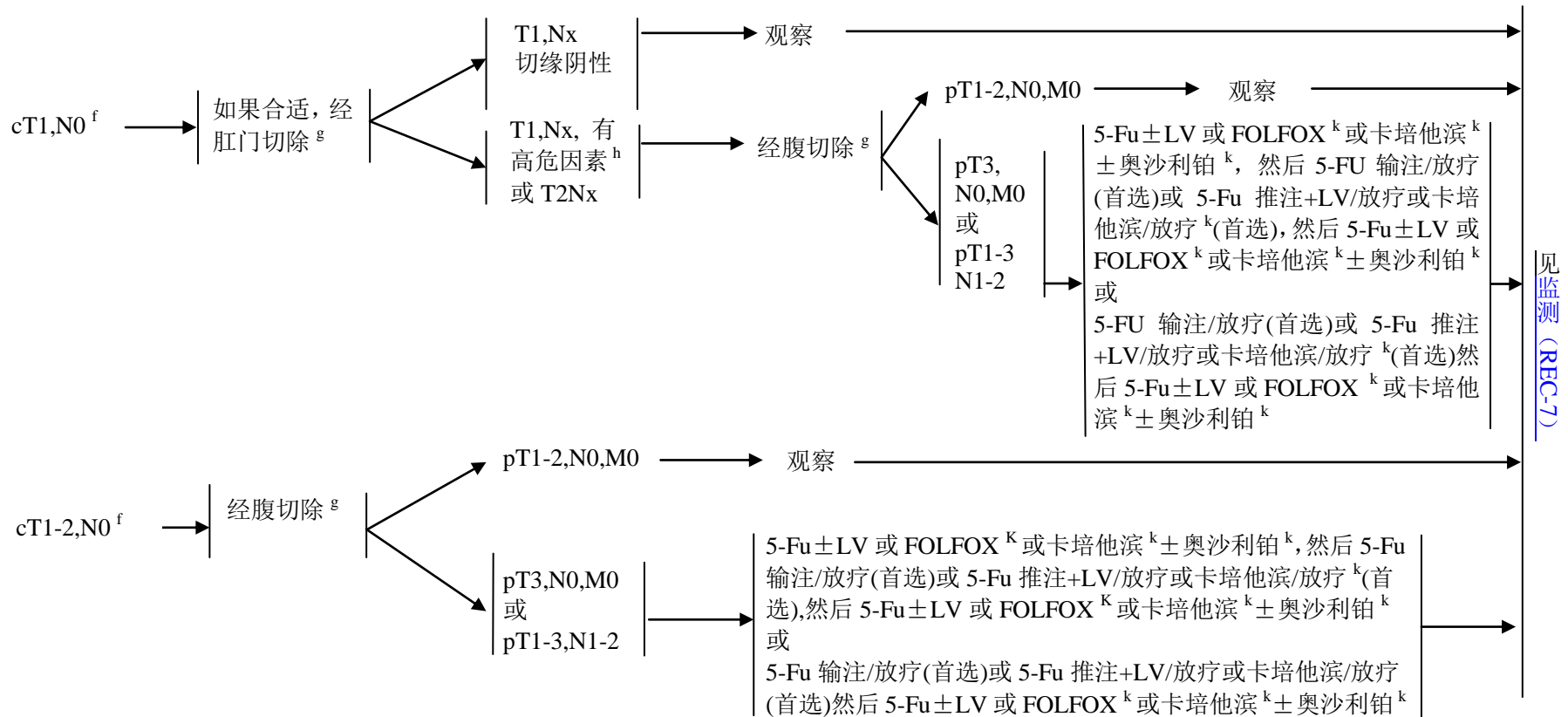
REC-2

临床分期

主要治疗

辅助治疗^{i,j}

(推荐 6 个月的围手术期治疗)



f T1-2,N0 应根据直肠内超声或 MRI 来确定。

g 见外科治疗的原则 (REC-B)

h 高危因素包括: 切缘阳性、淋巴管血管浸润、分化差。

i 见辅助治疗的原则 (REC-C)

j 见放射治疗的原则 (REC-D)

k FOLFOX 和卡培他滨 ± 奥沙利铂的应用是从治疗结肠癌现有证据的外推。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

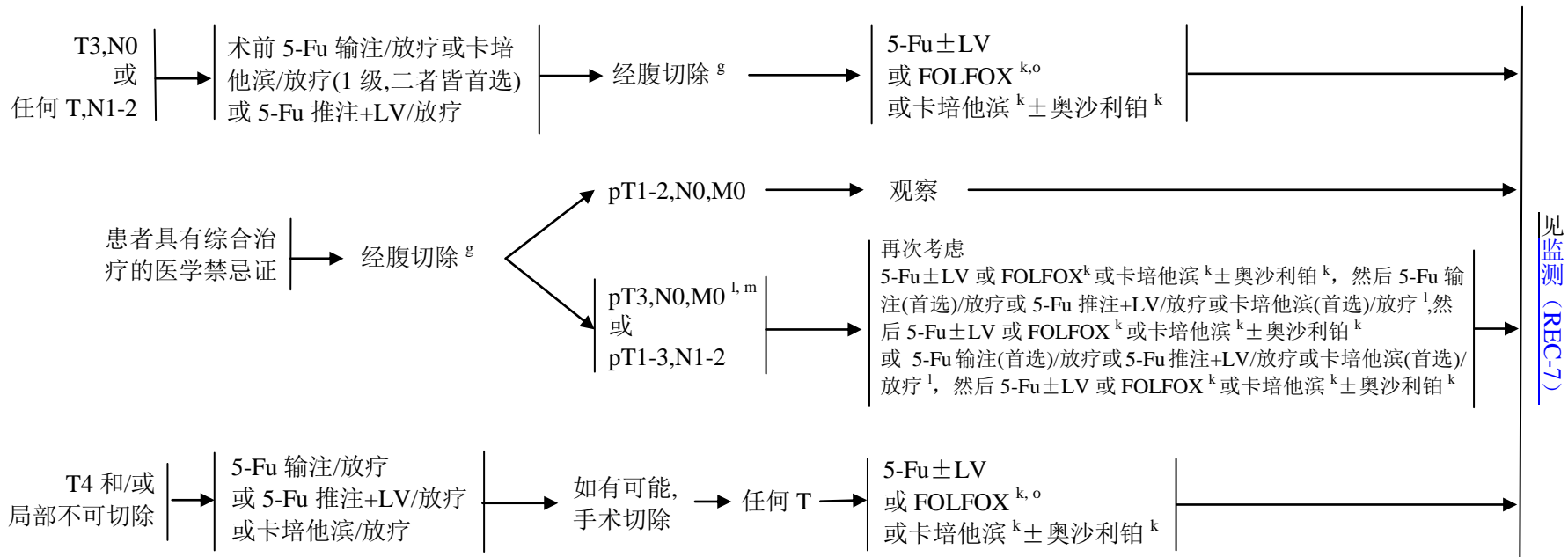
REC-3

临床分期

主要治疗

辅助治疗^{h,i,n}

(推荐6个月的围手术期治疗)



见监测 (REC-7)

g 见外科治疗的原则 (REC-B)

i 见辅助治疗的原则 (REC-C)

j 见放射治疗的原则 (REC-D)

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

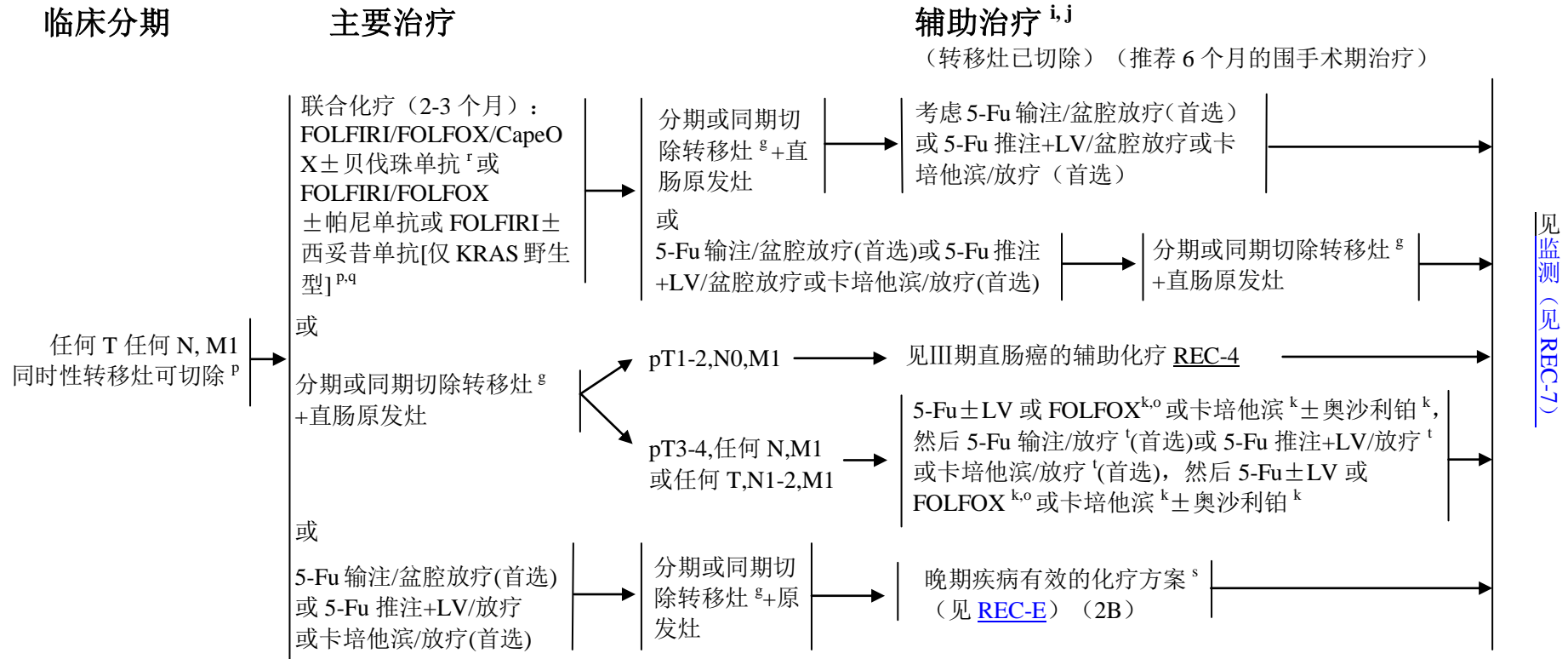
l 不推荐放疗同期使用氟尿嘧啶类之外的化疗药物。

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

n 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。

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

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



g 见外科治疗的原则 (**REC-B**)

i 见辅助治疗的原则 (**REC-C**)

j 见放射治疗的原则 (**REC-D**)

k FOLFOX 和卡培他滨的应用是从治疗结肠癌的现有证据的外推。

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

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

q 具有 V600E BRAF 突变的患者, 似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何, 一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。

r 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。

s FOLFOXIRI 不推荐应用于此类情况

t 放疗仅建议用于盆腔复发风险增加的患者。

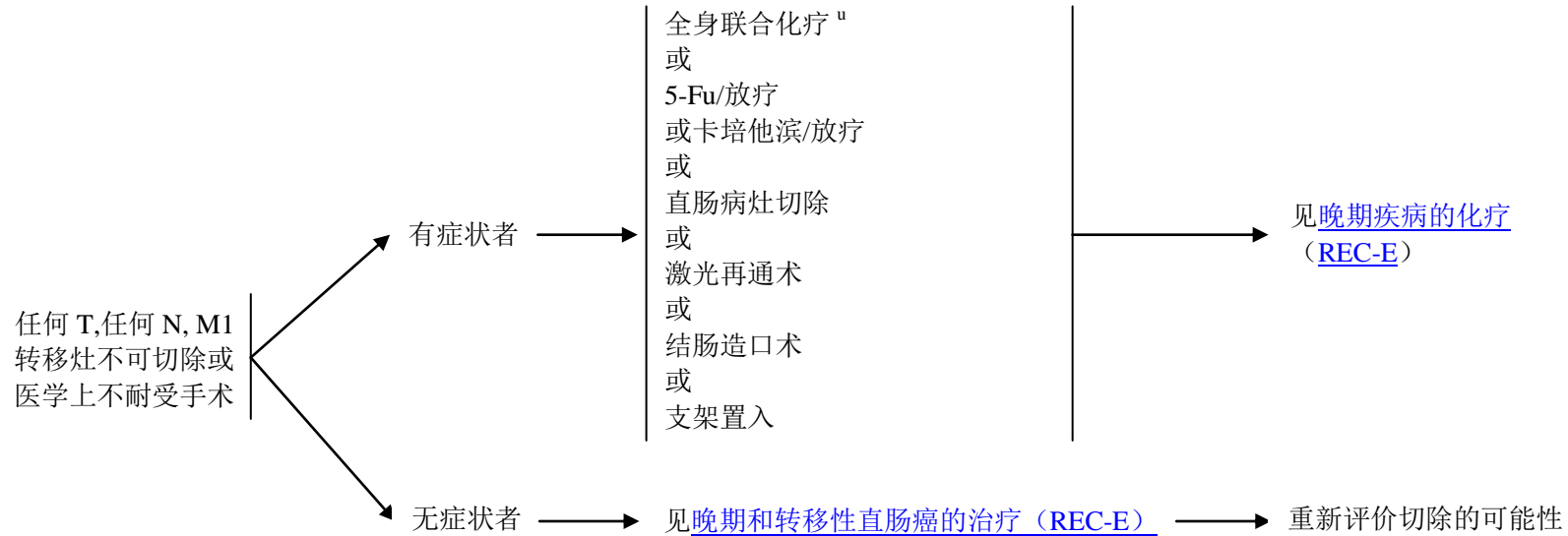
注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-5

临床分期

主要治疗



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

u 见晚期和转移性直肠癌的治疗（REC-E）。

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

REC-6

监测^w

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

CEA持续升高
或有复发的证据

见[诊断检查和治疗 \(REC-8\)](#)

v 如果患者伴有潜在可切除的孤立转移灶。

w 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.

x 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）。

y 绒毛状腺瘤，直径大于1cm，或有高级别不典型增生。

z 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.

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

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

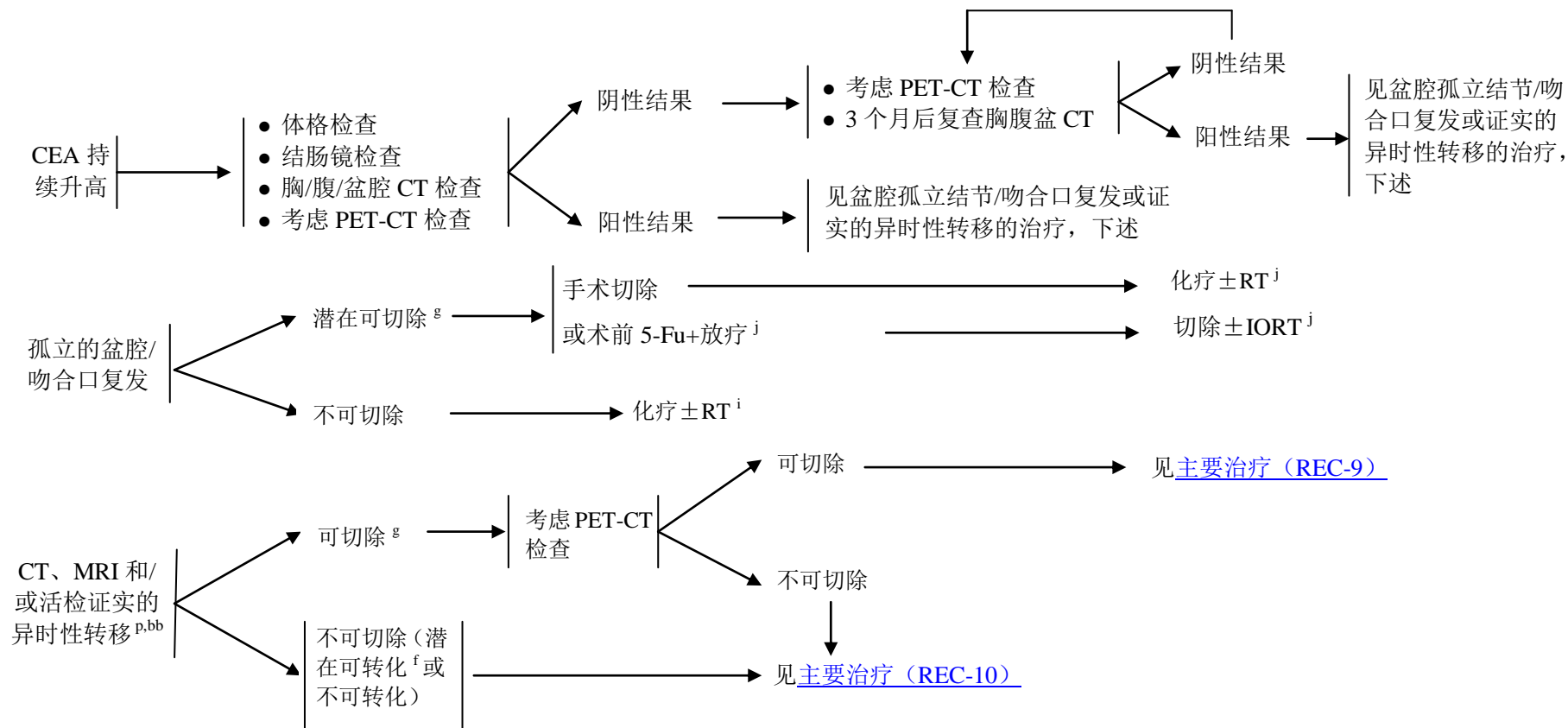
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-7

复发

诊断检查

治疗



^s 见外科治疗原则 (REC-B)

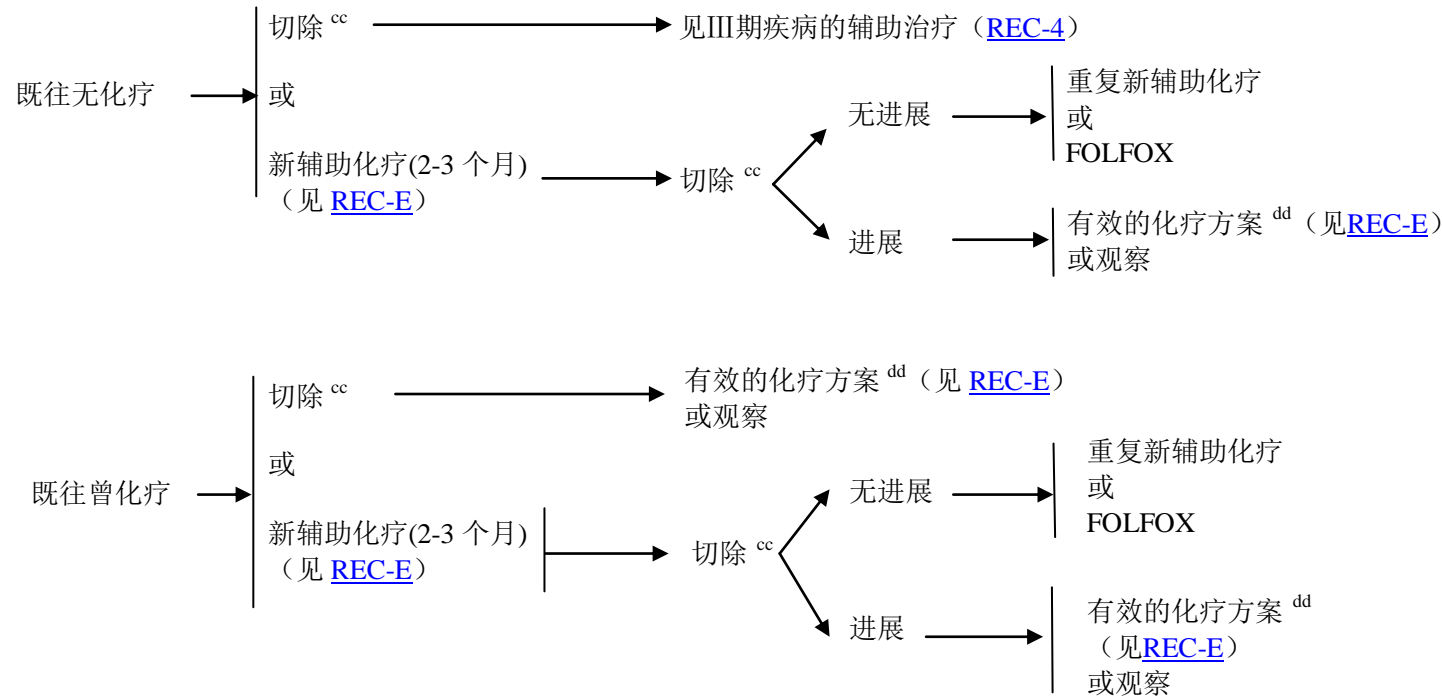
^j 见放射治疗的原则 (REC-D)

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

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

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

异时性转移瘤
可切除 主要治疗



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

dd 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

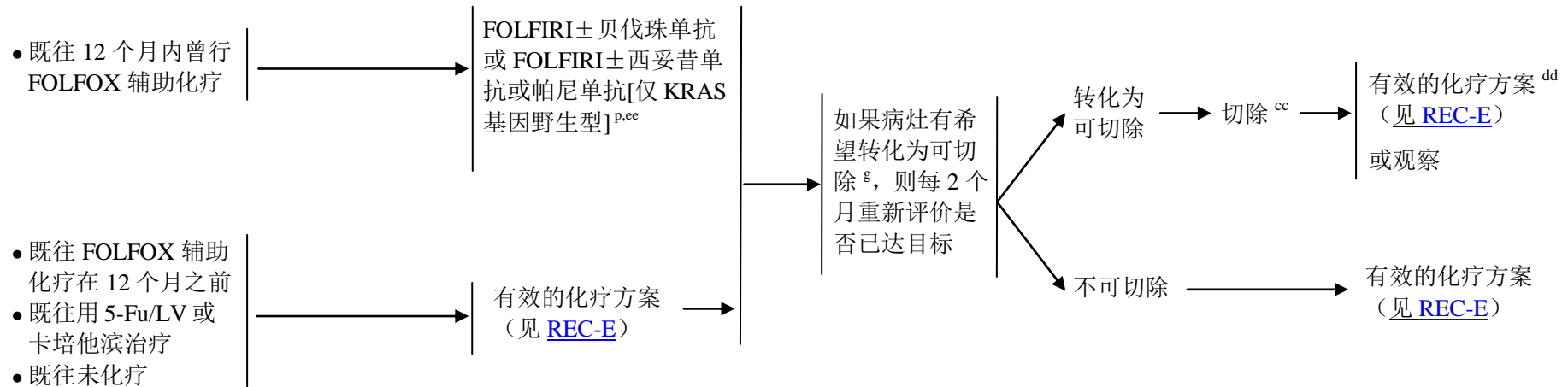
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-9

异时性转移
不可切除

主要治疗



g 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)

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

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

dd 围手术期治疗总疗程最多不超过 6 个月。

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

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-10

病理评估的原则（6-1）

内镜下切除的恶性息肉：

- 恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层（pT1），pTis 不属于恶性息肉。
- 良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润，切缘阴性。目前尚无对切缘阳性的统一定义。阳性切缘定义为：(1)肿瘤距切缘小于 1mm；(2)肿瘤距切缘小于 2mm；(3)电刀切缘可见癌细胞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，T1，1 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：T1 但大于 3cm，3 级分化，或血管、淋巴管浸润，或切缘阳性。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；

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

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

根据 CAP 的要求，对肿瘤的治疗反应分级为可选。然而，NCCN 直肠癌指南专家组推荐进行治疗反应分级。^{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 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性结节, 已经没有了残留淋巴结组织的证据, 但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节, 不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润, 或者, 比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存, 因此, 在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目。
按第七版 AJCC 分期手册规约, ENTD 被分期为 pN1c。在 II 期结肠癌, 伴有 ENTD 者预后显著不良, 其 5 年 DFS 从 80% 降至 50-60% ($p<0.01$)。这种类似的不良预后结果页见于 III 期结肠癌。²⁴⁻²⁵

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

见 [病理分期第 2 页 \(REC-A 6-2\)](#)

见 [淋巴结评估 \(REC-A 6-4\)](#)

见 [KRAS 和 BRAF 突变检测 \(REC-A 6-5\)](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-3

病理评估的原则（6-4）

淋巴结评估：

- AJCC 和美国病理学家协会(CAP)建议至少需送检 12 枚淋巴结才能准确判断为早期结直肠癌^{11,12,26}。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手术后病理分期如何都需要接受术后辅助治疗。

前哨淋巴结和通过免疫组化（IHC）检出的微转移：

- 前哨淋巴结检出后可以更详细的组织学和/或免疫组化检查以明确是否存在转移癌。有文献报道对其进行多切片 HE 染色和/或 IHC 染色检查 CK 阳性的细胞。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。若把孤立的肿瘤细胞定义为微转移，则易与真正的微转移（肿瘤细胞团 ≥ 0.2 mm \sim ≤ 2 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 和 BRAF 突变检测（REC-A 6-5）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-4

病理评估的原则（6-5）

KRAS 突变检测

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

BRAF 突变检测

- 具有 V600E BRAF 突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。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^{51,52}。
- BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。等位基因特异性 PCR 是另外一种可以接受的 BRAFV600E 突变检测方法。该检测只应在经过临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证，有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行。

直肠系膜的评价（TME）

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

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

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A
6-5

病理评估的原则 (6-6)

参考文献

- 1 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- 2 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- 3 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- 4 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- 5 Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology aid prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25:437-444.
- 6 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328-336.
- 7 Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
- 8 Hager T, Gall FP, and Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151
- 9 Willett, CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
- 10 Nascimbeni R, 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, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- 13 Nagtegaal ID, Merijnena M, Kranenberg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictive local occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- 14 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89 327-334
- 15 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- 16 Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
- 17 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
- 18 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
- 19 Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857.
- 20 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084.
- 21 Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- 22 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- 23 Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:503-507.
- 24 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- 25 Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*
- 26 Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for PNO. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- 27 Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- 28 Chaplin S, Scerrotini G-P, Bosman FT, Konstanta MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- 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, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
- 31 Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection. *Ann of Surg Oncol* 2003;10: 213-218.
- 32 Goldstein NS. Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- 33 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-162.
- 34 Scott KWM, and Grace RH. Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
- 35 Wichmann MW, Mollar C, Meyer G, et al. Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
- 36 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:426-431
- 37 Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:673-679.
- 38 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:322-330.
- 39 Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-1763.
- 40 AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
- 41 Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-545.
- 42 Hermanek P, Huller RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1 999; 86:2668-2673
- 43 Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232-4241.
- 44 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304.
- 45 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002; 8: 759-767.
- 46 Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-49.
- 47 Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
- 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 Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- 51 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705-5712.
- 52 Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl:abstr 3506).
- 53 Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 60:849-855, 2007.
- 54 Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. On behalf of the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for the reporting of surgically resected specimens in colorectal carcinoma. *Human Pathol* 38:537-545, 2007.
- 55 Nagtegaal ID, Vandevelde CJA, Derworp EV, et al. Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20: 1729-1734.

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

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

REC-A
6-6

外科治疗的原则（3-1）

经肛门切除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可行的。

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

- 治疗原则
 - 主刀医生应在初始治疗前亲自行硬质乙状结肠直肠镜检查
 - 切除原发肿瘤，保证足够切缘
 - 更倾向于推荐腹腔镜手术在临床试验中使用²
 - 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疗后，应在 5~10 周内进行手术
 - 减少环周切缘的阳性率。
 - 切除肿瘤下缘以下 4-5cm 的直肠系膜才算足够。下段直肠癌（距离肛缘小于 5cm）切除肿瘤远端肠管 1-2cm 是可以接受的，但需术中冰冻病理检查证实切缘阴性。
 - 游离全部直肠可保证远切缘阴性并切除足够直肠系膜。
- 淋巴结清扫^{3,4}
 - 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。
- 全直肠系膜切除

[转移瘤可切除的标准见（REC-B 3-2）](#)

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

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

REC-B
3-1

外科治疗的原则（3-2）

转移瘤可切除和局部治疗的标准

肝转移

- 肝切除是结直肠癌可切除肝转移瘤的一种治疗方法¹。
- 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^{2,3}。
- 原发灶必须能根治性切除（R0）。无肝外不可切除病灶^{4,6}。不推荐减瘤手术方案（非R0切除）。
- 可切除的原发和转移病灶均应行根治性切除。根据两者切除的复杂程度、伴发病、术野暴露和手术者经验不同可同期切除或分期切除。
- 当肝转移灶由于残肝体积不足而不能切除时，可考虑术前门静脉栓塞或分期肝切除等方法。
- 消融技术可单独应用或与切除相结合¹。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⁸⁻¹¹。
- 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¹²⁻¹⁵。
- 某些患者可考虑多次切除¹⁶。
- 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。¹⁷⁻²⁰
- 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²¹。有可能转化的患者术前化疗应选用高反应率的方案。²²

[脚注见 REC-B 3-3](#)

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

REC-B
3-2

外科治疗的原则-参考文献 (3-3)

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

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

REC-B
3-3

辅助治疗原则（2-1）

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

术后辅助化疗：● mFOLFOX6¹

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）²

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³

1250mg/m² 每天 2 次 d1-14，每 3 周重复，围手术期总疗程共 6 个月。

● CapeOx⁴

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

● FLOX⁵

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 周一程 × 3 程，联合奥沙利铂 85 mg/m² 静注（每 8 周疗程中的第 1, 3, 5 周）。重复 3 疗程直到围手术期达到 6 个月。

● 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⁶。**同期放化疗给药方案：**

● 放疗+5-Fu 持续输注⁷：每天 225mg/m²，放疗期间每天 24 小时每周 5 天或 7 天维持

● 放疗+5-Fu/LV⁸：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。

● 放疗+卡培他滨^{9,10}：放疗 5 周，期间卡培他滨 825mg/m²，每天 2 次，每周 5 天或 7 天。

*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。

关于醛氢叶酸短缺的重要申明请参见 [MS-8](#)

参考文献见 [REC-C 2-2](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C
2-1

辅助治疗的原则（2-2）

参考文献

1. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
2. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil(FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
3. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-2704.
4. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero 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, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol*.2002;20:1744-1750
9. 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..
10. 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，肿瘤侵犯远端肛管时需照射腹股沟淋巴结。
- 应用多野照射技术（一般 3-4 个照射野）。应采取改变体位或其他方法尽量减少照射野内的小肠。
- 腹会阴联合切除术后患者照射野应包括会阴切口。
- 调强放疗（IMRT）仅限于临床试验或特定的临床情形如：之前接受过放疗后复发的患者。
- 放疗剂量：
 - 盆腔剂量 45-50Gy/25-28 次。
 - 对于可切除肿瘤，照射 45Gy 之后应考虑瘤床和两端 2cm 范围予追加剂量。术前放疗追加剂量为 5.4Gy/3 次，术后放疗为 5.4-9Gy/3-5 次。
 - 小肠受量应限制在 45Gy 以内。
- 术中放疗（IORT），如果可行，应该考虑在切缘很近或者有阳性切缘的肿瘤患者作为额外的治疗手段，特别适用于 T4 或者复发肿瘤患者。如果术中放疗不可行的话，在辅助性化疗之前可考虑缩野靶区予额外的 10-20Gy 外照射联合/或近距离照射。
- 对于不可切除的肿瘤，如果技术上可行，放疗剂量可能需要高于 54Gy。
- 放疗期间应同期使用 5-Fu 为基础的化疗。
- 肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）（3 类）。
- 副反应处理：

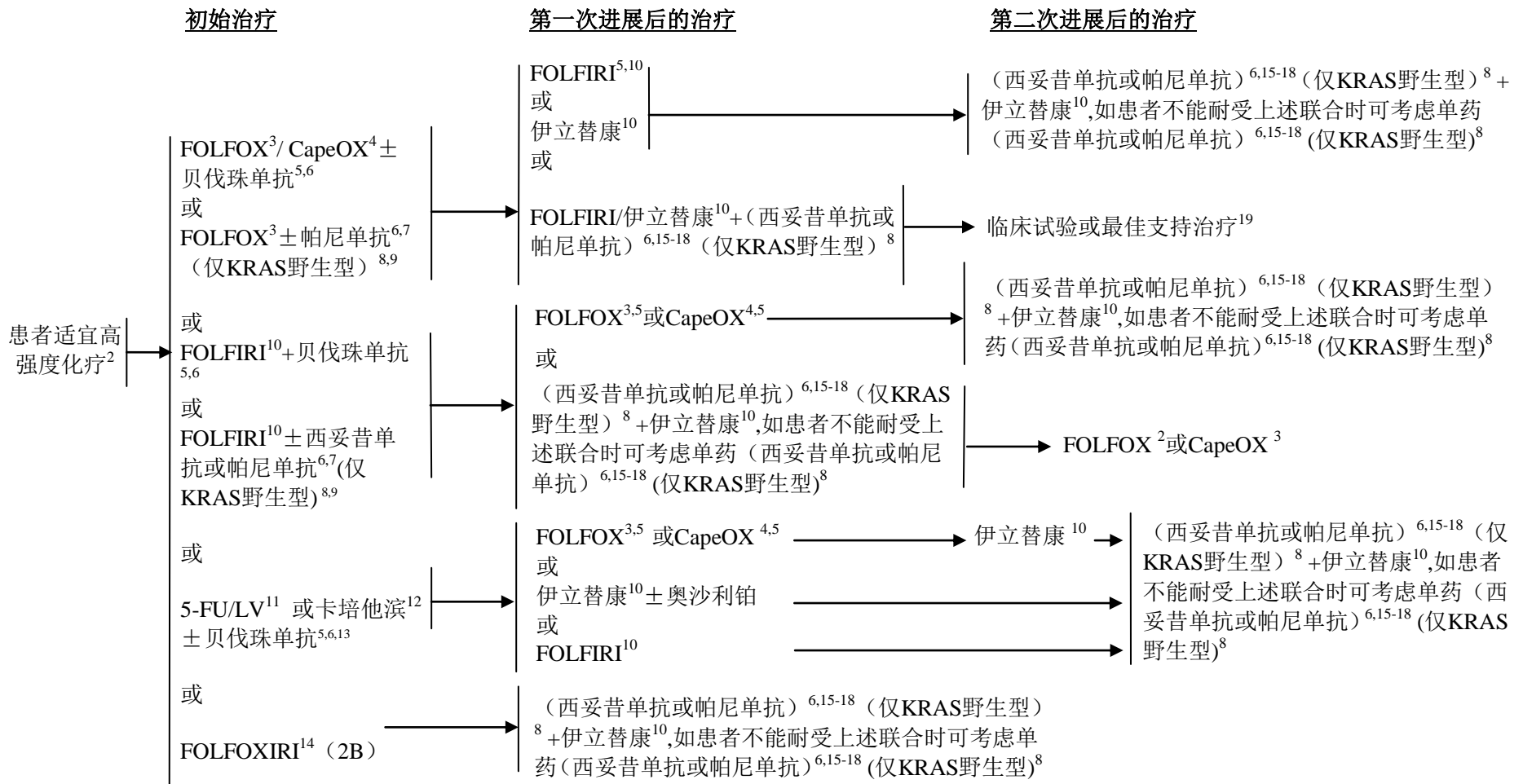
所有女性患者都应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。

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: (7-1)



另外的治疗方法见REC-E 7-2

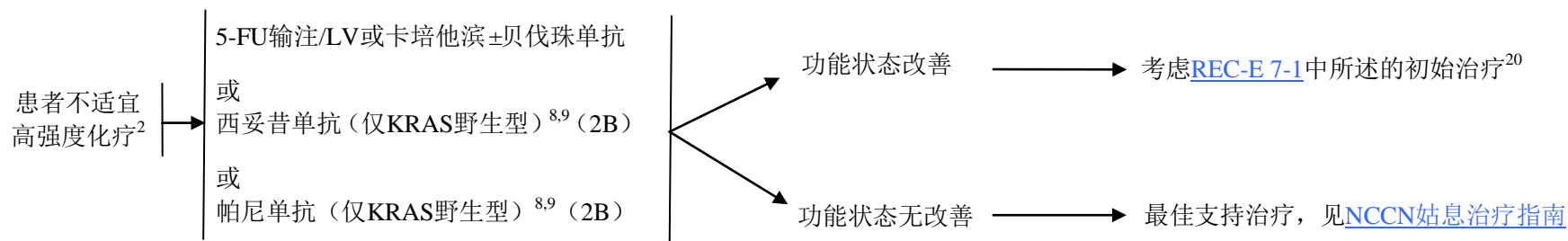
脚注见REC-E 7-3

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。

治疗延续——晚期或转移性直肠癌的化疗¹: (7-2)

初始治疗

第一次进展后的治疗

脚注见[REC-E 7-3](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
7-2

晚期或转移性直肠癌的化疗（7-3）

- 1 化疗的参考文献见化疗方案及参考文献（REC-E 7-4页）。
- 2 治疗中不应该使用PET-CT来监测疗效，推荐使用增强CT或MRI。
- 3 若FOLFOX或CapeOX治疗3个月或出现严重的神经毒性（>3度）时，应积极考虑停用奥沙利铂，并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐珠单抗）维持，直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展，那肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400. 目前仍没有足够证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。
- 4 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自欧洲，其标准方案为卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m²，每日2次，连服14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较欧洲患者大（其他氟嘧啶类药物亦如此），因而需降低卡培他滨的剂量。降低了卡培他滨起始剂量的CapeOX方案的相对有效性尚未在大规模随机研究中得到证实。对于体力状态评分良好的患者，推荐卡培他滨的起始剂量1,000 mg/m²，每日2次，在第一周期密切监测毒性反应，如有指征可调整剂量。
- 5 尚无足够的证据支持用含贝伐珠单抗的方案治疗后疾病进展的患者继续采用贝伐珠单抗作为二线治疗，此种用法不作为常规推荐。如初始治疗未用贝伐珠单抗，则在无治疗禁忌情况下可考虑贝伐珠单抗二线治疗。65岁以上的患者使用贝伐珠单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐珠单抗可能会妨碍伤口愈合。
- 6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and pnaatumumab 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 4-3）— KRAS和BRAF突变检测。
- 9 具有V600E BRAF突变的患者，似乎预后更差。回顾性亚组分析提示无论V600E的突变状态如何，一线治疗中有效化疗联合抗EGFR单抗治疗仍给患者带来潜在的获益。
- 10 使用伊立替康应慎重，对Gilbert病或血清胆红素升高的患者应减少剂量。目前已可进行UGT1A1的商业化检测，但尚无在临床应用的指南。
- 11 首选静脉输注5-FU。
- 12 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。
- 13 对于不能耐受奥沙利铂或伊立替康的患者，这是一个治疗选择。
- 14 尚无有效数据支持FOLFOXIRI方案联合生物靶向制剂。
- 15 西妥昔单抗适用于与含伊立替康的方案联用，若患者不能耐受伊立替康则可使用西妥昔单抗单药治疗。
- 16 尚未证实EGFR检测具有疗效预测价值，因此不常规推荐EGFR检测。不能以EGFR的检测结果来采用或排除西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。
- 17 目前尚无资料，亦无令人信服的理论基础，来支持西妥昔单抗治疗失败后应用帕尼单抗，或帕尼单抗治疗失败后应用西妥昔单抗。因此，这两种药物一种治疗失败后不建议用另外一种。
- 18 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。
- 19 尚未证实卡培他滨、丝裂霉素或吉西他滨单药或联合方案在此种情况下有效。
- 20 含氟嘧啶的方案治疗失败后应用卡培他滨单药挽救治疗无效，因而不推荐。

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
7-3

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案（7-4）

FOLFOX**mFOLFOX6**

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时，第1天
 LV* 400 mg/m²静脉输注2小时，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后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^{1,2}

mFOLFOX6+贝伐珠单抗^{2,3,¶}

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时，第1天
 LV* 400 mg/m²静脉输注2小时，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 （总量2400 mg/m²，输注46~48小时）[†]
 贝伐珠单抗5mg/kg IV,第一天
 每2周重复

mFOLFOX6+帕尼单抗^{2,4}

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时，第1天
 LV* 400 mg/m²静脉输注2小时，第1天
 5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后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

*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。

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

CapeOX^{1,5}

奥沙利铂 130 mg/m² IV 大于2小时，第一天
 卡培他滨 850~1000[‡] mg/m²，每天两次口服，第1~14天
 每3周重复

CapeOX+贝伐珠单抗^{1,5,6 ¶}

奥沙利铂 130 mg/m² IV 大于2小时，第一天
 卡培他滨 850~1000[‡] mg/m²，每天2次口服，第1~14天，随后休息7天
 贝伐珠单抗7.5mg/kg IV,第一天
 每3周重复

有关醛氢叶酸短缺的重要提示请参见 **MS-8**

参考文献见 REC-E 7-7

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。

REC-E
7-4

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案（7-5）

FOLFIRI⁷

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，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

FOLFIRI⁷+贝伐珠单抗^{8, ¶}

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，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）[†]
 贝伐珠单抗5mg/kg 静注，第一天
 每2周重复

FOLFIRI⁷+西妥昔单抗

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，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
 西妥昔单抗首剂400mg/m²静注超过2小时，然后250mg/m²静注超过60分钟，
 每周重复⁹
 或西妥昔单抗500mg/m²静注超过2小时，第一天，每2周一次¹⁰

FOLFIRI⁷+帕尼单抗¹¹

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，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1,200 mg/m²/d×2天持续静脉输注
 （总量2,400 mg/m²，输注46~48小时）[†]
 帕尼单抗6mg/kg IV 大于60分钟，第一天
 每2周重复

有关醛氢叶酸短缺的重
要提示请参见 **MS-5**

参考文献见 REC-E 7-7

*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1,000 mg/m²，每日2次，连续14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（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。

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E
7-5

晚期或转移性直肠癌的化疗-化疗方案（7-6）

卡培他滨¹²

850~1,250 mg/m²，口服，每天2次，第1~14天；每3周重复

卡培他滨¹²+贝伐珠单抗^{6,¶}

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

静脉推注或输注5-FU/LV

Roswell-Park方案¹³

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）⁷

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¹⁴
LV 500 mg/m²，5-FU 2600 mg/m² 24小时输注
每周重复¹⁵

IROX¹⁶

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

*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。

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

FOLFOXIRI¹⁷

伊立替康165 mg/m²，奥沙利铂85 mg/m²，LV *400mg/m²，静脉输注，第1天，然后5-Fu 3200 mg/m²48小时持续灌注，第1天开始
每2周重复

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^{18,19}

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野生型)±伊立替康^{10,20}

西妥昔单抗首剂400 mg/m² 输注，然后每周250 mg/m²
或西妥昔单抗500 mg/m²，每2周重复¹⁰

±

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野生型)

西妥昔单抗首剂400 mg/m² 输注，然后250 mg/m²，静脉输注，每周1次²⁰
或西妥昔单抗500 mg/m²，静脉输注2小时，每2周重复¹⁰

帕尼单抗(仅KRAS野生型)²¹

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

有关醛氢叶酸短缺的重
要提示请参见 [MS-8](#)

参考文献见 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-E
7-6

晚期或转移性直肠癌的化疗-参考文献 (7-7)

- ¹ Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
- ² Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.
- ³ Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- ⁴ Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*.2010;28:4697-4705.
- ⁵ 欧洲研究表明,使用高剂量的CapeOX方案疗效相当,但欧洲患者对卡培他滨的耐受性较美洲患者好,化疗毒性较轻。
- ⁶ Saltz LB, Clark S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>
- ⁷ Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- ⁸ Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at
- ⁹ Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
- ¹⁰ Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- ¹¹ Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>
- ¹² VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidines for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550.
- ¹⁷ 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..
- ¹⁸ Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.
- ¹⁹ Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- ²⁰ Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237.
- ²¹ 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.

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
7-7

随诊的原则

结直肠癌长期随访保健计划

结直肠癌随诊：

- 参见 [REC-7](#)
- 长期随访应该仔细安排并有较好的药物治疗和监督，包括肿瘤筛查，常规健康检查，预防。
- 常规的 CEA 检测和定期的 CT 扫描对于生存期超过 5 年的患者并不常规推荐。病史和体检，每 3~6 个月 1 次，共 2 年，然后每 6 个月 1 次，总共 5 年。

疾病及治疗的远期后遗症处理：¹⁻⁵

- 慢性腹泻或失禁³⁻⁶
 - 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。

- 随诊方案的建议。
- 记录需要转诊的时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

癌症筛查建议：

这些推荐仅使用于平均风险的患者。对于高风险患者的推荐应该针对个体来制定。

- 乳腺癌：请参照 NCCN 乳腺癌筛查指南
- 宫颈癌：请参照 NCCN 宫颈癌筛查指南
- 前列腺癌：请参照 NCCN 前列腺癌早期筛查指南

生活方式和健康咨询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。

1. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. *Cancer* 2007;110: 2075-2082.
2. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369.
3. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003;18:987-994.
4. DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *European Journal of Cancer Care* 2006;15:244-251.
5. McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *British Journal of Cancer* 2004;90:2278-2287.
6. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-88.
7. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Brit J Cancer* 2008;95:1020-28.
8. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Washington, D.C.:The National Academies Press;2006.
9. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-F

分期

表 1. T、N、M 的定义^a

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^b
- 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浆膜下层，或侵犯无腹膜覆盖的结肠旁组织
- T4a 肿瘤穿透腹膜脏层
- T4b 肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构^{c,d}

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^a

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

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

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

^a 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。

^b 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。

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

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

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

ST-1

讨论

NCCN 证据和共识的分类:

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

注: 如非标明，所有共识级别均为2A类。

概述

2011年，美国估计共有39,870例新发的直肠癌(其中男性22,910例，女性16,960例)。同年，估计美国将有49,380名患者死于结直肠癌¹。在美国，尽管结直肠癌发病位列常见肿瘤第四位、死亡位列第二位，但结肠癌和直肠癌的发病率从1976年的60.5/10万人群，降至2005年的46.4/10万人群²。而且，在1990~2006年间，结直肠癌死亡率的下降超过了33%¹。下降的原因可能是筛查的普及而提高了早诊率以及治疗手段的进步。

本临床实践指南如非标明，所有共识级别均为2A级，即基于稍低水平证据（包括临床经验）、NCCN有统一的共识。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。直肠癌的临床指南和NCCN结肠癌临床指南有很大部分是重复的。结直肠腺瘤或者腺癌新发患者的1级亲属发生结直肠癌的风险增加^{3,4}。

因此，所有的直肠癌患者应根据NCCN结直肠癌筛查指南进行详细的家族史询问。

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）⁵。第七版的结直肠癌分期系统做了一些改动⁶。例如，基于新的数据分析所显示的预后差异⁷，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⁸以及存在于原发癌淋巴引流区域的“肿瘤结节”的预后价值⁹⁻¹¹。I期直肠癌定义为T1-T2,N0,M0。II期则细分为IIA（原发瘤T3,N0,M0）、IIB（T4a,N0,M0）和IIC（T4b,N0,M0）。III期进一步细分为IIIA（T1-2,N1/N1c,M0或T1,N2a,M0）、IIIB（T3-4a,N1/N1c,M0或T2-T3,N2a,M0或T1-T2,N2b,M0）和IIIC（T4a,N2a,M0或T3-4a,N2b,M0或T4b,N1-2,M0）。IVA期被定于为任何T、任何N并伴有局限于单一器官或部位的远处转移（M1a）。IVB期则为任何T、任何N并伴有超过单一器官或部位的远处转移（M1b）⁵。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⁵。

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¹²，包括：1）肿瘤和标本的大体肉眼观描述；2）肿瘤细胞的分级；3）肿瘤的肠壁浸润深度以及对周围组织的浸润程度（T）；4）送检淋巴结的数目和5）转移的淋巴结数目（N）；6）是否存在远隔器官、腹腔脏器的腹膜或非区域淋巴结的远处转移（M）；7）近侧、远侧和环周（放射状）切缘的状况^{5,12-17}；8）新辅助治疗的疗效^{5,12,18,19}；

MS-1

9) 淋巴血管浸润^{5,12,20}; 10) 神经周围浸润²¹⁻²³, 以及 11) 肿瘤结节 (TD) 的数目^{11,24}。

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⁵。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⁵。

环周切缘 (CRM) 是直肠癌的一个重要的病理学评价参数²⁵。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²⁵。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²⁶。在切缘 1mm 内存在肿瘤被专家组定义为切缘阳性^{15,17,27}。

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^{25,27-29}, 这同样适用于接受新辅助治疗的患者¹⁶, 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¹⁶。由于单纯淋巴结转移而导致的 CRM 阳性应该特别说明, 因为已有一些研究数据表明这种淋巴结转移导致的阳性 CRM 所导致的术后局部复发要低于肿瘤直接浸润所导致的 CRM 阳性者。遵循全系膜切除术 (TME) 后标本病理评估的额外部分内容见手术方法。

AJCC 和 CAP (美国病理学家学院) 分别推荐至少应检测 10-14 枚和 12-18 枚淋巴结以准确界定 II 期结直肠癌^{5,12,25}。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³⁰。关于准确界定 II 期直肠癌所需要检测的淋巴结最少数目, 文献尚缺乏共识³¹。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^{32,33}。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, $P<0.0001$)^{34,35}。专家组推荐至少检测 12 枚淋巴结。

已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果, 这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化 (IHC) 技术来检测某些特殊的肿瘤抗原^{36,37}。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”^{37,38}。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%³⁹。在近来一项涉及 156 例结肠癌和 44 例直肠癌的研究中, 通过这种“淋巴结超分期”仅仅改变了 1% 患者的真正分期⁴⁰。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⁴¹。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。

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^{5,12}。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 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)^{5,12,18,19}。

几项研究表明神经周围浸润 (PNI) 的存在意味着显著的不良预后²¹⁻²³。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²²。对 II 期肠癌来说, 多因素分析显示伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者, 5 年 DFS 分别为 29% 对 82% ($p=0.0005$)²³。类似的结果也见于 III 期直肠癌中²¹。

淋巴结外肿瘤种植 (ENTD) 是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节, 已经没有了残留淋巴结组织的证据, 但分布于肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节, 不应列为淋巴结转移来计数。多数种植结节源于淋巴血管浸润, 或者, 比较罕见的是源于神经周围浸润。因为结外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存, 因此, 在外科病理检查报告上应详细记录这些

结节的数目^{11,24,42}。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% ($p < 0.0001$)¹¹。结外肿瘤种植归类为 pN1c⁵。

维生素 D 在结直肠癌中的作用

已有前瞻性研究表明维生素 C 缺乏可能与结直肠癌的发病有关，而补充维生素 D 则可能降低患结直肠癌的风险^{43,44}。而且，2 项前瞻性研究表明，低水平的维生素 D 与结直肠癌患者的高死亡率相关，尤其是 III 期和 IV 期疾病⁴⁵。而且，一项包含 515 例 IV 期结直肠癌的研究表明，82% 的患者存在维生素 D 不足 ($< 30\text{ng/ml}$) 而 50% 的患者则是维生素 D 缺乏 ($< 20\text{ng/ml}$)⁴⁶。虽然如此，尚未有一项研究证实补充维生素 D 能改善患者的预后。医学研究所在最近的一项报告中指出，目前数据所支持的维生素 D 的作用，唯一能证实的就是对骨骼的健康作用，而在癌症和其他疾病均未获证实⁴⁷。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⁴⁸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)⁴⁹。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²⁵。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。

如果患者是带蒂和广基腺瘤 (管状、管状绒毛状或绒毛状) 伴癌浸润，内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特征，此时无需再施行手术切除⁴⁸；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⁴⁸。对于镜下完整切除、具有上述预后良好组织学特征的

广基癌性腺瘤患者，也许可以考虑观察，但应注意，与有蒂的息肉相比，无蒂癌性息肉发生不良预后事件的比率显著增加，包括疾病复发、死亡率和血源性播散。也可参见指南中“病理检查的原则”之“内镜下切除的恶性息肉”部分 (REC-A)。对这些患者而言，直肠手术也是一种选择。

直肠手术也推荐用于具有预后不良组织学特征的恶性息肉或镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者。预后不良的组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润，或切缘阳性。这些患者出现淋巴结转移的风险增高。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。阳性切缘的定义如下：距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞^{48,50-52}。

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”)⁵³。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⁵⁴。

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⁵⁵。支持这个定义的部分证据来自 Kapiteijn 等的研究⁵⁶，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⁵⁶。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⁵⁷。

为一个直肠癌患者量身定做一套最优的个体化治疗计划是个很复杂的过程。除了要考虑手术能到达的根治程度 (即根治或姑息)，还要考虑治疗带来的所谓的功能性结果，包括保留正常排便功能/肛门节制功能以及保留泌尿生殖功能的可能性。尤其对远端 (低位) 直肠癌患者而言，要同时达到根治肿瘤并将对患者生活质量的影响减低到最小，是非常具有挑战性的⁵⁸。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

直肠癌

腔复发者往往预后不良⁵⁹⁻⁶¹。因此，推荐为特定的治疗方法筛选出合适的患者，实施放疗（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瘤下缘距离肛门的距离），并排除伴发的同时性结直肠肿瘤或其他病变；仔细的全身体格检查，包括身体状况（PS）评估来决定手术风险；血清癌胚抗原（CEA）水平测定；胸、腹和盆腔的基线CT扫描。关于PET-CT检查，专家组的共识是基线检查时PET-CT不应列为常规检查。而且，直肠癌患者有可能接受某些影像学检查的话，例如经直肠内镜超声和磁共振（MRI），将有可能对直肠癌浸润深度和区域淋巴结进行术前评价⁶³。术前的CT扫描可以提供肿瘤严重程度以及是否伴有其他器官转移的额外信息。因此，专家组推荐将直肠腔内超声、直肠内或盆腔MRI以及胸腹盆腔CT扫描作为直肠癌术前分期评价的检查手段。

一项包含90个研究的荟萃分析旨在评价直肠内镜超声、MRI以及CT对直肠癌术前分期的准确性，结果显示在评价肿瘤对肠壁固有肌层的浸润深度时，内镜超声和MRI均具有相似的高敏感性（94%），但发现内镜超声对评价肿瘤局部浸润的特异性要高于MRI（86%对69%）⁶⁴。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并不适合于局部浸润深度的术前评价^{64,65}。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⁶⁴，3种影像学手段预测淋巴结转移的敏感性和特异性具有可比性：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⁶⁴。最近的另一个包含84个研究的荟萃分析结果表明⁶⁶，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⁶⁴。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⁶⁴，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⁶⁵⁻⁶⁷。

直肠癌的临床分期同样也要基于对活检或局部切除（如切除的息肉）标本的病理组织学检查。内镜活检标本应行仔细的病理学检查以确定肿瘤是否浸润黏膜肌层。如果预期要切除肛门，建议尽早联系造口治疗师（ET）进行会诊，以进行术前造口定位和患者宣教。

手术方式

直肠癌原发灶的手术治疗方法众多，主要取决于肿瘤的部位以及肿瘤的广泛程度^{68,69}。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]）^{68,69}。

经肛门局部切除可能适用于经过挑选的部分T1,N0早期癌肿。距离肛缘8cm以内、肿瘤小于3cm、侵犯肠腔周径<30%的中高分化病灶、没有区域淋巴结转移的证据，可以行经肛门局部切除，切缘阴性即可。如果病灶能在直肠内适当定位，经肛门内镜下显微手术（TEM）能使小肿瘤的切除变得更加容易。从技术上而言，TEM适用于更近侧端的病灶。局部切除和TEM要求垂直全层切除肠壁到直肠旁脂肪，基底和黏膜3mm以上的切缘阴性，避免分块切除。切除标本固定并送病理科前应由外科医生标明方向并钉紧（以便评价标本的切缘方向）。局部切除的优点包括极低的并发症（如保留了括约肌功能）和死亡率，以及术后恢复较快^{58,70}。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）或神经浸润，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⁷⁰。

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⁷¹。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^{70,72}。近来的一项回顾性研究分析了1985-2004年间282个接受

直肠癌

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% ($p=0.001$)⁷²。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% ($p=0.003$)⁷⁰。

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^{58,69,73}。直肠癌淋巴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⁷⁴。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⁷⁵。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⁷⁶。

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^{77,78}。直肠系膜标本的具体评估应该实行评分,如荷兰直肠癌研究中提供的方法,而该方法受到了 NCCN 专家组的认可¹⁵。

最近一项比较研究得出结论,与 LAR 相比,行 APR 的患者局部控制率及总体生存率较差^{79,80}。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⁷⁹。

腹腔镜直肠癌手术的随机试验数据尚有限^{81,82}。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⁸¹。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%, $p=0.132$)⁸³。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⁸⁴,而且,腹腔镜直肠手术的长期生存结果尚未报道。另外一些对比直肠癌开放性手术和腹腔镜手术的临床试验正在进行中(包括 clinicaltrials.gov NCT00297791 和 NCT00470951)。目前专家组不建议临床试验以外的腹腔镜直肠癌手术。

可切除非转移性疾病的新辅助/辅助治疗

因为较高的局部复发风险,II 期(T3-4,淋巴结阴性,肿瘤穿透肠壁肌层)或 III 期直肠癌(淋巴结阳性,无远处转移)的新辅助/辅助治疗通常包括局部区域治疗,因为局部复发危险较高。这种风险主要因为直肠与盆腔结构和脏器间的间隙太小、直肠无浆膜包裹以及手术切除时因技术难度而难以获得较宽的手术切缘。与之相反,结肠癌的辅助治疗更多的是关注如何预防远处转移,因为结肠癌的局部复发率很低。

与单纯手术相比,虽然术前多学科综合治疗降低了直肠癌的局部复发率,但同时也增加了毒副反应(例如放射性损伤、血液学毒性等)^{26,85}。因此,建议对那些具有局部复发低风险直肠癌患者(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^{26,86,87}。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⁸⁸,提示很多患者术前分期过低,应该能从放化疗中获益。因此,对 T3N0 的直肠癌,指南推荐术前放化疗。

包含手术、放射治疗（RT）和化学治疗的多学科综合治疗推荐适用于绝大多数的II/III期直肠癌患者。而术前盆腔放射治疗的应用正在发生革新。目前，对这些患者的治疗，指南推荐氟尿嘧啶为基础的术前同步放化疗和术后辅助化疗。围手术期的治疗（放化疗、化疗）总疗程一共6个月。

术前放疗对术后放疗

有一些临床试验比较了术前放疗和术后放疗的情况^{89,90}。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，比较术前和术后同期放化疗治疗II/III期直肠癌的疗效⁸⁹。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。

据推测术前放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⁸⁹⁻⁹¹。首先，肿瘤体积的减小，可能使得切除更加容易，也可能会增加保留肛门括约肌功能的可能性。尽管一些研究提示术前放疗或放化疗增加了直肠癌保肛率^{89,90}，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^{92,93}。其次，未接受手术治疗的照射野组织氧含量较好，可能有助于增加对放射治疗的敏感性。再次，术前放疗还可以避免对小肠产生放射性损伤，因为由于粘连，术后这些小肠往往会堆积于盆腔。最后，由于放疗野内的组织结构将被切除，因此，术前放疗增加了利用更健康的结肠来进行吻合的可能性（也即吻合口始终未受放疗的影响，因为照射过的肠段都被切除了）。然而，术前放疗的一个缺点是可能使那些其实并不需要辅助放疗的早期病例接受了过度治疗^{89,94}。所幸的是，直肠癌术前分期技术的改进，如内镜超声和CT，使得术前分期越来越准确，但是分期过高的情况仍然存在⁸⁸。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）^{87,95,96}。在直肠癌术后放化疗之前和之后使用FOLFOX或卡培他滨化疗的经验是来自结肠癌已知治疗数据的外推^{97,98}。

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^{99,100}。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%， $P<0.05$ ）¹⁰⁰。这些结论在最近的一项包含4项随机对照试验的系统评价中得到证实⁹⁹。

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¹⁰¹。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¹⁰¹。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¹⁰²。与单纯术前放疗组比较，尽管术前放疗加术后化疗、同期放化疗或同期放化疗加术后化疗均显著降低了局部复发率，但术前同期放化疗后再联合术后化疗并没有进一步显著减少局部复发。该研究进一步分析表明，术前术中未发现远处转移而行根治切除的患者中，分期为ypT0-2的患者从辅助化疗中获得了显著的DFS和总生存优势¹⁰³。这项结果显示放化疗后降期的患者更能从辅助化疗中获益。值得注意的是，在中位随访超过5年以后发现，入组该试验的II/III期直肠癌患者出现远处转移的几率是局部复发几率的2.6倍¹⁰²。

至于与直肠癌放疗同期联合的化疗的类型，协作组O114试验的结果显示静脉推注5-FU并不劣于5-FU推注/LV⁸⁷。在中位随访4年后，三个以5-FU为基础的不同化疗组间的局部控制率和生存率均无差异。有一项III期临床试验（中位随访5.7年）的结果支持5-FU推注/LV与5-FU灌注等效，

该试验中直肠癌根治术后辅助同期放化疗，静脉持续灌注 5-FU 或 5-FU 推注/LV，结果无论总生存还是无复发生存均无显著差异，但 5-FU 推注带来了更大的血液学毒性⁹⁶。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⁹⁵。该试验中大多数患者均为淋巴结转移阳性。

近来有几项研究证实在直肠癌术前同期放化疗中，卡培他滨等效于 5-FU^{104,105}。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¹⁰⁴。病理完全缓解率、保肛率和外科降期率在各个治疗方案组间并没有差异，但是，含奥沙利铂的治疗增加了毒性。类似的是，一项 III 期随机试验纳入 401 例 II/III 期直肠癌，接受 5-FU 或卡培他滨为基础的同步放化疗，术前或术后进行，结果显示卡培他滨的 5 年 OS 非劣效于 5-FU（卡培他滨 75.7% 对 5-FU 66.6%，非劣效检验 $p=0.0004$ ），优效性检验显示卡培他滨具有交接性的生存优势（ $p=0.053$ ）¹⁰⁵。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%， $p=0.034$ ）¹⁰⁵。因为这些研究结果，目前在指南中卡培他滨在直肠癌术前同期放化疗中被作为 2A 类证据推荐。专家组认为对那些能够接受自我口服化疗、依从性良好的患者，卡培他滨是静脉输注 5-FU 的一种可以接受的替代治疗选择。

为了尝试提高 5-FU/RT 或卡培他滨/RT 的新辅助治疗疗效，几项大型的 III 期随机试验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%）¹⁰⁶。ACCORD 12/0405-Prodige 2 试验也得出类似的结果，该研究对比了卡培他滨/RT 和 CapeOx/RT 的疗效，主要研究终点是病理完全缓解率（ypCR）¹⁰⁷。该研究中，含奥沙利铂组和对照组的 3/4 度毒性分别为 25% 和 11%（ $p<0.001$ ），而 ypCR 则分别为 19.2% 和 13.9%（ $p=0.09$ ）。最后，NSABP R-04 试验近期报道的结果显示奥沙利铂的加入并没有带来临床结局的进一步改善，包括研究终点 ypCR、保肛率和手术降期率，反而，治疗毒性增加¹⁰⁴。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。然

而，有趣的是，值得注意在 ACCORD 12 试验中，接受含奥沙利铂治疗的患者，手术后标本残留少量癌细胞（但未达 ypCR，译者注）的比例显著增加（39.4% 对 28.9%， $p=0.008$ ），而随着时间的推移，这有潜在可能转化为局部复发率的改善¹⁰⁷。因此，很有必要对这些试验进行随访，以便观察随着时间的推移，局部复发率和 RFS（无复发生存率）是否出现差异。STAR-01 试验的主要终点-总生存，R-04 试验终点-局部控制以及 ACCORD 12 试验终点-局部复发率、总生存和远期毒性，这些结果将会在未来陆续报道。

放射治疗的技术细节

关于放射治疗的具体实施问题，放疗的多野照射区域应包括肿瘤或瘤床以及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结和髂内淋巴结。累及前壁结构的 T4 直肠癌，其放疗野还应包含髂外淋巴结在内，而侵犯远端肛管的直肠癌放疗野则还要包括腹股沟淋巴结。传统推荐的放疗剂量是盆腔照射 45-50Gy/25-28 次，3 或 4 个照射野，鼓励采用改变体位或其他技术来最大程度减少小肠的照射。IMRT（调强放疗）仅应用于临床试验或特殊临床情况，包括对复发病灶的再次照射。

术前治疗、手术治疗以及术后辅助化疗之间的协调是很重要的。对施行术前放化疗的直肠癌患者，专家组建议术前为期 5 周半的放化疗全部结束后等待 5-10 周的间歇期再行手术治疗，以便患者能从术前放化疗毒性中恢复。尽管有证据显示较长的间歇期可以增加肿瘤的 pCR 率¹⁰⁸⁻¹¹⁰，但是否带来相应的临床获益尚未清楚。然而，当临床上需要时，更长的间歇期并不会增加手术出血量，不会延长手术时间，也不会增加切缘的阳性率¹¹¹。

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¹¹²。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¹¹³。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^{56,114,115}。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

直肠癌

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）¹¹⁶。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^{116,117}。

最近发表了一项短程放疗试验（荷兰 TME 试验¹¹⁴）的长期（12 年）随访结果¹¹⁸。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%， $p=0.032$ ）¹¹⁸。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。

鲜有研究直接比较术前短程放疗和常规术前长程放化疗的疗效。波兰的一项随机研究入组 312 例患者，结果显示局部复发和生存均无差异¹¹⁹。同样地，一项澳大利亚/新西兰的研究入组 326 例患者随机接受短程放疗或长程放化疗，结果显示局部复发和生存均无差异¹²⁰。

总之，与常规放疗相比，短程放疗似乎也能提高有效的局部控制，而且不影响总生存，因此，在某些情况下可能是个合适的选择。

辅助化疗

II、III 期直肠癌患者术前放化疗后无论病理结果如何，均推荐术后进行辅助化疗，但是评价直肠癌患者术后辅助化疗的研究非常少，因此其作用尚未明了¹²¹。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¹⁰²，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, $p=0.13$ ）¹⁰²。

FOLFOX 或卡培他滨用于直肠癌辅助化疗的多数支持证据都是来自结肠癌已知数据的外推^{97,98}。ECOG E3201 III 期临床试验研究了在 II/III 期直肠癌接受了术前或术后放化疗后，在 5-FU/LV 基础上加用奥沙利铂（FOLFOX）或伊立替康（FOLFIRI）辅助化疗的疗效。早期报告显示这组

人群使用 FOLFOX 是安全的¹²²。然而，使用 FOLFOX 作为直肠癌辅助治疗的疗程长短仍然未知^{123,124}。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¹²⁵。而术前接受放化疗的直肠癌患者可缩短 FOLFOX 辅助化疗的疗程（即 4 个月）。此外采用 FLOX 方案（静脉推注 5-FU/LV/奥沙利铂）辅助化疗的 NSABP-07 试验，其无病生存期与 MOSAIC 的结果相似¹²⁶。

最近发表的一项纳入 10 项研究共 15000 例患者的系统回顾和 meta 分析旨在探讨手术后辅助化疗的时机问题¹²⁷，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状况允许，辅助化疗就应及早开始。这些结果与其他研究相一致¹²⁸。

亚叶酸(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¹²⁹。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¹³⁰。同样，Mayo Clinic 和 NCTTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，尽管两组的 5-FU 剂量不同，但亚叶酸剂量 200mg/m² 与 20mg/m² 的疗效无差异¹³¹。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、切缘阳性或淋巴管血管浸润（LVI）或肿瘤重新分期为 T2，此种情况应该行开腹切除术。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^{58,132,133}。术前内镜超声（EUS）或 MRI 分期为 T1-2,N0 的部分选择性病例，不伴有预后不良病理特征者（即无血管、淋巴管浸润或神经浸润，直径小于 3cm，高到中分化），经肛门局部切除也许可以达到和经腹切除近似的效果¹³⁴。

经腹切除术后病理证实的 pT1-2,N0,M0 者无需进一步治疗。如果病理检查为 pT3,N0,M0 或淋巴结阳性，专家组推荐术后应接受“三明治式”的辅助治疗方案，包括(1)初始第一疗程的 5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX 的辅助化疗¹³⁵，然后进行(2)同期 5-FU/放疗（持续灌注[首选]或推注+LV）或同期卡培他滨/放疗(首选)，然后再进行(3)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX 的辅助化疗。

专家组推荐围手术期总疗程为大约 6 个月。上段直肠癌，病理证实为 T3,N0,M0，切缘阴性，无预后不良的组织学特征者，术后放疗的额外临床获益很小，术后可以考虑单纯辅助化疗，当然，大部分患者并不属于这类直肠癌。

T3 直肠癌和淋巴结阳性直肠癌的治疗建议

术前临床分期为 T3,N0 或者任何 T,N1-2 的患者应该先进行术前综合治疗，除非患者医学上对术前放化疗有禁忌。术前 5-FU 持续灌注/放疗或卡培他滨/放疗（两者均为 1 级证据）是首选的治疗方案。其他可选择的方案包括 5-FU 静脉推注+LV/放疗。接受术前放疗的患者应在治疗结束 5-10 周内施行经腹切除。专家组推荐患者接受术后辅助化疗（不论术后病理结果如何），术前/术后治疗的总疗程为 6 个月。方案可以是 5-FU±LV、FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX。

术前分期为 T3,N0 或 N1-2 的直肠癌，如果患者医学上对术前放化疗有禁忌，则应选择直接手术切除。如术后病理证实为 pT1-2,N0,M0，则术后可仅予观察；如术后病理证实为 pT3,N0,M0 或 pT1-3,N1-2,M0，术后应接受大约为 6 个月的“三文治式”辅助治疗（详见上述）。上段直肠癌，病理证实为 T3,N0,M0，切缘阴性，无预后不良的特征者，术后放疗的额外临床获益很小，术后可以考虑单纯辅助化疗，当然，这类直肠癌患者是很少的。

T4 病灶和/或局部不可切除直肠癌的治疗建议

T4 或局部无法切除直肠癌应进行术前 5-FU 持续灌注/放疗或 5-FU 推注/LV/放疗或卡培他滨/放疗。放化疗后能切除者应考虑予以切除。作为一种加量放射（boost radiation），术中放疗（IORT）¹³⁶⁻¹³⁸ 直接将肿瘤暴露于放射线中，并可以将周围正常组织移出治疗野从而减少放射损伤，可以考虑应用于 T4 或复发性肿瘤或切缘太近或阳性的情况下以增加切除率。如果没有 IORT 的条件，应尽快在术后、辅助化疗前，考虑予局部追加外照射 10-20Gy。不管术后病理如何均应接受术后辅助化疗直至 6 个月，方案为 5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX。

不可切除肿瘤的剂量则应达到 54Gy 以上，而小肠的照射剂量应限制在 45Gy 以内。

转移性直肠癌的处理原则

结直肠癌患者确诊后大约 50%~60% 会出现转移^{139,141}，而且其中的 80%-90% 初始时为不可切除¹⁴²⁻¹⁴⁴。大约 20%-34% 的结直肠癌患者会出现同时性肝转移^{145,146}。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现的异时性转移，肝脏为最常转移的器官¹⁴⁷。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）¹⁴⁸。原发瘤未处理的同时性转移病人，如果未发生急性梗阻，姑息性切除的适应证相当少，全身性化疗是首选的初始治疗模式¹⁴⁹。

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¹⁵⁰。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一的患者肝脏是唯一的转移部位¹⁴⁴。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^{140,151}。但是，研究也表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤，仍然有获得治愈的可能，因此，对大多数结直肠癌肝转移患者而言，治疗的目标应该是根治^{140,152}。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^{145,149-153}，但这些因素预测肝切除术后结局的能力也许有限¹⁵⁴⁻¹⁵⁷。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的5年生存率超过50%^{154,157}。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¹⁵⁸。

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。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^{159,160}。

对于初始可切除肝转移瘤或因为术前化疗的显著治疗反应而从不可切除转化为可切除者¹⁶¹，手术切除是局部治疗的标准。然而，有些病人由于伴发病或者转移瘤的位置而不能切除（比如，邻近较大的肝静脉或者下腔静脉）或者手术切除肿瘤后剩余肝脏不足以维持正常生理功能，这些情况下可以采用消融治疗¹⁶²。一些回顾性研究比较了射频消融（RFA）和肝切除术治疗肝转移瘤的疗效¹⁶³⁻¹⁶⁶，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RFA¹⁶¹。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¹⁶³。最近ASCO的一项临床证据综述表明，在结直肠癌肝转移的治疗领域，有关RFA的价值研究还不是充分，迄今未有随机对照试验结果报道¹⁶⁶。ASCO专家组认为目前该领域亟需进行更多的研究。

对于手术可以完全切除的转移瘤，专家组认为RFA不能替代手术切除。此外，应该明确的是，手术切除或RFA（不论单独使用抑或与手术联合）均只适用于那些通过该种局部治疗能完全处理病灶的患者，而不能达到根治目的（完全切除/消融存在病灶）的“减瘤措施”，无论手术切除还是RFA或者两者联合，专家组均不推荐。

在进行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注（HAI）治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南（2B类证据）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用HAI灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉5-FU（±LV）全身化疗的患者

其2年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组^{144,167}。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）^{144,168}。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¹⁴⁴。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¹⁵²。HAI治疗的局限性包括潜在的胆道毒性¹⁴⁴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。

目前临床上使用的以肝脏为导向的治疗方法有很多种，主要用于部分高度选择的患者，治疗不可切除肝转移瘤的，但是关于这些治疗手段的作用尚有争议。这些方法包括钇90微球体动脉放射栓塞术¹⁶⁹⁻¹⁷¹，动脉栓塞化疗¹⁷⁰以及适型（立体）放疗¹⁷²。动脉介入的栓塞治疗是3级推荐应用于转移瘤主要局限于肝脏的患者；而适型外照射不推荐用于肝或肺转移的患者，除非患者有症状，或用于临床试验。（详见同时/异时转移的治疗）

放疗可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例（3类推荐）或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括3D适型放疗、立体定位放疗刀¹⁴³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¹⁷³⁻¹⁷⁶。

判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（例如，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性的手术切缘¹⁷⁷⁻¹⁸⁰。值得注意的是肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性¹⁸¹；只有当手术能完全切除所有已知病灶时（R0切除）才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术对生存没有好处^{141,177}。

可切除性的转化

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

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¹⁷⁹。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¹⁴²，42 例不可切除的肝转移，接受平均 6 个月的 FOLFOX4 化疗后 25 例（60%）出现肿瘤缩小，17 例（40%，有效患者的 68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，335 例（23%）能够行一期肝切除，而初始不可切除的 1104 例患者，经主要含奥沙利铂的术前化疗后有 138 例（12.5%）被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除¹⁵³。这 138 例患者的 5 年总生存率为 33%。最近，来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明，795 例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者（3.3%）能行根治性转移瘤切除术（16 例为肝切除）¹⁸²，该组病例中位总生存时间达到 42.4 个月。

近来有些利好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^{183,184}。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 FOLFIRI¹⁸³。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%（ $p < 0.0001$ ）。

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^{185,186}。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%， $p=0.033$ ¹⁸⁵；而在 HORG 试验里为 4% 对 10%， $p=0.08$ ¹⁸⁶。在 GONO 试验的随访研究中发现，接受 FOLFOXIRI 化疗组患者的 5 年生存率较高（8% 对 15%），中位生存达 23.4 对 16.7 个月（ $p=0.026$ ）¹⁸⁷。

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¹⁸⁸⁻¹⁹¹。报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险¹⁷⁸。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。

可切除转移瘤的新辅助和辅助治疗

推荐化疗与肝切除手术联合应用，尤其是对那些未接受过化疗者。但是，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）。正在进行的由 NCI 申办的协作组研究 NSABP C-11 试验旨在回答该问题（clinicaltrials.gov NCT01189227）。

术前化疗的潜在优点包括：及早治疗微小转移灶；判断肿瘤对化疗的反应（具有预后价值，有助于制定术后治疗计划）；对那些早期进展的患者可以避免局部治疗。而新辅助治疗潜在的缺点包括：化疗诱导的肝损伤；错过了“手术机会的窗口期”（Window of Opportunity），可能因为肿瘤早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难^{144,193,194}。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^{194,195}。因此在新辅助化疗的过程中十分关键的就是进行频繁的肿瘤评估，肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通，以便制定合适的治疗决策，以利寻找最佳的手术干预时机¹⁹²。

值得引起注意而且很重要的是，伴有同时性可切除肝或肺转移的直肠癌，其治疗方法并不完全等同于伴有可切除转移灶的 IV 期结肠癌。特别是对潜在可切除直肠癌，初始治疗方法包括：针对原发灶的术前放疗；针对转移灶的联合生物靶向药物的术前化疗；以及手术治疗（即：分期或同期切除直肠原发瘤和转移灶）。初始行同期放疗的优点是可以降低术后盆腔复发的风险，但是术前盆腔照射也会降低患者对含贝伐珠单抗的全身

辅助治疗的耐受性，从而限制了随后的全身治疗的应用。但是，如何优化针对此类患者的治疗决策，目前的资料很有限。

主要基于III期结肠癌的数据外推及有限的几个IV期疾病随机试验的资料，有关结直肠癌肝肺转移瘤切除术后辅助化疗的问题，专家组推荐对那些从没接受化疗的患者或接受了术前放化疗的患者，应给予术后辅助化疗，总疗程应该为约6个月。术后放化疗推荐用于同时性转移患者且未接受术前放化疗者，和同期或分期转移瘤/直肠原发灶切除术后盆腔复发风险较高的患者（即pT3-4，或N1-2）。

专家组推荐对于绝大多数拟行肝或肺转移瘤切除的患者，可以考虑术前给予一定疗程的化疗，方案可以选用晚期肠癌的有效方案，围手术期化疗的总疗程大约6个月。这样做的目的希望增加根除微小转移病灶的可能性。术前和术后治疗中化疗方案的选择取决于多个影响因素包括化疗方案的有效率以及安全性和毒性。推荐使用相同的方案用于新辅助和辅助化疗。

在肝转移治疗中，术前化疗或术后化疗的临床获益尽管尚未在随机对照临床试验中得到很好验证，但最近EORTC的一项III期临床试验表明，可切除肝转移患者围手术期化疗加手术（术前术后各6周期FOLFOX4化疗）与单纯手术相比，全组合格患者3年无进展生存率绝对值提高8.1%（ $P=0.04$ ），而实际能切除者提高了9.2%（ $P=0.025$ ）¹⁹⁶。术前FOLFOX化疗的部分缓解率（PR）为40%，两组的手术死亡率均 $<1\%$ 。

尽管贝伐单抗联合5-FU为基础的化疗应用于手术前和手术后治疗的相关安全性尚未得到充分的评价，但由于贝伐单抗联合FOLFOX或FOLFIRI治疗不可切除结直肠癌的有效性（详见“晚期或转移性肿瘤的化疗”），使得贝伐单抗与这些方案的联合近来开始应用于术前治疗。来自两个随机临床试验共1132例病例的回顾性评价显示，化疗单独或联合贝伐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%， $P=0.28$ ）¹⁹⁷。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%， $P=0.63$ ）。因此，专家组推荐最后一轮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¹⁹⁸）。这个建议的进一步证据

来自一个单中心非随机的II期临床试验，潜在可切除肝转移患者接受贝伐单抗+Capecitabine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¹⁹⁹。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²⁰⁰。

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²⁰¹。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²⁰²。

KRAS 和 BRAF 基因状态的作用

有证据表明EGFR在19%的结直肠肿瘤中存在过度表达²⁰³。西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于EGFR的单克隆抗体，可抑制下游信号传导通路，但EGFR的状态却不能预测治疗反应^{204,205}。而且，仅有大约10~20%的结直肠癌患者对西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗有效²⁰⁴⁻²⁰⁶。RAS/RAF/MAPK是EGFR的下游通路，位于该通路上的任何成分的突变均受到了研究的关注，以期寻找到可以预测上述治疗疗效的生物标志物，详见下述讨论。

有大量文献表明编码KRAS基因的第2外显子中12及13密码子的突变预示了对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效²⁰⁷⁻²¹⁶。所以专家组强烈推荐所有在诊断时为IV期的转移性患者都应行肿瘤组织的基因检测（原发肿瘤或转移病灶）。所推荐的KRAS基因特定位点测序并不是要指导一线治疗的方案选择，而是，为后续治疗方案的选择做计划，所以这项检测并无时间限制，患者和医生应该讨论KRAS基因突变的意义，如果有突变，也应该同时提供其他治疗的选择。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^{217,218}。正因如此，KRAS基因型测序既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下，不推荐钳取新鲜活检组织单独行KRAS基因检测。专家推荐KRAS基因检测仅限于在经

临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证, 有能力进行复杂的临床检验 (分子病理学) 的实验室进行。

具有 V600E BRAF 突变的患者, 似乎预后更差^{219,220}。一项回顾性分析显示原发肿瘤伴有 V600E BRAF 突变的患者其 PFS (无进展生存期) 和 OS (总生存) 显著缩短, 与 BRAF 野生型比, 分别为 2.7 对 9.8 月 ($p<0.001$) 和 14 对 30 个月 ($p<0.001$)²¹⁹。回顾性亚组分析提示无论 V600E 的突变状态如何, 一线治疗中有效化疗联合抗 EGFR 单抗治疗仍给患者带来潜在的获益²²¹。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²²²。BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。该检测只应在经过临床检验修正法规 1988 (CLIA-88) 认证, 有能力进行复杂的临床检验 (分子病理学) 的实验室进行

关于 KRAS 和 BRAF 更多的信息, 请参照 NCCN 结肠癌指南。

晚期或转移性直肠癌的化疗

对转移性直肠癌患者的整体规划治疗方法和转移性结肠癌相同。请参见结肠癌治疗指南的相关部分——“晚期或转移性肿瘤的化疗”。

同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议

作为治疗前检查的一部分内容, 专家组还建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行 KRAS 基因检测。对于 KRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 分型。(参见 KRAS 和 BRAF 基因状态的作用, 上述)。

结直肠癌伴同时性肝转移, 原发病灶和肝转移病灶的切除可以采用同期或分期手术切除²²³⁻²²⁶。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²²⁷。其他一些患者, 可以通过分期肝切除术来安全地达到完全切除²²³

手术可以作为初始治疗, 也可以先行 2-3 个月的术前化疗 (FOLFOX, CapeOX 或 FOLFIRI±贝伐单抗, 或 FOLFIRI 或 FOLFOX+帕尼单抗[仅用于 KRAS 野生型]; 或 FOLFIRI+西妥昔单抗 [仅用于 KRAS 野生型]), 术后加或不加放化疗(5-FU 持续灌注/盆腔放疗[首选]或 5-FU 推注+LV/盆腔放

疗或卡培他滨/放疗[首选]); 另外一种替代的治疗模式是术前先行上述的同期放化疗而不加联合化疗, 然后手术; 接受术前新辅助放化疗者, 应该在新辅助治疗结束后 5-10 周内进行手术切除。初始治疗为全身化疗的目的是彻底根除可能的微小转移, 而术前巩固放化疗的目的强化肿瘤的局部控制。如果患者术前未接受放化疗, 可以考虑术后给予 (相同的方案)。

首次治疗为手术的患者, 术后辅助治疗取决于肿瘤的病理分期。对该类患者的治疗, 如果患者盆腔复发的风险要高于全身转移 (例如, 病理分期为 pT3-4, 任何 N, 或任何 T, N1-2), 专家组推荐行“三明治式”的术后放化疗 (先化疗, 然后同期放化疗, 最后再化疗, 总疗程 6 个月)^{95,96}。推荐的“三明治式”治疗包括(1)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX, 然后进行(2)同期持续灌注 5-FU/放疗(首选)或推注 5-FU+LV/放疗或同期卡培他滨/放疗(首选), 然后再进行(3)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 XELOX。专家组普遍认可并不是所有的伴有可切除肝或肺转移的直肠癌均需行放化疗。例如, 对 pT1-2, N0 的患者来说, 一般认为远处转移的风险要大于局部复发。因此, 专家组建议这些患者接受等同于 III 期的为期 6 个月的辅助化疗。对那些仅接受了新辅助放化疗而无联合化疗的患者, 术后辅助治疗选用晚期肠癌有效的化疗方案即可 (见下述, 术前及术后化疗总共 6 个月); 对于那些先接受术前联合方案化疗, 然后辅以术前放化疗的患者, 术后不应再接受辅助化疗。

同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议

伴有不可切除转移灶或者因为医学原因不能耐受手术切除的患者, 治疗主要取决于是否出现症状。有症状者可以单纯化疗, 或者采用 5-FU/放疗或卡培他滨/放疗 (2B) 的综合治疗, 或切除受累直肠或激光通肠或造口手术或直肠支架置入以解除梗阻。主要治疗应该采取对转移性疾病有效的全身化疗。

如果患者无症状且肝/肺转移瘤判断为不可切除, 专家组推荐根据转移性肿瘤的一线治疗来进行初始化疗, 以期将这些患者变为可切除 (参见上述“判定可切除性”和“可切除性的转化”)。潜在可转化为切除的患者应该考虑使用高反应率的化疗方案²²⁸, 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。

不可切除的同时性肝/肺转移瘤，仅在肿瘤临近梗阻或伴有明显出血，才应该考虑初始治疗行姑息性结肠切除来处理原发灶。值得注意的是一线化疗后通常可见原发瘤症状明显缓解，甚至在化疗开始的头 1-2 周即可出现。若非原发肿瘤出现明显而严重的症状，不应常规进行原发瘤姑息性切除¹⁴⁹。这种情况下未切除的原发瘤很少引起相关并发症，但是切除会延误全身化疗的开始。

原发肿瘤未切除不是使用贝伐珠单抗的禁忌证。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险，因为总体来说大肠穿孔，尤其是大肠癌原发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）

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（参见上述“转移性疾病的处理原则”）¹⁶²。

对动脉介入栓塞治疗的应用，专家组尚未达成一致共识。对于某些化疗不敏感/耐药的病人，特别是肝脏转移为主而无明显的肝外转移者，使用这些治疗方法得到了专家组部分成员的推荐，但不是全部（3 类证据）。专家组一致认为适型外照射放疗不应用于肝/肺转移的患者，除非患者出现相关临床症状或参加临床试验（3 类证据）。

异时性转移性直肠癌的治疗建议

基于增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料，如果转移瘤可切除或者可能变为可切除，此时应考虑行 PET-CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET 可以发现可能存在的肝外转移灶，从而避免了手术治疗^{229,230}。特别是在 Joyce 的报道中发现术前 PET 检查为 25% 的患者改变或避免了原有根治意向的肝切除术²²⁹。不推荐常规使用 PET-CT 来监测肿瘤是否复发。应该注意的是“PET-CT”中的 CT 常常不是增强 CT，因此扫描质量并不符合常规随访的要求。

与其他首次发现转移灶的情况一样，应留取原发或转移肿瘤组织进行 KRAS 基因分型，以评价抗 EGFR 靶向药物是否适合该患者使用。（参见上述“KRAS 和 BRAF 状态的作用”）。专家组推荐多学科团队的专家之

间应保持密切的沟通，包括一旦确诊，即应由具有肝及肺转移瘤切除经验丰富的外科医生实施预先评估。

还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移：对患者既往化疗情况的评估；无需行原发肿瘤切除术。可切除患者根据既往化疗史分为从未接受过化疗、既往化疗超过 12 个月或在 12 个月之内。对既往无化疗的可切除转移瘤，主要的治疗方法包括：先手术切除，然后参照 III 期结肠癌进行 6 个月的辅助化疗；或新辅助化疗 2~3 个月，然后手术切除，术后辅助化疗给予 FOLFOX 或者重复有效的新辅助化疗方案；对新辅助化疗无效的患者可以选择观察或另一个有效的方案。对既往接受过化疗的患者而言，治疗方法是相同的，唯一不同的是直接手术切除者术后可以有效方案化疗或观察。

通过断层性影像学检查或 PET 确定为转移瘤不可切除的患者（包括那些潜在可转化或不可转化的患者），应根据既往化疗的情况选用有效的化疗。具体来说，过去 12 个月内曾用 FOLFOX 化疗的患者出现肿瘤进展后应改用 FOLFIRI 方案并考虑联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗或帕尼单抗（仅用于 KRAS 野生型肿瘤）。既往接受过 FOLFOX 化疗但已超过 12 个月，或既往化疗为 5-FU/LV 或卡培他滨或既往未化疗者，应该施予有效的方案化疗。尚未有足够的证据支持在一线使用含贝伐单抗的化疗进展后在二线治疗中继续使用贝伐单抗，因此不推荐这种贝伐单抗进展后的继续使用。潜在可转化为可切除的患者应该每 2 个月评估一次疾病的转化性。对化疗敏感的肿瘤如果转为可切除，应施行手术切除，术后观察或进行辅助化疗，围手术期总疗程共 6 个月。当仅有肝转移时，如果治疗中心具有 HAI 的外科和化疗方面的经验，采用 HAI±5-FU/LV 全身化疗（2B）仍不失为一个治疗选择。

转移瘤不可切除的患者如果对术前治疗无效，应根据患者是否适合高强度化疗来选择对晚期转移性肿瘤适用的化疗方案（详见 NCCN 结肠癌治疗指南的讨论部分之“晚期或转移性疾病的化疗”章节）。接受姑息化疗的患者应该每 2~3 个月接受 CT 或 MRI 的监测。PET 不推荐作为转移性肿瘤进展的监测。

大多数腹腔/腹膜转移的患者其治疗目的是姑息性的，而不是根治性的。专家组目前认为对弥漫性转移的患者行肿瘤细胞减灭术（腹膜剥除术）和围手术期腹腔热灌注化疗^{231,232}尚属于研究性质，不推荐用于临床试验以外的患者。专家组充分认识到需要有临床试验来评价这些措施的风险和好处。

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²³³。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^{234,235}。

可切除的、孤立的盆腔或吻合口复发，如果之前未接受过全量放疗，最适合的处理就是行术前放疗，同期 5-FU 灌注化疗。只要安全，应该考虑行手术切除+术中放疗（IORT）或近距离放疗²³⁶⁻²³⁸。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 同期放疗，最终能让大多数患者（77%）获得根治性的二次切除²³⁵。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^{239,240}。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²³⁹。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。

治疗后的监测

通过对结直肠癌根治术后的监测，可以评价治疗相关的并发症，发现可根治性切除的复发转移病灶，以及发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。直肠癌术后患者的随访与监测方法与结肠癌的相似，只是针对行低位前切除（LAR）的患者增加了直肠镜检查吻合口以便发现局部复发。对直肠吻

合口监测的最佳时机尚未清楚，也尚无具体的数据表明应该使用软式直肠镜还是硬式直肠镜来监测。常规内镜超声作为早期监测手段的价值仍不清楚。

对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项前瞻性研究²⁴¹⁻²⁴³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²⁴⁴⁻²⁴⁶。最近的另外一些影响了结直肠癌术后监测随访计划的研究还包括，纳入 18 个结肠癌辅助治疗大样本试验共 20898 例病例的一个荟萃分析²⁴⁷，其结果表明 80% 的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头 3 年内；然而，比较可切除直肠癌中推注 5-FU 与推注 5-FU/LV 疗效的协作组试验 0114 其最终结果表明，5 年以后局部复发率仍然持续上升⁸⁷。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²⁴⁸。但是，对结直肠癌潜在根治术后的最佳监测策略仍然存在有争议^{249,250}。

专家组推荐对于 I 至 III 期患者接受成功的治疗后（即无肿瘤残存）的监测包括：如果患者确诊孤立性转移后适宜手术切除，则应每 3-6 月一次病史询问和体格检查并持续 2 年，然后每 6 月一次直至满 5 年；应行基线 CEA 检测，然后每 3-6 个月一次，持续 2 年，随后的 5 年内每半年一次^{244,251,252}。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²⁵³。如果患者发病年龄小于 50 岁则应该行更频繁的肠镜检查²⁵³。行低位前切除（LAR）的患者应考虑直肠镜检查吻合口是否复发，每 6 个月一次，连续 5 年。II 期及 III 期患者（即复发的高危患者，如肿瘤浸润淋巴管或血管、低分化）推荐术后最初的 3 年每年行胸/腹/盆腔 CT 检查^{244,250}。5 年以后 CEA 监测和 CT 扫描不作为常规推荐。不推荐 PET-CT 为常规术前基线检查或随访监测。

初始时每3个月一次病史询问和体格检查的随访问期对Ⅲ期患者可能更有帮助，而对Ⅰ期患者则可能不需随访如此频繁（也即可以每6个月随访一次）。这条原则也适用于CEA测定²⁵⁴，主要用来监测原发肿瘤的复发（参见下述“CEA水平升高的处理”），尽管治疗后的CEA测定只推荐用于当患者适合接受进一步处理时²⁵¹。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²⁵⁵，尤其是在术后头2年内，因此，结肠镜随访的目的是切除异时性息肉。而且，治疗后的结肠镜随访没有能够通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期²⁵³。CT扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺），因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的患者，不应常规推荐CT扫描。

CEA水平升高的处理

术后血CEA水平升高患者的处理应包括结肠镜检查、胸腹盆CT扫描，可以考虑PET-CT检查。如果影像学检查正常而CEA仍在升高，应考虑PET-CT检查并每3个月重复一次CT扫描直到发现肿瘤或CEA稳定或下降。当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET-CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET-CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET-CT能发现并适合手术的可能性很小）。此种情况下指南同意行PET-CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查²⁵⁶，专家组不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。如检查有阳性发现，应该按上述的盆腔/吻合口复发或异时性转移瘤来进行适当的处理。

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，定期行口腔保健，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检来筛查伴发疾患，

包括直肠癌及其治疗所带来的心理压力。

其他的建议包括监测直肠癌及其治疗带来的远期后遗症²⁵⁷，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）²⁵⁸⁻²⁶¹。盆腔手术/放疗后出现泌尿生殖功能障碍是很常见的^{258,262-264}。应该监测患者是否出现性功能障碍、勃起功能障碍、女性性交困难、阴道干燥，以及尿失禁、尿频和尿急。如果症状持续存在，应该考虑将患者转诊至妇科或泌尿科专家。这些并发症的处理在最近的一篇综述中有详细描述²⁶⁵，最近发表了一篇关于结直肠癌术后生存保健计划的文章²⁵⁶。

目前已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等，能改善结肠癌治疗后的预后。比如，一项回顾性的研究入组了从1989至1994年参加NSABP临床试验的Ⅱ期和Ⅲ期的结肠癌患者，研究结果显示BMI≥35kg/m²的患者肿瘤复发率及死亡率升高²⁶⁷。一项前瞻性研究观察了CALGB89803辅助化疗临床试验的Ⅲ期结肠癌患者，发现DFS和运动量直接相关²⁶⁸。此外，多食用水果，蔬菜，禽类和鱼类，少食用红肉，以及多食用谷物而少食用精制粮食和高糖会改善肿瘤的复发率及死亡率²⁶⁹。对可能降低结直肠癌复发率的生活方式的宣传，比如美国癌症协会所推荐的那些²⁷⁰，同时也能为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。

如果假定家庭保健医生具有癌症随访的义务，那么专家组建议在将癌症生存者的随访转至社区医生时应该书写一份保健处方²⁷¹。该处方应该包括所接受治疗的一个总结，例如手术、放疗、化疗。还应详细记录患者可能出现的临床情况，例如急性毒性预计缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症。还应包括随诊方案的建议，以及记录需要转诊的适当时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。

小结

NCCN直肠癌指南专家组认为治疗直肠癌必须采用多学科综合治疗的方法，包括胃肠病学、肿瘤内科学、肿瘤外科学、放射肿瘤学和影像学。对切除的淋巴结进行适当的病理学评估很重要，目标是至少检测12枚淋巴结。经直肠内超声、直肠内MRI或盆腔MRI检查确定为T1N0的病灶，严格符合适应证的患者可选择经肛门切除。其他的直肠癌适于经腹切除。对大多数怀疑或证实的T3/T4病灶和/或区域淋巴结转移者，首选术前放化疗，加术后辅助化疗。局限性复发患者应考虑再次切除加或不加放疗。

伴有肝或肺远处转移的患者，如果适于手术而且可以达到完全切除（R0）或消融，应考虑行手术切除。对可手术切除的同时性或异时性转移瘤（新辅助治疗），或通过化疗后可转为可切除的患者（转化性化疗），初始治疗可考虑行术前化疗。同时性可切除转移瘤患者的其他初始治疗还可以选择术前放化疗，或化疗±贝伐珠单抗或西妥昔单抗或帕尼单抗（仅限KRAS野生型），然后予强化的同期放化疗。手术切除后应予辅助化疗，具

体方案根据既往化疗情况来决定。

直肠癌治疗后的监测随访包括定期检测血CEA，以及定期胸腹盆CT扫描，定期结肠镜和直肠镜检查。既往未治疗过的弥漫转移性结直肠癌的治疗推荐，代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的。治疗开始时应对治疗过程进行预先规划，包括在患者无进展或出现肿瘤进展情况下可能出现的计划外更改治疗策略，以及针对出现某种特定毒副作用的治疗调整的计划。专家组推荐的晚期或转移性肿瘤的初始化疗方案取决于患者是否适合高强度治疗。高强度的化疗方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX，和FOLFOXIRI(2B类)；基于目前研究数据，生物制剂（如，贝伐珠单抗、西妥昔单抗或帕尼单抗）与上述药物的联合应用，部分已获治疗推荐，部分被列为一种治疗选择。肿瘤进展患者的化疗方案的选择取决于初始治疗。专家组建议应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗。

参考文献:

- 1 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
- 2 Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
- 3 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>.
- 4 Bonelli L, Martinez H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
- 5 Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A., ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
- 6 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>.
- 7 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/.
- 8 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>.
- 9 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>.
- 10 Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonial 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>.
- 11 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>.
- 12 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>.
- 13 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>.
- 14 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>.
- 15 Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.
- 16 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role of 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>.
- 17 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>.
- 18 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>.
- 19 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.
- 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.
- 21 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>.
- 22 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>.
- 23 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>.
- 24 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>.
- 25 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>.
- 26 Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, et al. 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>.
- 27 Glynn-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>.
- 28 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>.
- 29 Mawdsley S, Glynn-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>.
- 30 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>.
- 31 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>.
- 32 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>.
- 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;19:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134208>.
- 34 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>.

REF-1

- 35 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>.
- 36 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>.
- 37 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>.
- 38 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>.
- 39 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>.
- 40 Wiese D, Sirop S, Yestrepky 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>.
- 41 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>.
- 42 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>.
- 43 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>.
- 44 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>.
- 45 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>.
- 46 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>.
- 47 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Accessed August 24, 2011.
- 48 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>.
- 49 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.
- 50 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>.
- 51 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>.
- 52 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>.
- 53 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>.
- 54 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>.
- 55 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>.
- 56 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>.
- 57 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>.
- 58 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>.
- 59 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>.
- 60 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>.
- 61 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>.
- 62 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>.
- 63 Buijssen J, van den Bogaard J, Janssen MH, et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011;98:270-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295874>.
- 64 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>.
- 65 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>.
- 66 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>.
- 67 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>.
- 68 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>.
- 69 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>.
- 70 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>.
- 71 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>.
- 72 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>.
- 73 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.
- 74 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>.
- 75 Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.
- 76 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>.
- 77 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>.
- 78 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>.
- 79 den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomized clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.
- 80 Pahlman L, Bohe M, Cedermarck 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>.
- 81 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>.
- 82 Ng SSM, Leung KL, Lee JFY, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2418-2425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392659>.
- 83 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>.
- 84 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>.
- 85 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>.
- 86 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>.
- 87 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>.
- 88 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>.
- 89 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>.
- 90 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>.
- 91 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>.
- 92 Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomized trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.
- 93 Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443515>.
- 94 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>.
- 95 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>.
- 96 Smalley SR, Benedetti JK, Williams 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>.
- 97 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>.
- 98 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>.
- 99 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>.
- 100 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>.
- 101 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>.
- 102 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>.
- 103 Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906203>.
- 104 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://abstract.asco.org/AbstView_102_76910.html.
- 105 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.
- 106 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>.

- 107 Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-1644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194850>.
- 108 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>.
- 109 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>.
- 110 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>.
- 111 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>.
- 112 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>.
- 113 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>.
- 114 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>.
- 115 Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative shortcourse 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>.
- 116 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>.
- 117 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>.
- 118 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>.
- 119 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>.
- 120 Ngan S, Fisher R, Goldstein D, et al. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short-course (SC) and long-course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl):3509. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=42290.
- 121 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>.
- 122 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.
- 123 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>.
- 124 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>.
- 125 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>.
- 126 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>.
- 127 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>.
- 128 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>.
- 129 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>.
- 130 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 J Clin Oncol 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
- 131 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>.
- 132 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>.
- 133 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>.
- 134 Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efid 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>.
- 135 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>.
- 136 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>.
- 137 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>.

- 138 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>.
- 139 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>.
- 140 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>.
- 141 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>.
- 142 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>.
- 143 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>.
- 144 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>.
- 145 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>.
- 146 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>.
- 147 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>.
- 148 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>.
- 149 Poultsides 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>.
- 150 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>.
- 151 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>.
- 152 Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancerjournal.com/display/article/10165/108033>.
- 153 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>.
- 154 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>.
- 155 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>.
- 156 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>.
- 157 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>.
- 158 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>.
- 159 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>.
- 160 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>.
- 161 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>.
- 162 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>.
- 163 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>.
- 164 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>.
- 165 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>.
- 166 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>.
- 167 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>.
- 168 Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
- 169 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).
- 170 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>.
- 171 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>.
- 172 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>.
- 173 ACR—ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American

- College of Radiology; 2007. Available at: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/ro/imrt.aspx. Accessed 2010.
- 174 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.
- 175 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>.
- 176 Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensitymodulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
- 177 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>.
- 178 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>.
- 179 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>.
- 180 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>.
- 181 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>.
- 182 Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.
- 183 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>.
- 184 Tan BR, Zubal B, Hawkins W, et al. Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium 497. Available at: http://www.asco.org/ASCOV2/Meetings/Abstracts/?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10593.
- 185 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>.
- 186 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>.
- 187 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>.
- 188 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>.
- 189 Pawlik TM, Oliino 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>.
- 190 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>.
- 191 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>.
- 192 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>.
- 193 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>.
- 194 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>.
- 195 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>.
- 196 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>.
- 197 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>.
- 198 Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2009. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=14571&CFID=54483017&CFTOKEN=2b48b8f5210987e0-3B42D442-0B95-3FCF-32E159177FB92553&jsessionid=ca30e3863753695d5d38>. Accessed 2010.
- 199 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>.
- 200 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>.
- 201 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>.
- 202 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>.
- 203 Ooi A, Takehana T, Li X, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004;17:895-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143334>.
- 204 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>.
- 205 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>.

- 206 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>.
- 207 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>.
- 208 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>.
- 209 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>.
- 210 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>.
- 211 De Roock W, Plesseaux 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>.
- 212 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>.
- 213 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>.
- 214 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>.
- 215 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.
- 216 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>.
- 217 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>.
- 218 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>.
- 219 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>.
- 220 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>.
- 221 Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3506. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3506.
- 222 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>.
- 223 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>.
- 224 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>.
- 225 Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.
- 226 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
- 227 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>.
- 228 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>.
- 229 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>.
- 230 Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.
- 231 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>.
- 232 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>.
- 233 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>.
- 234 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>.
- 235 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>.
- 236 Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1937-1947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389321>.
- 237 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>.

- 238 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/19695792>.
- 239 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>.
- 240 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>.
- 241 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>.
- 242 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>.
- 243 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
- 244 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>.
- 245 Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.
- 246 Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
- 247 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>.
- 248 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>.
- 249 Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006;15:1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891116>.
- 250 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>.
- 251 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>.
- 252 Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>.
- 253 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>.
- 254 Grossmann I, de Bock GH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, et al. CEA measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:183-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174516>.
- 255 Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
- 256 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>.
- 257 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>.
- 258 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>.
- 259 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>.
- 260 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>.
- 261 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>.
- 262 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>.
- 263 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>.
- 264 Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.
- 265 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>.
- 266 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>.
- 267 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>.
- 268 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>.
- 269 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>.
- 270 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>.
- 271 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>.