



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# 肿瘤学临床实践指南 (NCCN 指南®)

# 直肠癌

2017 V1 版 — 2016 年 11 月 23 日

[NCCN.org](http://NCCN.org)



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

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

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

**Lynette Cederquist, MD †**  
UC San Diego Moores Cancer Center

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

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

**Harry S. Cooper, MD ≠**  
Fox Chase Cancer Center

**Dustin Deming, MD †**  
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

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

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

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

**Alessandro Fichera, MD**  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

**Axel Grothey, MD †**  
Mayo Clinic Cancer Center

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

**Sarah Hoffe, MD §**  
Moffitt Cancer Center

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

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

**Natalie Kirilcuk, MD ¶**  
Stanford Cancer Institute

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

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

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

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

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

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

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

**David Shibata, MD ¶**  
The University of Tennessee Health Science Center

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

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

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

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

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

**Christina S. Wu, MD**  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

**NCCN**

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

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



### [NCCN 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\(腺瘤\)伴癌浸润 \( REC-1 \)](#)
- [广基息肉\(腺瘤\)伴癌浸润 \( REC-1 \)](#)
- [适合切除的直肠癌 \( REC-2 \)](#)
  - [cT1-2,N0：经肛切除后的治疗 \( REC-3 \)](#)
  - [cT1-2,N0：经腹切除后的治疗 \( REC-4 \)](#)
  - [T3,N0或任何T,N1-2或T4和/或局部无法切除或医学上不可耐受手术：主要治疗及辅助治疗 \( REC-5 \)](#)
  - [任何T,任何N,M1：同时性转移瘤可切除 \( REC-6 \)](#)
- [任何T,任何N,M1：同时性转移瘤不可切除或医学上不可耐受手术 \( REC-7 \)](#)
- [随访 \( REC-8 \)](#)
- [复发和检查 \( REC-9 \)](#)

### [病理评估的原则 \( REC-A \)](#)

### [手术治疗的原则 \( REC-B \)](#)

### [辅助治疗的原则 \( REC-C \)](#)

### [放射治疗的原则 \( REC-D \)](#)

### [进展期或转移性直肠癌化学治疗的原则 \( REC-E \)](#)

### [随诊的原则 \( REC-F \)](#)

### [分期\(ST-1\)](#)

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

**NCCN**成员机构的临床试验可查询

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

**NCCN对共识的分类**：除非特别指出，NCCN对所有推荐均达成2A类共识。

见[NCCN证据与共识分类](#)

NCCN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。© 2016.

## NCCN 结肠癌指南 2017 年第 1 版与 2016 年第 2 版相比，主要变化包括：

**整体变化:**

- 影像检查推荐指明解剖部位及增强
- 晚期或转移性疾病：“化疗”全部改为“全身治疗”
- 删除如下页：T3-4,N0 或任何 T,N1-2,医学上有综合治疗禁忌症（旧版本的 REC-6）

**MS-1**

- 讨论部分根据流程图的改变而进行了更新

**REC-2**

- 诊断检查：盆腔增强 MRI 备注为“首选”
- 诊断检查：删除“直肠镜”

**REC-3**

- 该页用以描述局部切除术后的辅助治疗
- 删除治疗选择“放化疗后经腹切除”，替代为“如果完全应答可以考虑观察或经腹切除或考虑 FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或 5-FU/LV 或卡培他滨”
- 增加以下脚注：（适用于 [REC-4](#)）
  - 脚注“o”：辅助化疗前要进行影像检查（胸腹盆增强 CT），来评估初始治疗或手术切除的效果（同样适用于 [REC-5](#)、[REC-6](#)、[REC-10](#) 和 [REC-11](#)）
  - 脚注“p”：尚无证据表明 5-FU/LV 联合奥沙利铂能增加 70 岁及以上患者的获益

**REC-4**

- 该页用以描述经腹切除术后的辅助治疗
- pT3-4,N0,M0，增加下列治疗选择“观察或化疗：FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或 5-FU/LV 或卡培他滨”

**REC-5**

- 放化疗后的辅助治疗：删除 FLOX 方案
- 删除脚注“接受术前治疗的患者，不管术后病理结果如何，所有患者均适合术后治疗”

**REC-6**

- 删除与贝伐单抗、西妥昔单抗或帕尼单抗的联合方案及相关脚注。
- 新辅助治疗
  - 短程放疗被列为除 T4 以外肿瘤的一种治疗方法。进一步治疗包括转移瘤和直肠原发瘤分期或同期切除（首选）和/或局部治疗，然后“FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或 5-FU/LV 或卡培他滨”
- 主要治疗：短程放疗被列为除 T4 以外肿瘤的一种治疗方法
- 放化疗然后手术切除的术后辅助治疗：
  - 推荐从“参考 [REC-E](#) 的化疗”变更为“FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或 5-FU/LV 或卡培他滨”
  - 脚注“v”明确为：手术优于局部消融（例如：影像引导射频消融或 SBRT）。然而，对于肝脏或肺寡转移考虑采用这些局部治疗方法（同样适用于 [REC-10](#)）

## UPDATES

### REC-7

- 主要治疗：删除“激光再通术”
- 短程放疗被列为一种治疗方法

### REC-8

- 监测方法基于分期而不同
  - 经过手术完整分期的 I 期疾病，增加“结肠镜监测”
- 其他分期：“常规”从“不推荐 PET/CT”表述中删除
- 脚注“x”：更新参考文献 Meyerhardt JA, Mangu PB, et al. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2013 Dec 10;31(35):4465-4470.

### REC-10

- 主要治疗
  - 既往无化疗：新辅助化疗使用 FLOX、卡培他滨或 5-FU/LV 从 2A 类证据改为 2B
  - 既往化疗：新辅助化疗的推荐从“参照 REC-E 中的方案”修改为“FOLFOX(首选)或 CAPEOX(首选)或 FLOX 或卡培他滨或 5-FU/LV”
- 辅助治疗
  - 新辅助治疗中无生长：增加“观察”为一个选项
  - 新辅助治疗中有生长：修改为“全身治疗±靶向治疗 (REC-E)(靶向治疗 2B 类)”
- 增加“见监测”链接到 REC-8 (同样适用于 REC-11)
- 增加脚注“ee”：“此种情况下支持某一个特定方案的证据均有限”(同样适用于 REC-11)

### REC-11

- 辅助治疗中明确：“全身治疗±靶向治疗 (REC-E)(靶向治疗 2B 类)”
- 对于 dMMR 或 MSI-H 基因表型，如果患者能耐受高强度治疗，在后线治疗中增加 nivolumab 或 pembrolizumab 作为治疗选择
- 监测移至 REC-8

### REC-A 6-1

- 内镜下切除的恶性息肉，条目 3，增加一句话“一些研究认为，肿瘤芽孢代表不良的组织学特征伴有不良的肿瘤结局，故对于恶性息肉行内镜下息肉切除术手术范围并不足。”

### REC-A 6-2

- 病理分期：亚条目 4，修改为“近端、远端、放射状及肠系膜切缘的情况”
- 病理分期：亚条目 10，“结外肿瘤种植”修改为“肿瘤种植”(同样适用于 REC-A 6-3)
- 病理分期：删除亚条目“CRM 阳性曾经被定义为 ≤1mm”

### REC-A 6-4

- 淋巴结评估，第一句修改为“AJCC 和美国病理学家协会建议至少需检出 12 枚淋巴结才能为结肠癌进行准确分期”

### REC-A 6-5

- MSI 和 MMR 检测
  - 条目 1 修改为“既往患有直肠癌或结肠癌的所有个体都应进行 MMR 或 MSI 检测来确定是否为 Lynch 综合征，参见遗传/家族高风险 NCCN 评估指南：结直肠”
  - 条目 3 修改为“II 期 MSI-H 患者预后较好，而且不能从 5-FU 辅助治疗中获益”

## UPDATES

- 增加条目 4 “MMR 或 MSI 检测应该在通过 CLIA 认证的实验室中进行”
- 删除条目 “所有转移性患者也应该检测 MSI 或 MMR 状态”

### REC-B 3-2

- 肝脏, 条目 7 修改为 “经动脉导向的栓塞治疗用于肝转移为主的转移性结直肠癌, 尤其是钇-90 玻璃微球选择性内放射, 对于严格筛选的患者, 尤其是化疗耐药或进展后的患者, 是一种治疗选择。”
- 肺: 增加条目 5, “消融技术可单独应用或与切除相结合。所有病变的原始部位均需要行消融或手术”

### REC-C 2-1

- 修改 CAPEOX 的给药方式, 删除 “奥沙利铂输注超过 2 小时” 的说明
- 脚注 “\*” 更新了参考文献
- 增加脚注 “+” : “该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲, 标准方案为: 卡培他滨的起始剂量 1000 mg/m<sup>2</sup>, 每日 2 次, 连续 14 天, 每 21 天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大 (其他氟嘧啶类药物亦是如此), 因而需降低卡培他滨的剂量”

### REC-D

- 条目 7, 第一句话修改为 “术中放疗 (IORT), 如果可行, 可以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”
- 增加条目 10: “对于化疗抵抗或治疗失败的肝转移为主的患者, 在严格选择患者情况下, 可应用动脉插管治疗, 特别是钇 90 微球动脉栓塞疗法”

- 条目 11, 第一句话修改为: “肝或肺转移瘤数目局限为几个时, 对转移瘤进行放疗可适用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗, IMRT (调强放疗) 或者立体定位放疗 (SBRT)” (删除 “3 类证据”)

### REC-E

- 治疗的延续-晚期或转移性进步的全身治疗: 所有页面 “化疗” 改为 “全身治疗”, 流程图重新布局为 “一线治疗”, 然后是基于既往治疗的 “后续治疗”
- 对于肿瘤为 dMMR 或 MSI-H 表型的患者, 如果能耐受高强度治疗, Nivolumab 或 Pembrolizumab 被列为后续治疗的一种选择。

### REC-E 10-2

- 该页面用于描述在初始治疗中接受了奥沙利铂为基础化疗而未接受过伊立替康治疗患者的后续治疗

### REC-E 10-3

- 该页面用于描述在初始治疗中接受了伊立替康为基础化疗而未接受过奥沙利铂治疗患者的后续治疗

### REC-E 10-4

- 该页面用于描述在初始治疗中接受了 FOLFOXIRI 治疗患者的后续治疗

### REC-E 10-5

- 该页面用于描述在初始治疗中接受了氟化嘧啶为基础化疗而未接受过奥沙利铂或伊立替康治疗患者的后续治疗

### REC-E 10-6

- 脚注 “2” 修改为: 治疗中推荐使用胸/腹部/盆腔增强 CT 或胸部 CT 联合腹部盆腔增强 MRI 来监测疾病是否进展, 而不应该使用 PET-CT。

## UPDATES

- 新增脚注“9”：大多数的数据表明西妥昔单抗和帕尼单抗作为初始治疗方案时对右半结肠癌无效
- 脚注“17” 修改为：推荐西妥昔单抗或帕尼单抗与伊立替康为基础的化疗联合使用，或单药用于无法耐受伊立替康的患者
- 脚注“20” 修改为：对于那些应用过所有有效治疗仍疾病进展的患者，可考虑用 Regorafenib 或 trifluridin+tipiracil

### REC-E 10-7

- 增加方案：mFOLFOX7（奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，第 1 天；LV 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，第 1 天；5-FU 1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2 天持续静脉输注[总量 2400 mg/m<sup>2</sup>，输注 46~48 小时]，每 2 周重复
- 修改 CAPEOX 的给药方式，删除“奥沙利铂输注超过 2 小时”的说明
- 脚注“\*” 更新了参考文献（同样适用于 [REC-E 10-8](#)）
- 修改脚注“‡”，以下句子“降低卡培他滨起始剂量的 CAPEOX 方案相对疗效尚未在大规模临床试验中得到证实”

### REC-E 10-9

- 增加了 Nivolumab 或 Premobrolizumab 的推荐剂量

### REC-E 10-10

- 增加参考文献 4,30,31，更新参考文献 18

### REC-F 2-1

- 疾病及治疗的远期后遗症处理
  - 增加了与 NCCN 生存保健指南的链接

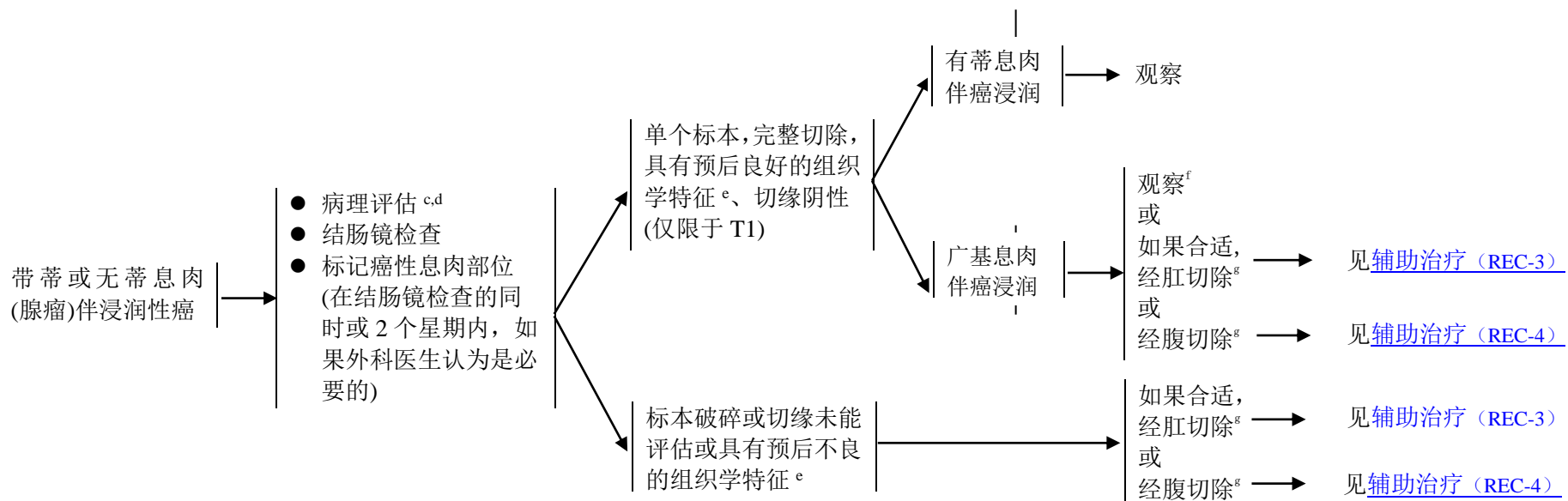
- 慢性腹泻或失禁的处理措施中增加“盆底康复锻炼”
- 增加“奥沙利铂引起的神经损伤”干预措施：度洛西汀仅用于神经痛，对于麻木、刺痛、和冷觉敏感等无作用
- 增加“疲劳”的干预措施：“鼓励体力锻炼，增强体质”
- “长期生存的保健计划”的修改：
  - 增加：“肿瘤专科医生及初级保健医生在患者的监测随访中应具有明确的义务以及与患者沟通的义务”
  - 删除：“长期生存患者的建议和转诊至社区医生（假定初级保健医生具有癌症随访的义务）”
  - “生存保健计划应包括如下内容”部分增加
    - ◇ 亚条目 1 修改为：“病历详细记录患者所有的治疗，包括手术、放疗、化疗”
    - ◇ 亚条目 2 修改为：“详细记录患者治疗相关急性毒性可能预计的缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症”
    - ◇ 亚条目 3 修改为：“监测方案的建议”
    - ◇ 增加亚条目 5：“健康生活行为的推荐”
- 健康生活行为的推荐
  - 条目 3 修改为：“制定健康的饮食计划，强调饮食的植物源性来源。根据大便困难的严重程度来调整饮食”
  - 增加条目 4：“考虑低剂量的阿司匹林”

### 临床表现<sup>a,b</sup>

### 诊断检查

### 结果

### 主要治疗



a 所有的直肠癌患者都应该询问家族史，如果患者疑似 Lynch 综合征、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 遗传性/家族性高危评估指南：结直肠](#)。

b 对于黑色素瘤的组织学，参考 [NCCN 黑色素瘤指南](#)。

c 确定存在浸润癌（pT1）。pT1s 在生物学上不具备转移潜能。

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

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

f 可以考虑观察，但是与带蒂的恶性息肉相比，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，但不包括淋巴道转移)。见 [病理评估的原则 \(REC-A\)](#) —— 内镜下切除恶性息肉。

g 见 [手术治疗的原则 \(REC-B\)](#)。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

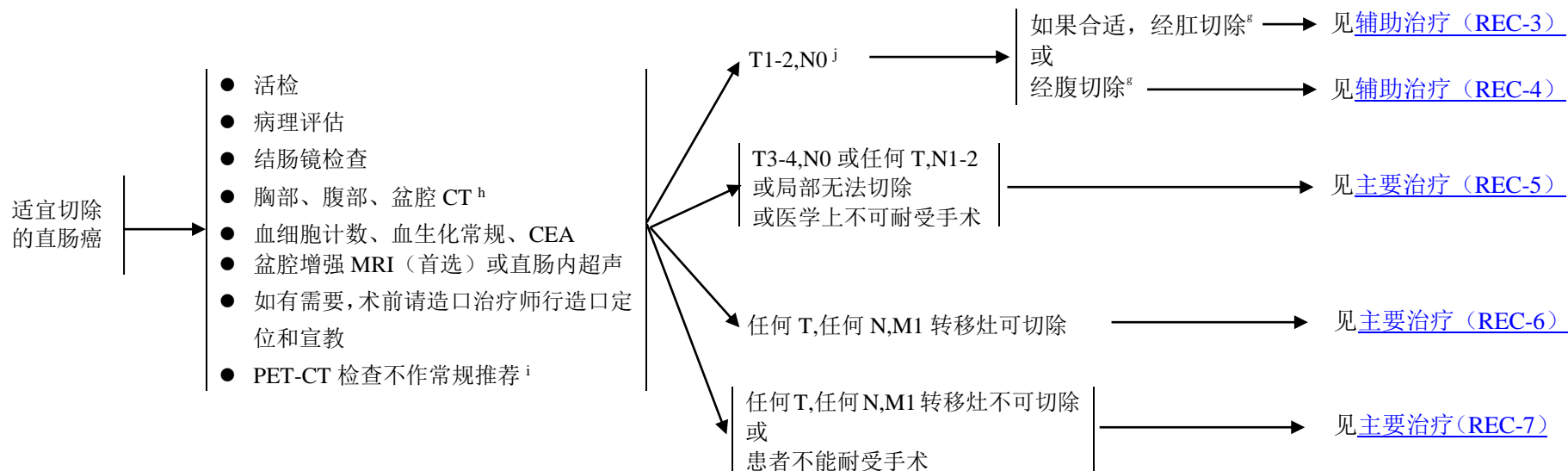
REC-1

### 临床表现<sup>a,b</sup>

### 诊断检查

### 临床分期

### 主要治疗



a 所有的直肠癌患者都应该询问家族史，如果患者疑似 Lynch 综合征、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 遗传性/家族性高风险筛查指南:结直肠癌](#)。

b 对于黑色素瘤的组织学，参考 [NCCN 黑色素瘤指南](#)。

g 见[手术治疗的原则 \(REC-B\)](#)。

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

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

j T1-2,N0 应根据直肠内超声或 MRI 来确定。

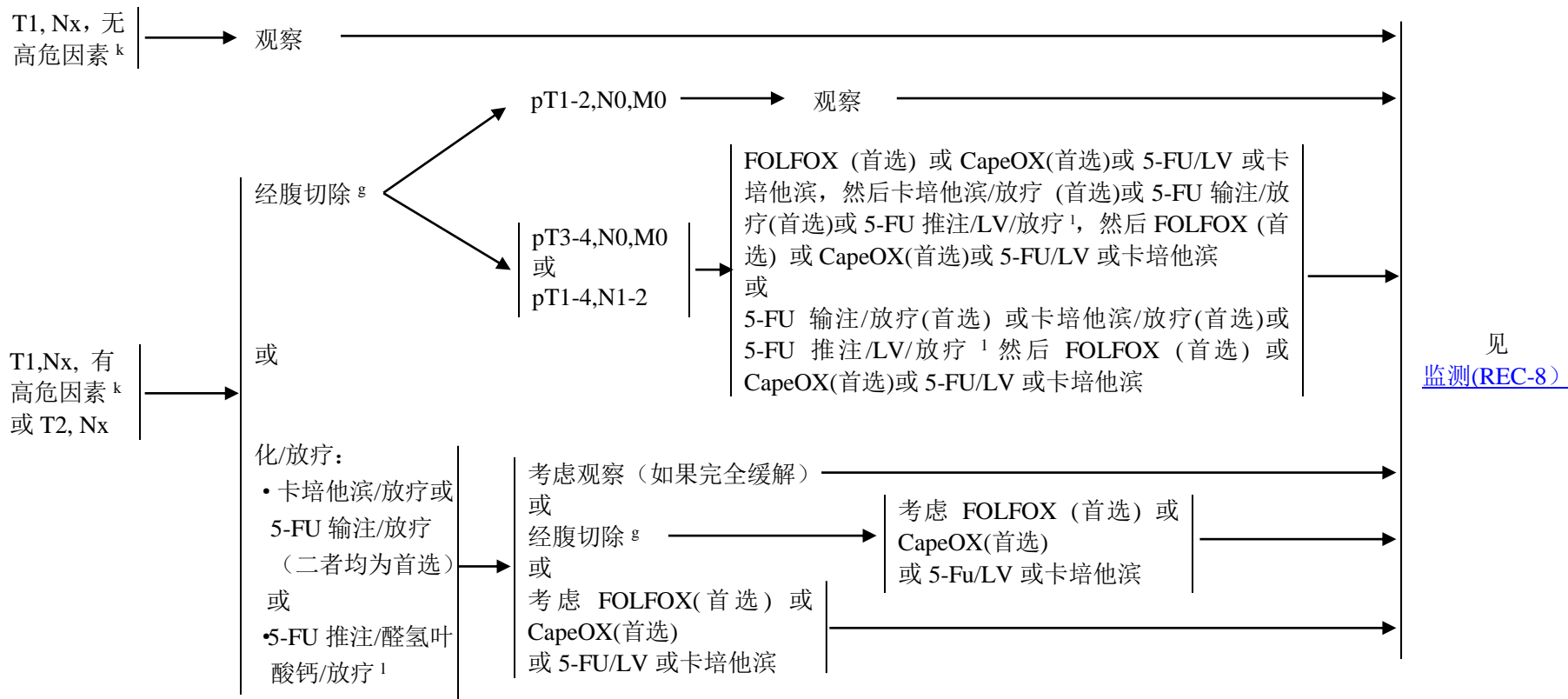
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-2

经肛门切除后的结果

辅助治疗 m,n,o

(推荐 6 个月的围手术期治疗)<sup>p</sup>



g 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)。

k 高危因素包括：切缘阳性，淋巴管/血管侵犯，组织学低分化或侵犯 sm3。

l 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注者可选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。

m 见[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)。

n 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)。

o 影像学检查（胸腹盆增强 CT）应在辅助治疗前进行以评估初始治疗或手术的疗效。

p 尚无证据表明 5-FU/LV 联合奥沙利铂能增加 70 岁及以上患者的获益。

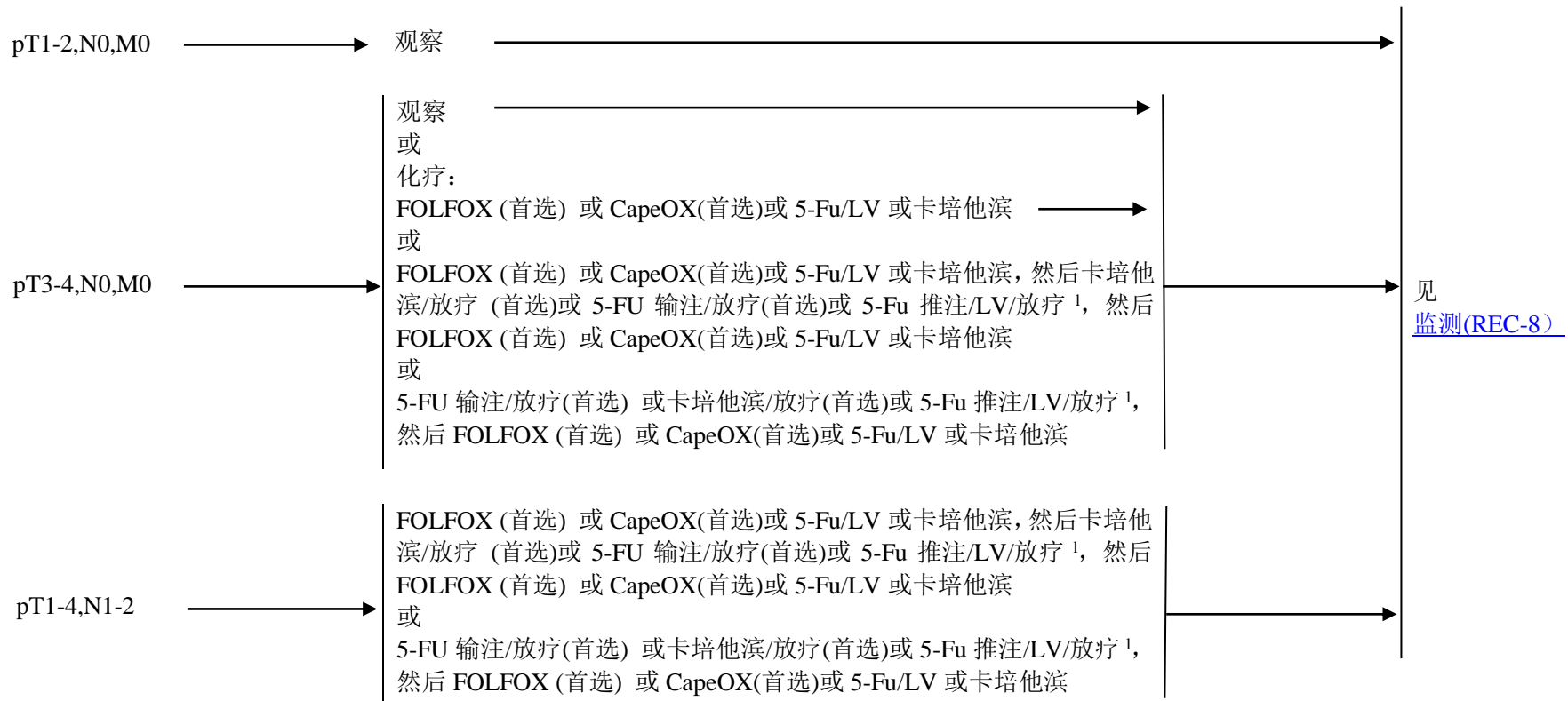
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

### cT1-2,N0 经腹 切除后的结果

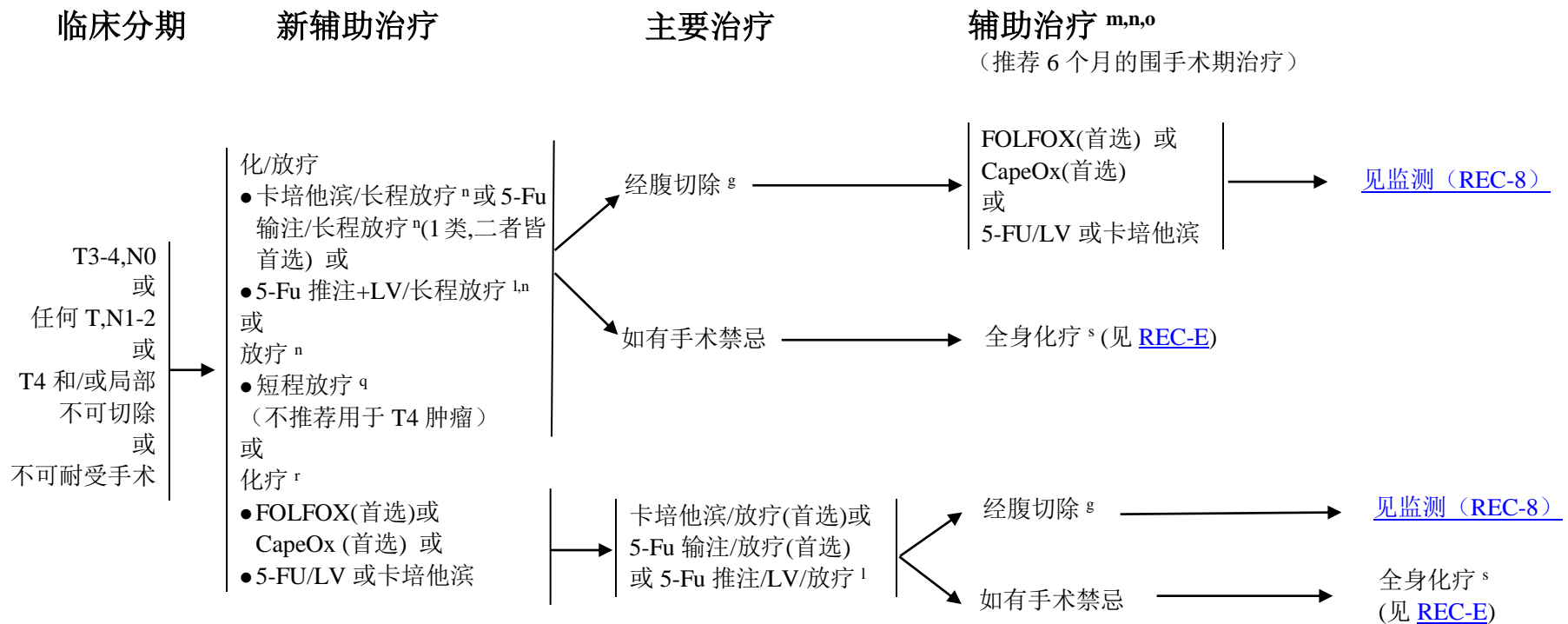
### 辅助治疗<sup>m,n,o</sup> (推荐 6 个月的围手术期治疗)<sup>p</sup>



1 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注者可选择 5-FU 推注/醛氢叶酸/放疗。  
 m 见[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)。  
 n 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)。  
 o 影像学检查 (胸腹盆增强 CT) 应在辅助治疗前进行以评估初始治疗或手术的疗效。  
 p 尚无证据表明 5-FU/LV 联合奥沙利铂能增加 70 岁及以上患者的获益。

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

REC-4



g 见[外科治疗的原则 \(REC-B\)](#)

l 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注者可选择 5-FU 推注/LV/放疗。

m 见[辅助治疗的原则 \(REC-C\)](#)

n 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

o 影像学检查 (胸腹盆增强 CT) 应在辅助治疗前进行以评估初始治疗或手术的疗效。

q 由多学科团队共同评估短程放疗指征, 应同时考虑降期的必要性和远期毒性的可能性。

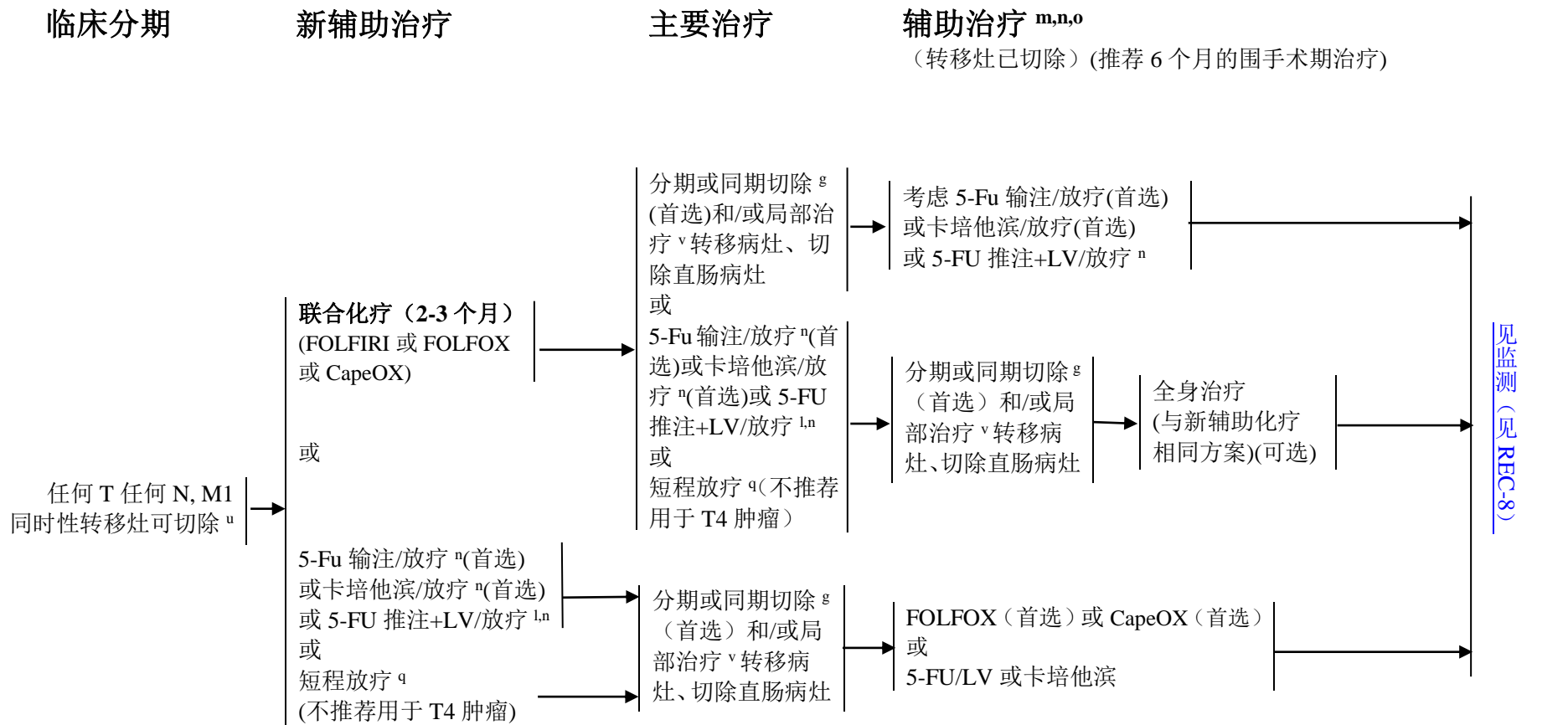
r Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al: Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol 2010;28:859-865.

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

s 此种情况下不推荐使用 FOLFOXIRI。

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

REC-5



<sup>g</sup> 见外科治疗的原则 (REC-B)

<sup>l</sup> 不能耐受卡培他滨或 5-FU 持续输注的患者可以选择 5-FU 推注/LV/放疗。

<sup>m</sup> 见辅助治疗的原则 (REC-C)

<sup>n</sup> 见放射治疗的原则 (REC-D)

<sup>o</sup> 影像学检查 (胸腹盆增强 CT) 应在辅助治疗前进行以评估初始治疗或手术的疗效。

<sup>q</sup> 由 MDT 共同评估短程放疗指征, 应同时考虑降期的必要性和远期毒性的可能性。

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

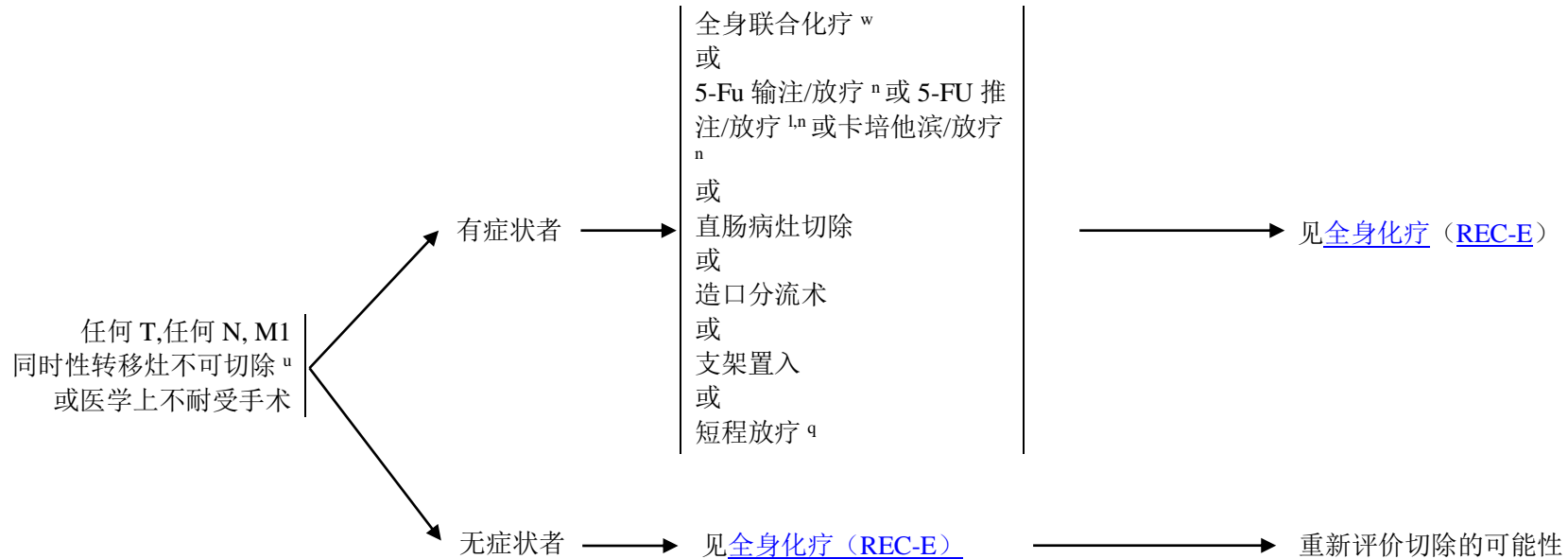
<sup>v</sup> 手术切除优先于局部损毁治疗 (如影像介导的消融或 SBRT)。然而, 对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。

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

REC-6

### 临床分期

### 主要治疗



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

n 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

q 由多学科团队共同评估短程放疗指征，应同时考虑降期的必要时和远期毒性的可能性。

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

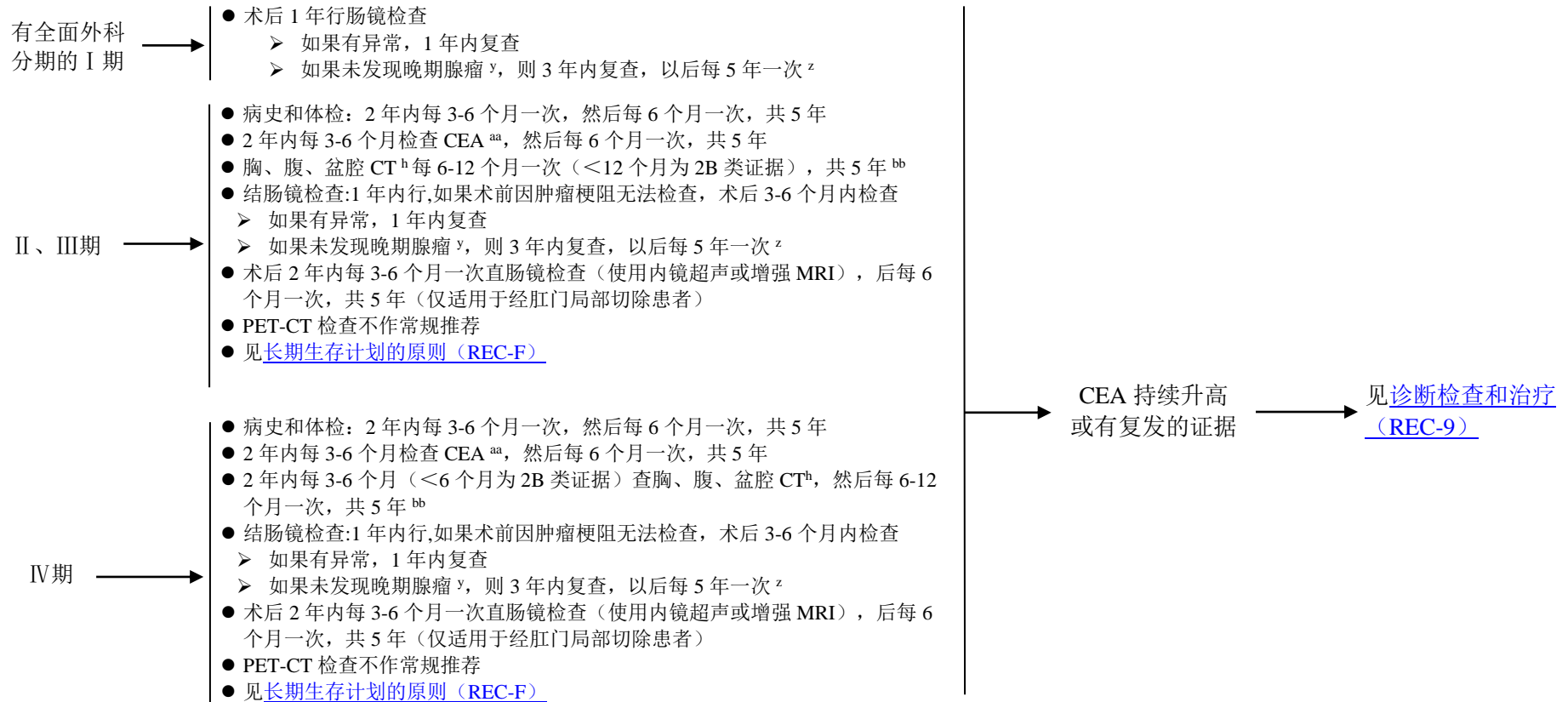
w 见[晚期和转移性疾病的治疗 \(REC-E\)](#)。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-7

### 监测<sup>x</sup>



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

<sup>x</sup> Meyerhardt JA, Mangu PB, et al. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2013 Dec 10 ;31(35) :4465-4470.

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

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

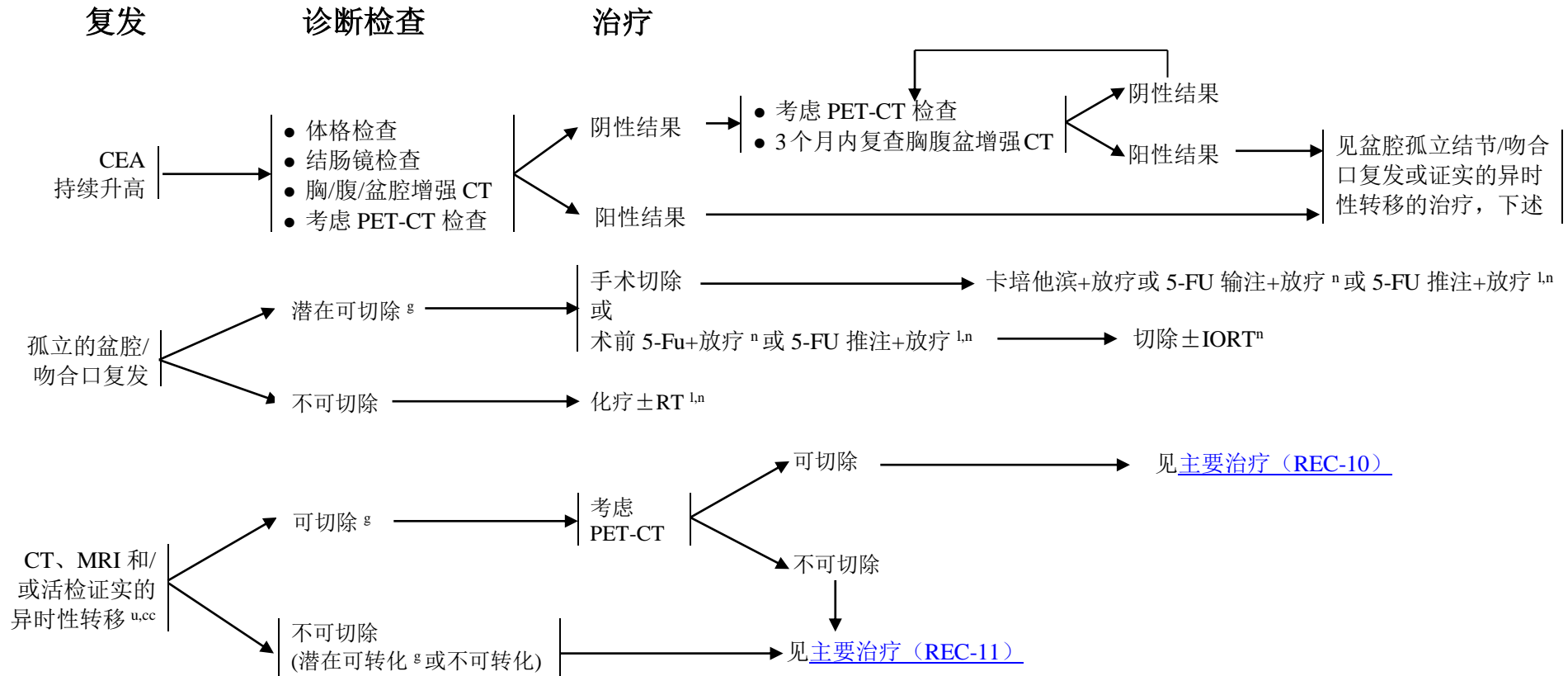
<sup>aa</sup> 如果患者伴有潜在可切除的孤立转移灶。

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

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-8



g 见[外科治疗原则 \(REC-B\)](#)

n 见[放射治疗的原则 \(REC-D\)](#)

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

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

cc 患者应该参加包括外科医生在内的多学科会诊来评估是否为潜在可切除患者。

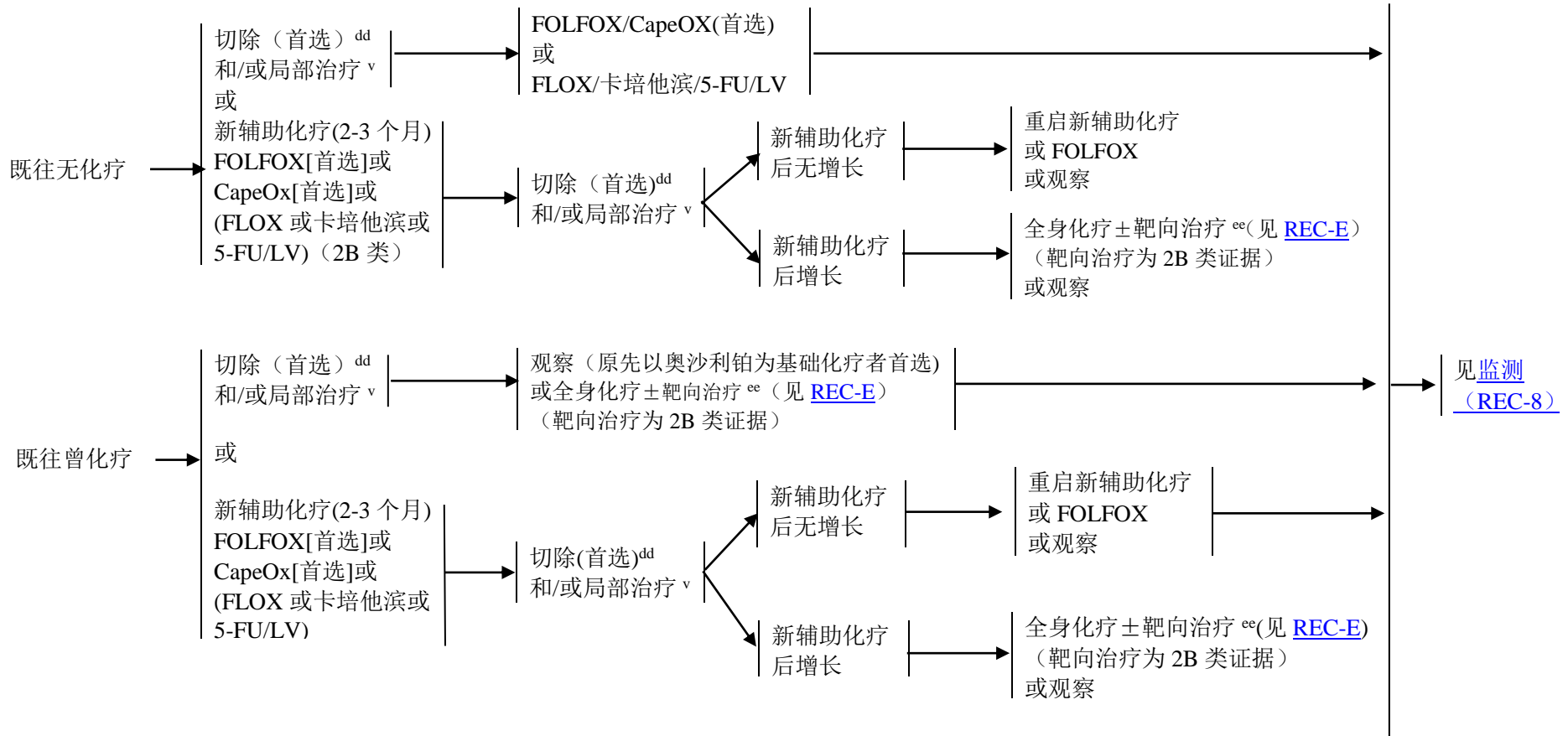
注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-9

### 异时性转移瘤 可切除

### 主要治疗

### 辅助治疗<sup>o</sup>(围手术期 6 个月为首选)



<sup>o</sup> 影像学检查（胸腹盆增强 CT）应在辅助治疗前进行以评估初始治疗或手术的疗效

<sup>v</sup> 手术切除优先于局部损毁治疗（如影像介导的消融或 SBRT）。然而，对于肝脏寡转移病灶可考虑使用局部治疗技术。（REC-B 和 REC-D）

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

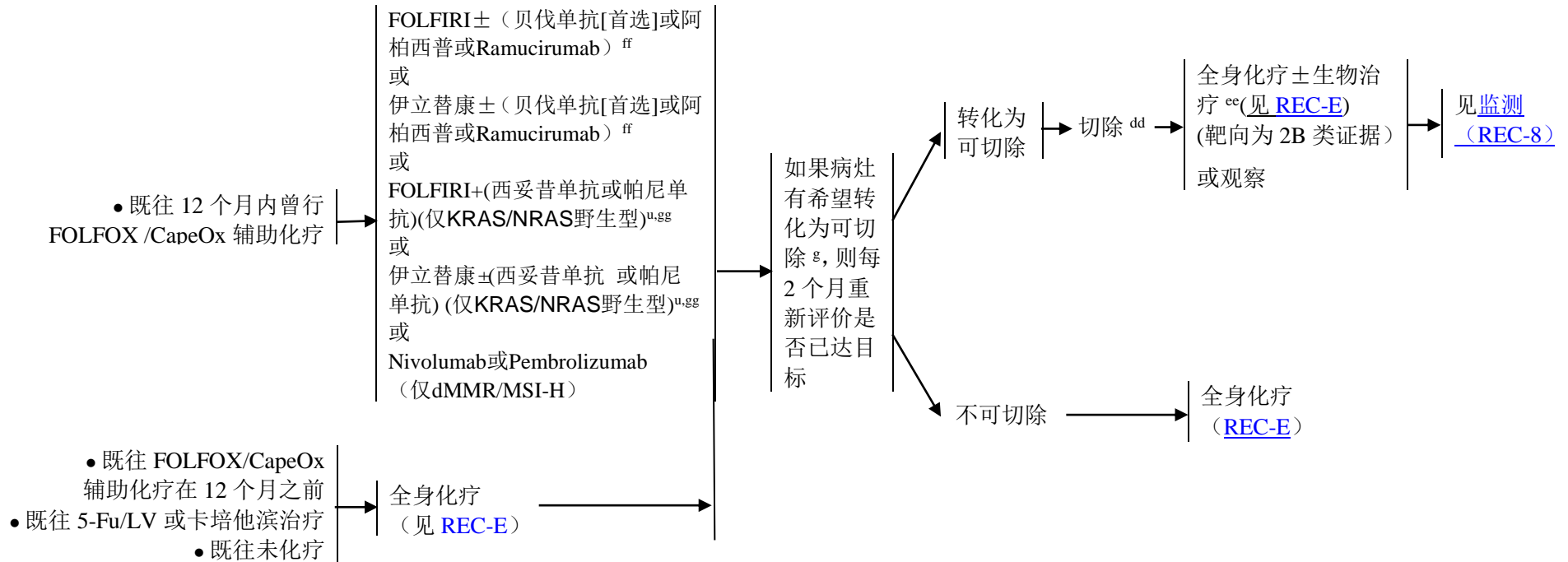
<sup>ee</sup> 此种情况下支持某一个特定方案的证据均有限。

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

异时性转移  
不可切除

主要治疗



g 见外科治疗的原则 (REC-B)。

o 影像学检查 (胸腹盆增强 CT) 应在辅助治疗前进行以评估初始治疗或手术的疗效。

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

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

ff 基于毒性反应和费用的考虑, 推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。

ee 此种情况下支持某一个特定方案的证据均有限。

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

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。

## 病理评估的原则 (6-1)

## 内镜下切除的恶性息肉:

- 恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层 (pT1), pTis 不属于恶性息肉。
- 良好的组织学特征包括: 1 或 2 级分化, 无血管、淋巴管浸润, 切缘阴性。目前尚无对切缘阳性的统一定义。阳性切缘定义为: (1) 肿瘤距切缘小于 1mm; (2) 肿瘤距切缘小于 2mm; (3) 电刀切缘可见癌细胞<sup>1-4</sup>。
- 不良的组织学特征包括: 3 或 4 级分化, 或血管、淋巴管浸润, 或切缘“阳性”。切缘阳性的定义见上述。一些研究认为, 肿瘤芽孢代表不良的组织学特征伴有不良的肿瘤结局, 故对于恶性息肉行内镜下息肉切除术手术范围并不足。
- 结直肠恶性广基息肉能否通过内镜下切除获得成功治疗, 目前尚有争议。文献似乎认为与带蒂恶性息肉相比, 广基恶性息肉内镜下切除后, 不良预后事件 (如肿瘤残留, 肿瘤复发, 死亡, 血道转移, 但不包括淋巴结转移) 的发生率更高。然而, 认真分析数据会发现, 息肉的外形本身并不是预后不良的一个很有意义的参数, 那些细胞分化 1 或 2 级、切缘阴性、无脉管浸润的恶性广基息肉, 能够通过内镜下切除获得成功治疗<sup>3-7</sup>。

## 经肛切除:

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

## 直肠癌手术切除的适应证:

- 组织学证实的原发于直肠的恶性肿瘤。

见 [病理分期第 2 页 \(REC-A 6-2\)](#)

见 [淋巴结评估 \(REC-A 6-4\)](#)

见 [KRAS 和 BRAF 突变检测 \(REC-A 6-5\)](#)

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-1

## 病理评估的原则 (6-2)

## 病理分期:

## ●病理报告中应该包括:

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

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

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

- 存在治疗反应;
- 未发现确切的治疗反应;

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

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

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

见病理分期第 3 页 (REC-A 6-3)

见恶性息肉、适合切除的直肠癌和病理分期第 1 页 (REC-A 6-1)

见淋巴结评估 (REC-A 6-4)

见 KRAS/NRAS 和 BRAF 突变检测 (REC-A 6-5)

参考文献见 REC-A 6-6

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-2

## 病理评估的原则（6-3）

## 病理分期（续）

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

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

见[病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

见[淋巴结评估（REC-A 6-4）](#)

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

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-3

## 病理评估的原则（6-4）

## 淋巴结评估：

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

## 前哨淋巴结和通过免疫组化（IHC）检出的微转移：

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

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

见 [病理分期第 2 页（REC-A 6-2）](#)

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

[参考文献见 REC-A 6-6](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-4

## 病理评估的原则 (6-5)

**KRAS、NRAS，和 BRAF 突变检测**

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

**直肠系膜的评价 (TME)**

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

**MSI 或 MMR 检测**

- 对所有有结直肠癌病史的患者均推荐行 MMR\*或 MSI\*检测，以确定是否有 Lynch 综合征。见 [NCCN 遗传性/家族性结直肠癌高危评估指南](#)
- 在 MLH1 缺失的基因组中出现 BRAF V600E 突变可以除外 Lynch 综合征的诊断。
- II 期 MSI-H 病人可能有较好的预后，且无法从 5-FU 辅助化疗中获益<sup>58</sup>。
- MMR 或 MSI 检测应由 CLIA 批准的实验室进行。

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

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

见 [病理分期第 2 页 \(REC-A 6-2\)](#)

见 [淋巴结评估 \(REC-A 6-4\)](#)

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-5

## 病理评估的原则 (6-6)

## 参考文献

- 1 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109: 1801-1807.
- 2 Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
- 3 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
- 4 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
- 5 Morson BC, 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, Merijnema M, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictive local occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- 14 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surgery* 2002;89 327-334
- 15 Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539.
- 16 Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
- 17 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
- 18 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
- 19 Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857.
- 20 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084.
- 21 Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
- 22 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
- 23 Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:503-507.
- 24 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
- 25 Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*
- 26 Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph node for pN0. *Cancer* 2001; 92(2):452.
- 27 Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
- 28 Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanda MT, Givel J-C. For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- 29 Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
- 30 Procard M, Panis Y, 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* 1999; 86:2668-2673
- 43 Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232-4241.
- 44 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304.
- 45 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Research* 2002; 8: 759-767.
- 46 Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-49.
- 47 Greenon JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
- 48 Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
- 49 Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 1626-1634.
- 50 Douillard JY1, Oliner KS, Siena S, Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34
- 51 Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- 52 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705-5712.
- 53 Bokmeyer C, Kohne C, Rougier C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(suppl;abstr 3506).
- 54 Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Research* 2008;14:4830-4835.
- 55 Parfitt JR and Driman KR. Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 60:849-855, 2007.
- 56 Jass 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.
- 57 Nagtegaal ID, Vandevelde CJA, Derworp EV, et al. Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20: 1729-1734.
- 58 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-A  
6-6

## 辅助治疗原则 (2-1)

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

术后辅助化疗:● mFOLFOX6<sup>1-3</sup>

奥沙利铂 85mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时以上 d1, LV\* 400mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 2 小时以上 d1, 5-Fu 400mg/m<sup>2</sup> 静脉推注 d1, 5-Fu 1200mg/m<sup>2</sup>/d 持续静脉灌注 2 天 (46-48 小时内总量 2400mg/m<sup>2</sup>) †, 每 2 周重复。围手术期总疗程 6 个月

● 简化的双周 5-FU 输注/LV 方案 (sLV5FU2)<sup>4</sup>

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

● 卡培他滨<sup>5</sup>

卡培他滨# 1000-1250mg/m<sup>2</sup> 每天 2 次 d1-14, 每 3 周重复, 围手术期总疗程共 6 个月。

● CapeOx<sup>6,7</sup>

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天。\*卡培他滨#1000 mg/m<sup>2</sup>, 每日 2 次, 持续 14 天; 每 3 周重复, 共 24 周

● 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 静注 2 小时/每周 × 6 周 + 醛氢叶酸 500mg/m<sup>2</sup> 静注/每周 × 6 周。每 8 周重复一次直至达到 6 个月<sup>8</sup>。同期放化疗给药方案:● 放疗+5-Fu 持续输注<sup>9</sup>: 每天 225mg/m<sup>2</sup>, 放疗期间每天 24 小时每周 5 天或 7 天维持● 放疗+卡培他滨<sup>11,12</sup>: 放疗 5 周, 期间卡培他滨 825mg/m<sup>2</sup>, 每天 2 次, 每周 5 天。● 放疗+5-Fu/LV<sup>10†</sup>: 放疗第 1、5 周给予 5-Fu 400mg/m<sup>2</sup>/d + LV 20mg/m<sup>2</sup>/d 静脉推注, d1-4 共 4 天。

[参考文献见 REC-C 2-2](#)

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

Cercek A, Park V, Yaeger RD, et al. Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m<sup>2</sup>/min. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

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

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

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

# 此方案的大部分安全性和有效性的数据来自欧洲, 欧洲的标准用法为卡培他滨起始剂量为 1000mg/m<sup>2</sup>, 每天 2 次, 共 14 天, 每 21 天重复。有证据显示北美的患者使用卡培他滨 (和其他氟尿嘧啶类药物) 后毒副反应较欧洲患者更强, 使用时需减量。

注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C  
2-1

## 辅助治疗的原则 (2-2)

## 参考文献

1. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51
2. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002 Aug 12;87(4):393-9
3. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000 Nov;11(11):1477-83
4. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
5. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-2704.
6. Schmoll HJ, Taberero J, Cartwright T, 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.
7. Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471.
8. Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrare L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-1426.
9. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
10. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol*. 2002;20:1744-1750
11. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934.
12. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588.

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-C  
2-2

## 放射治疗的原则

- 放射野应包括肿瘤或者瘤床及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结、髂内淋巴结。T4 肿瘤侵犯前方结构时需照射髂外淋巴结。
- 应用多野照射技术（一般 3-4 个照射野）。应采取改变体位或其他方法尽量减少照射野内的小肠。
- 腹会阴联合切除术后患者照射野应包括会阴切口。
- 调强放疗（IMRT）仅限于临床试验或特定的临床情形如：之前接受过放疗后复发或有特殊解剖情况的患者。
- 放疗剂量：
  - 盆腔剂量 45-50Gy/25-28 次。
  - 对于可切除肿瘤，照射 45Gy 之后应考虑瘤床和两端 2cm 范围予追加剂量。术前放疗追加剂量为 5.4Gy/3 次，术后放疗为 5.4-9Gy/3-5 次。
  - 小肠受量应限制在 45Gy 以内。
- 直肠超声或盆腔 MRI 分期为 T3 的直肠癌患者可考虑短期放射治疗（25Gy 分 5 次），放疗结束后 1-2 周内手术<sup>1</sup>。
- 术中放疗（IORT），如果可行，可以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氟尿嘧啶为基础的化疗。
- 对化疗耐药或难治性的肝脏转移又无明显肝外转移的部分患者可采用经肝动脉导向的栓塞治疗和钇 90 微球选择性内照射。
- 肝或肺转移瘤数目局限为几个时，对转移瘤进行放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考 3D 适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗（SBRT）。
- 副反应处理：
  - 女性患者应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。
  - 男性患者应该被告知不孕不育的风险，并提供相关精子库的信息。
  - 女性患者应该被告知不孕不育的风险，并在治疗前提供相关卵母细胞、卵细胞、卵巢组织库的信息。

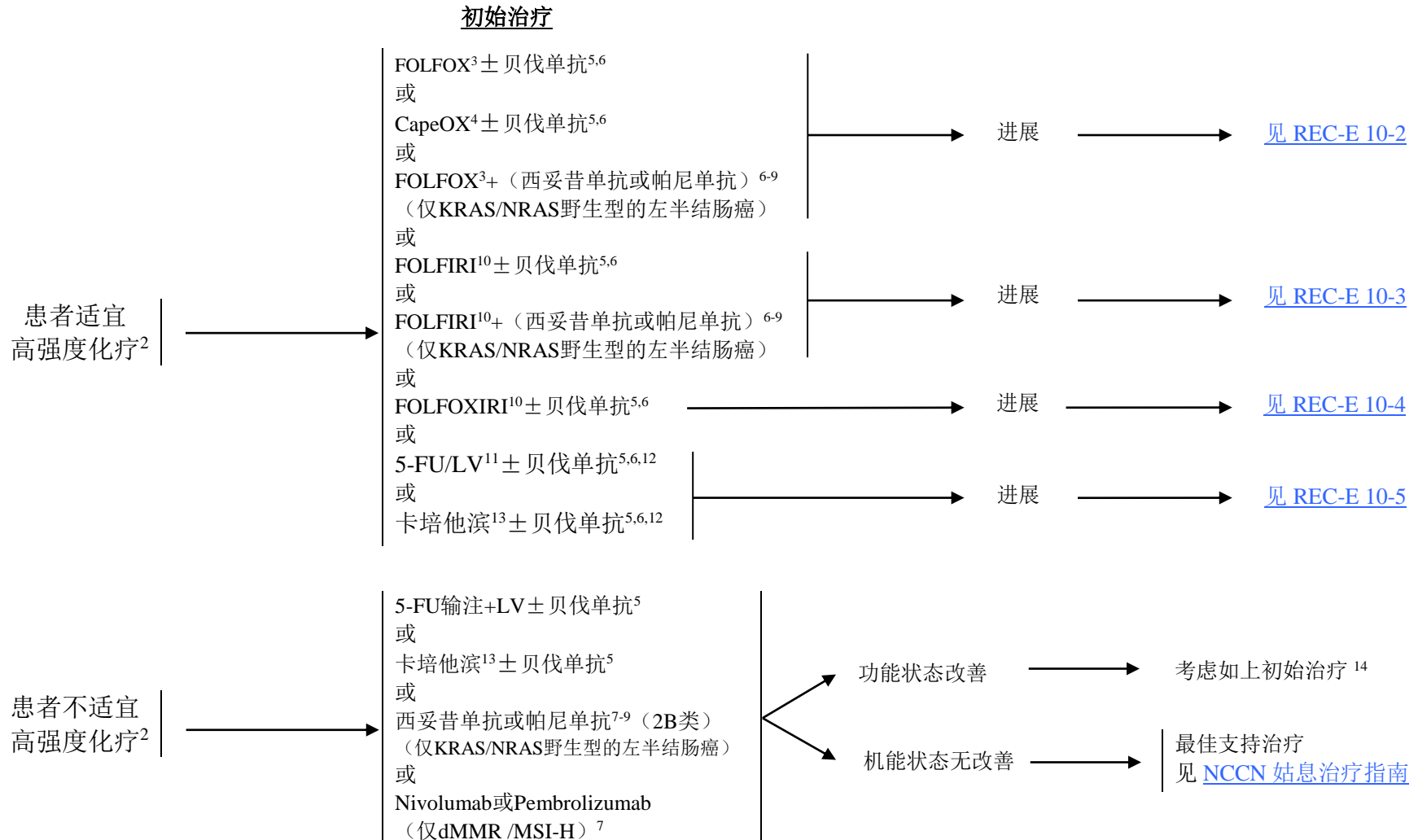
<sup>1</sup>Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol 2012;30:3827-3833.

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——晚期或转移性疾病的化疗<sup>1</sup>: (10-1)



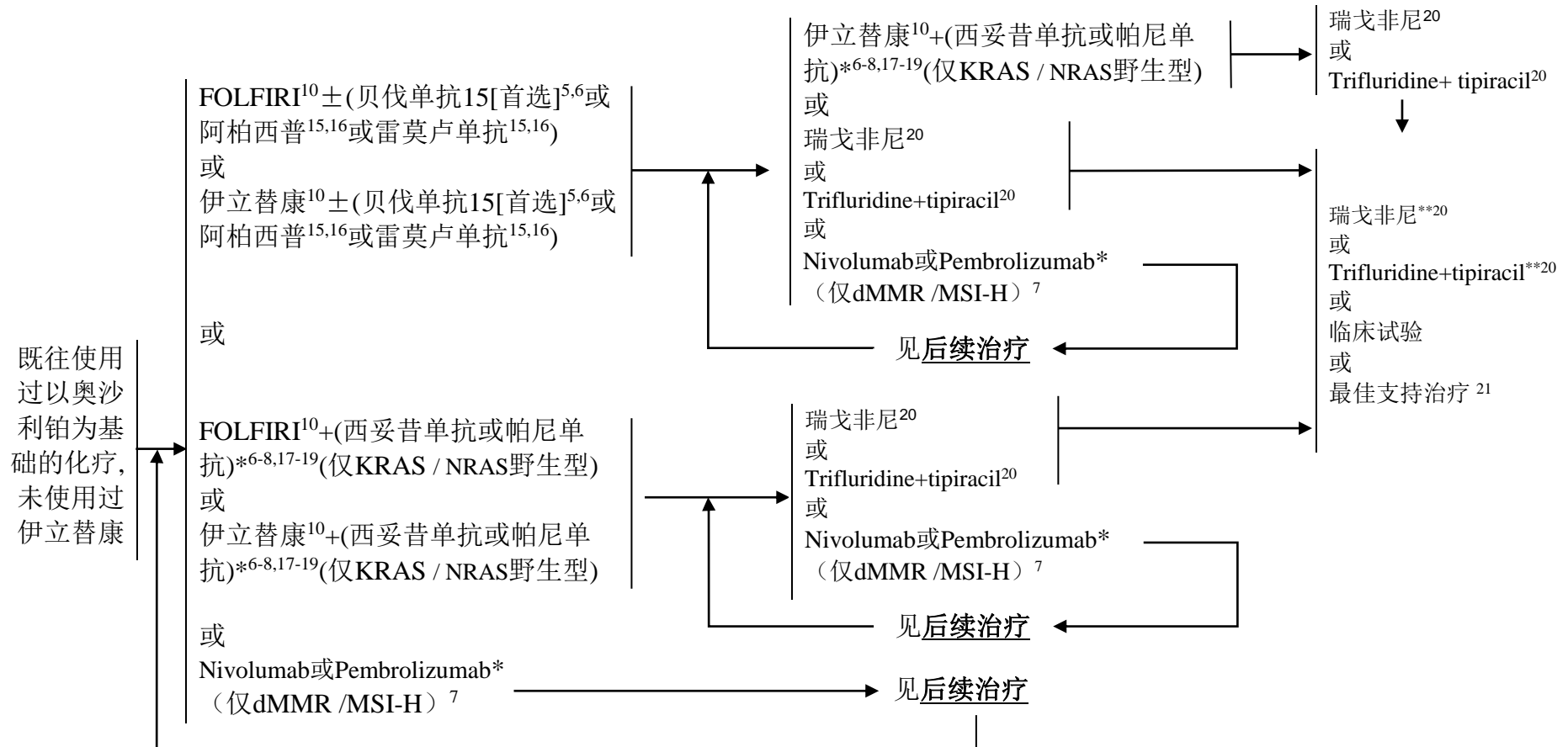
[脚注见REC-E 10-6](#)

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-E  
10-1**

治疗延续——晚期或转移性疾病的化疗<sup>1</sup>: (10-2)

后续治疗



\*如两个均未使用过  
 \*\*如未使用过

[脚注见REC-E 10-6](#)

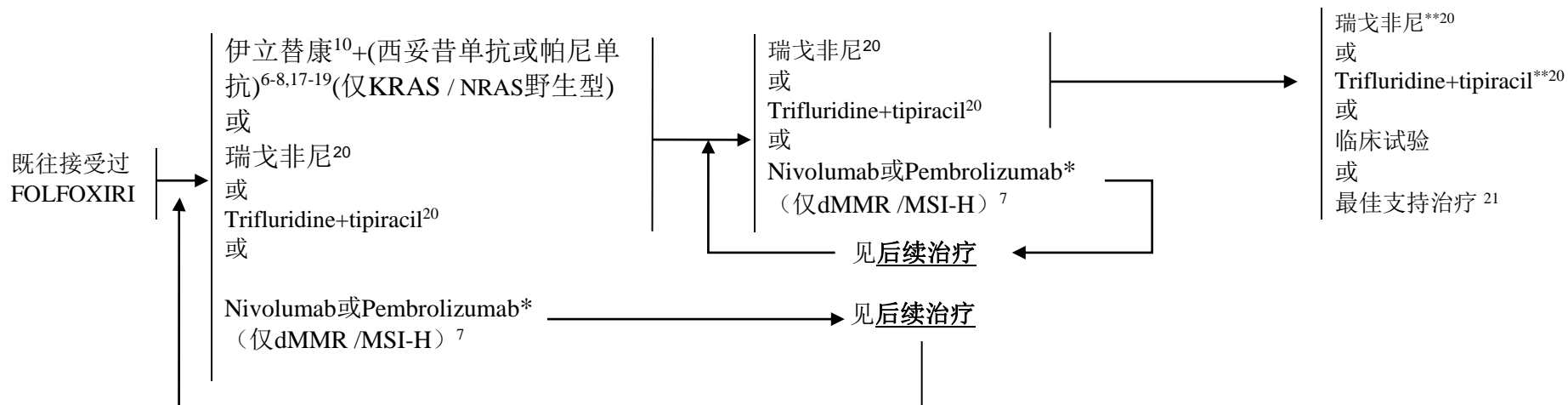
注: 除非特别指出, NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。  
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励患者参加临床试验研究。

REC-E  
 10-2



治疗延续——晚期或转移性疾病的化疗<sup>1</sup>: (10-4)

后续治疗



\*如两个均未使用过  
 \*\*如未使用过

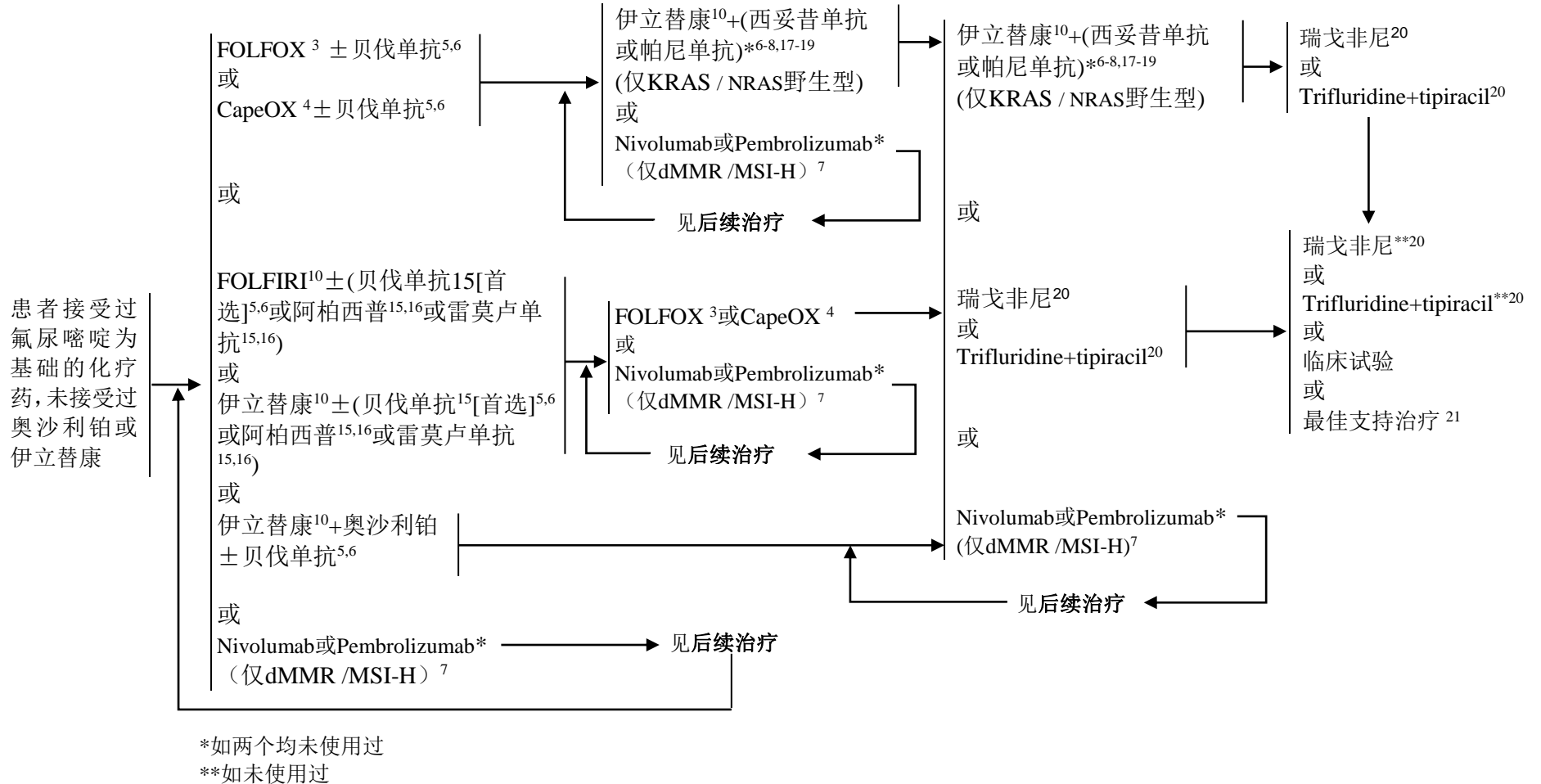
[脚注见REC-E 10-6](#)

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-E  
 10-4

治疗延续——晚期或转移性疾病的化疗 1: (10-5)

后续治疗



脚注见REC-E 10-6

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-E  
 10-5

## 晚期或转移性疾病的化疗（10-6）

- 1 化疗的参考文献见[化疗方案及参考文献（REC-E 10-7）](#)。
- 2 治疗中推荐使用胸/腹部/盆腔增强CT或胸部CT联合腹部盆腔增强MRI来监测疾病是否进展,而不应该使用PET-CT。
- 3 若FOLFOX或CapeOX治疗3-4个月或如果出现严重的神经毒性（ $\geq 2$ 度）时,应积极考虑停用奥沙利铂,并以其他药物（氟嘧啶类+贝伐单抗）维持,直至肿瘤进展。若之前停药是因神经毒性而非疾病进展,则肿瘤进展后可以重新启用奥沙利铂。Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006;24:394-400. 目前仍没有证据来支持常规使用Ca/Mg 注射来预防奥沙利铂相关神经毒性。
- 4 该方案的大部分安全性和有效性数据都来自欧洲,其标准方案为卡培他滨的起始剂量 $1,000 \text{ mg/m}^2$ ,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。
- 5 65岁及以上的患者使用贝伐单抗治疗后中风和动脉血管事件的危险性增加。使用贝伐单抗可能会妨碍伤口愈合。
- 6 不推荐细胞毒药物、抗EGFRs靶向药物和抗VEGFs靶向药物三者的联合应用。Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 672-80. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (6): 563-572..
- 7 见[病理评估的原则（COL-A 5-4）](#)
- 8 越来越多的证据表明BRAF V600E突变使得帕尼单抗或西妥昔单抗几乎不可能有效,无论单药或者联合细胞毒药物使用。
- 9 大多数的数据表明西妥昔单抗和帕尼单抗作为初始治疗方案时对右半结肠癌无效。
- 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 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。
- 13 肌酐清除率下降的患者需要调整卡培他滨的剂量。
- 14 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。
- 15 基于毒性反应和/或费用的考虑,推荐使用贝伐珠单抗作为抗血管生成抑制剂。
- 16 目前无数据表明FOLFIRI-阿柏西普或FOLFIRI-雷莫芦单抗对FOLFIRI-贝伐珠单抗治疗后进展患者有效,亦无数据证实无效。阿柏西普和雷莫芦单抗联合FOLFIRI时,对未使用过FOLFIRI的患者有效。
- 17 推荐西妥昔单抗或帕尼单抗与伊立替康为基础的化疗联合使用,或单药用于无法耐受伊立替康的患者。
- 18 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。
- 19 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。
- 20 对于那些应用过所有有效治疗仍疾病进展的患者,可考虑用Regorafenib或trifluridin+tipiracil
- 21 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。

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  
10-6

## 晚期或转移性疾病的化疗-化疗方案（10-7）

**mFOLFOX6<sup>1,2,3†</sup>**

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

**mFOLFOX7<sup>4</sup>**

奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1天\*  
LV\*\* 400 mg/m<sup>2</sup>静脉输注，第1天\*\*  
5-FU 1200 mg/m<sup>2</sup>/d×2天持续静脉输注（总量2400 mg/m<sup>2</sup>，输注46~48小时）†  
每2周重复

**FOLFOX+贝伐单抗<sup>5</sup>**

贝伐单抗5mg/kg IV,第一天  
每2周重复

**FOLFOX+帕尼单抗<sup>6</sup>(仅KRAS/NRAS野生型)**

帕尼单抗6mg/kg IV 大于60分钟，第一天  
每2周重复

**FOLFOX+西妥昔单抗<sup>7</sup>**

西妥昔单抗组400mg/m<sup>2</sup> IV,第一次注射大于2小时，然后250mg/m<sup>2</sup> IV 注射超过60分钟每周  
或者西妥昔单抗500mg/m<sup>2</sup> IV 超过2小时，第一天，每2周一次  
每2周重复

**CapeOX<sup>8</sup>**

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

**CapeOX<sup>1+</sup>+贝伐单抗<sup>8¶</sup>**

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

参考文献见 [REC-E 10-10](#)

\*奥沙利铂可>2小时给药，或可以1 mg/m<sup>2</sup>/min速度输注。醛氢叶酸应与奥沙利铂同时输注。Cercek A, Park V, Yaeger RD, et al. Oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m<sup>2</sup>/min. J Oncol Pract 2016; 12:e548-553.

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

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

\*该方案的大部分安全性和有效性数据都来自于欧洲，标准方案为：卡培他滨的起始剂量1000 mg/m<sup>2</sup>，每日2次，连续14天，每21天重复。有证据显示北美患者采用卡培他滨治疗的毒性较大（其他氟嘧啶类药物亦是如此），因而可能需降低卡培他滨的剂量。

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

注：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

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

REC-E  
10-7

## 晚期或转移性疾病的化疗-化疗方案（10-8）

**FOLFIRI<sup>9,10</sup>**

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

**FOLFIRI<sup>8</sup>+贝伐单抗<sup>11,†</sup>**

贝伐单抗 5 mg/kg 静注，第一天  
 每 2 周重复

**FOLFIRI + 西妥昔单抗（仅 KRAS/NRAS 野生型）**

西妥昔单抗 400 mg/m<sup>2</sup> 第一次静注超过 2 小时，然后 250 mg/m<sup>2</sup> 静注超过 60 分钟，每周重复<sup>11</sup>  
 或西妥昔单抗 500 mg/m<sup>2</sup> 静注超过 2 小时，第一天，每 2 周一次<sup>12</sup>

**FOLFIRI + 帕尼单抗<sup>14</sup>（仅 KRAS/NRAS 野生型）**

帕尼单抗 6 mg/kg IV 大于 60 分钟，第一天  
 每 2 周重复

**FOLFIRI + 阿柏西普<sup>15</sup>**

阿柏西普 4 mg/kg IV  
 每 2 周重复

**FOLFIRI+雷莫芦单抗<sup>16</sup>**

雷莫芦单抗 8 mg/kg 大于 60 分钟，第一天  
 每 2 周重复

**FOLFOXIRI<sup>17</sup>**

伊立替康 165 mg/m<sup>2</sup> IV，第一天，奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> IV，第一天，\*  
 LV 400\*\* mg/m<sup>2</sup> 第一天，5-FU 1600 mg/m<sup>2</sup>/d × 2 天（总量 3200 mg/m<sup>2</sup> 大于 48 小时）†从第一天起持续输注  
 每两周重复

此处所列 5-FU 剂量来自于欧洲的研究。有证据表明北美的患者对 5-FU 的耐受性较差。强烈推荐北美患者采用与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案相同的 5-FU 剂量。

**FOLFOXIRI+贝伐单抗<sup>18</sup>**

贝伐单抗 5 mg/kg IV，第一天  
 每 2 周重复

**IROX<sup>19</sup>**

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> IV\*  
 然后伊立替康 200 mg/m<sup>2</sup> 大于 30-90 分钟，每 3 周一次

[参考文献见 REC-E 10-10](#)

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

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

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

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

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

REC-E  
10-8

## 晚期或转移性疾病的化疗-化疗方案（10-9）

## 静脉推注或输注5-FU/LV

Roswell-Park方案<sup>20</sup>

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

简化的双周5-FU输注/LV方案（sLV5FU2）<sup>9</sup>

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

## 每周方案

LV 20 mg/m<sup>2</sup>静脉输注2小时，5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>在LV输注开始1小时后静脉推注  
每周重复<sup>21</sup>  
LV 500 mg/m<sup>2</sup>，5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>24小时输注，每周重复<sup>21</sup>

卡培他滨<sup>8</sup>

卡培他滨850-1250 mg/m<sup>2</sup> 口服，每天2次，第1-14天  
每3周重复

卡培他滨+贝伐单抗<sup>22</sup>，<sup>¶</sup>  
贝伐单抗 7.5mg/kg IV，第一天  
每3周重复

## 伊立替康

伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1、8天，每3周重复<sup>23,24</sup>  
或伊立替康180 mg/m<sup>2</sup> IV 大于30-90分钟，第一天，每2周重复  
或伊立替康300~350 mg/m<sup>2</sup>静脉输注30~90分钟，第1天，每3周重复

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

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

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

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

## 伊立替康+西妥昔单抗(仅KRAS/NRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup> 输注，然后每周250 mg/m<sup>2</sup><sup>25</sup>  
或西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>13</sup>

## 西妥昔单抗(仅KRAS/NRAS野生型)

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m<sup>2</sup> 输注，然后250 mg/m<sup>2</sup>，每周1次<sup>25</sup>  
或西妥昔单抗500 mg/m<sup>2</sup>，每2周重复<sup>13</sup>

帕尼单抗(仅KRAS/NRAS野生型)<sup>26</sup>

帕尼单抗 6mg/kg静脉输注60分钟，每2周重复

瑞戈非尼<sup>27</sup>

瑞戈非尼 160mg，口服，每日一次，第1-21天，每28天重复

## Trifluridine+tipiracil

trifluridine+tipiracil 35 mg/m<sup>2</sup>（增至最大剂量80 mg 每剂（基于trifluridine含量）po bid，d1-5和d8-12。每28天重复一次<sup>28</sup>。  
（三氟胸苷-Tipi嘧啶，即TAS-102）

Pembrolizumab<sup>29</sup>

Pembrolizumab 2 mg/kg,每3周

Nivolumab<sup>30</sup>

Nivolumab 3 mg/kg, 每2周  
或Nivolumab 240 mg IV, 每2周

[文献见 REC-E 10-10](#)

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  
10-9

## 晚期或转移性疾病的化疗-参考文献 (10-10)

- 1 deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2000;11:1477-1483
- 2 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>
- 3 Maindault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000 Nov;11(11):1477-83
- 4 Toumigand 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.
- 5 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.
- 6 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
- 7 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). ASCO Meeting abstracts 2014;32:1BA3.
- 8 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>
- 9 Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7
- 10 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>
- 11 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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>
- 15 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Afibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated with an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506.
- 16 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
- 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 Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: update of overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315.
- 19 Haler DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4544-4550.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085.
- 23 Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.
- 24 Fuchs CS, Moor MR, Harker G, et al. phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- 25 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- 26 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664
- 27 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312.
- 28 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECOURSE). *N Engl J Med* 2015: 372:1909-19.
- 29 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-2520.
- 30 Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab (+/-) ipilimumab in treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2016;34:3501.

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  
10-10

## 随诊的原则 -- 结肠癌长期随访保健计划

## 结直肠癌监测：

- 参见 [REC-8](#)
- 长期随访应该仔细安排并有较好的药物治疗和监督，包括肿瘤筛查，常规健康检查，预防性保健。
- 常规的 CEA 检测和定期的 CT 扫描对于生存超过 5 年的患者并不常规推荐。

疾病及治疗的远期后遗症处理<sup>1-5</sup>：参照 [NCCN 生存保健指南](#)

- 慢性腹泻或失禁
  - 考虑止泻药、硬化大便药、调节饮食、盆底康复及成人尿布。
- 奥沙利铂引起的神经损伤：
  - 度洛西汀仅用于神经痛，对于麻木、刺痛、和冷觉敏感等无作用
- 疲惫：
  - 鼓励体力锻炼，增强体质。
- 盆腔手术和/或放疗后泌尿生殖功能障碍<sup>6,7</sup>
  - 筛查性功能障碍，勃起障碍，性交困难和阴道干涩
  - 筛查排尿困难，尿频，尿急
  - 如果症状持续考虑转诊为泌尿专家或妇科医生
- 盆腔放疗后潜在的盆骨骨折/骨密度减低
  - 监测骨密度

## 长期生存的保健计划：

肿瘤专科医生及初级保健医生在患者的监测随访中应具有明确的义务以及与患者沟通的义务<sup>8</sup>

- 生存保健计划应包括如下内容：
  - 病历详细记录患者所有的治疗，包括手术、放疗、化疗。
  - 详细记录患者治疗相关急性毒性可能预计的缓解时间，治疗的远期疗效和可能出现的治疗相关远期后遗症。

- 监测方案的建议。
- 记录需要转诊的时机和社区医生、肿瘤科医生各自的职责。
- 健康行为推荐

## 癌症筛查建议：

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

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

生活方式和健康咨询<sup>9</sup>。参照 [NCCN 生存保健指南](#)

- 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）。
- 制定健康的饮食计划，强调饮食的植物源性来源。根据大便困难的严重程度来调整饮食。
- 考虑低剂量的阿司匹林。
- 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。

参照 [NCCN 生存保健指南](#)

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-F 2-1



### 随诊的原则 -- 结肠癌长期随访保健计划

#### 参考文献

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 2-2

**表 1. T、N、M 的定义**

**原发肿瘤 (T)**

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

**区域淋巴结 (N)**

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

**远处转移 (M)**

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

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

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

<sup>c</sup> 肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT4b。但是，若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为 pT3。V 和 L 亚分期用于表明是否存在血管和淋巴管浸润，而 PN 则用以表示神经浸润 (可以是部位特异性)。该分期系统的使用得到了位于美国伊利诺斯州芝加哥的美国癌症联合会 (AJCC) 的授权许可，其原始信息和主要内容来源于由 Springer Science and Business Media LLC (SBM) 出版社出版的《AJCC 癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual)(2010 年第七版)。欲了解更多信息请登陆其网站 [www.springer.com](http://www.springer.com)。对该材料任何的引用和转述均须将其原始出处归于 AJCC 名下。如果未从代表 AJCC 立场的 SpringerSBM 出版社处获得正式的书面授权许可，本指南中采用的该分期系统不得用于其他用途或继续传播。

**表 2. 解剖分期/预后组别**

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

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。

注：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

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

ST-1

### 讨论

#### NCCN 证据和共识的分类:

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

注：如非标明，所有共识级别均为2A类。

### 目录

概述 .....	MS-2
文献搜索条件及指南更新方法 .....	MS-2
风险评估 .....	MS-2
TNM 分期 .....	MS-4
病理 .....	MS-4
维生素 D 在结直肠癌中的作用 .....	MS-6
非转移性疾病的临床表现和治疗 .....	MS-6
息肉样癌的处理 .....	MS-6
局限性直肠癌的处理 .....	MS-7
临床评估/分期 .....	MS-7
手术方式 .....	MS-8
可切除的非转移性疾病的新辅助/辅助治疗 .....	MS-10
T1-T2 直肠癌的治疗建议 .....	MS-17
T3-T4/淋巴结阳性/局部不可切除或医疗上无法手术直肠癌的治疗建议 .....	MS-17
转移性直肠癌的处理原则 .....	MS-18
结直肠癌转移瘤的外科治疗 .....	MS-18

转移瘤的局部治疗 .....	MS-19
肝动脉灌注(HAI) .....	MS-19
动脉导向的栓塞治疗 .....	MS-19
肝脏或肺导向的放疗 .....	MS-19
肿瘤消融术 .....	MS-20
肿瘤腹膜播散 .....	MS-21
判定可切除性 .....	MS-21
可切除性的转化 .....	MS-22
可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗 .....	MS-23
贝伐单抗的围手术期治疗 .....	MS-24
西妥昔单抗或帕尼单抗的围手术期治疗 .....	MS-24
晚期或转移性直肠癌的全身治疗 .....	MS-25
西妥昔单抗和帕尼单抗的疗效预测标志物 .....	MS-25
Pembrolizumab 和 Nivolumab 的疗效预测标志物: MSI 状态 .....	MS-28
同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议 .....	MS-29
同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议 .....	MS-29
异时性转移性直肠癌的治疗建议 .....	MS-30
晚期结直肠癌临床试验的研究终点 .....	MS-30
治疗后的监测 .....	MS-31
局限性疾病的监测 .....	MS-31
转移性疾病的监测 .....	MS-32
CEA 水平升高的处理 .....	MS-32
局部复发性疾病的治疗 .....	MS-33
生存保健计划 .....	MS-33
结直肠癌长期生存者的健康生活方式 .....	MS-34
结直肠癌生存者的二级化学预防 .....	MS-35
小结 .....	MS-35
参考文献 .....	MS-36

## 概述

在美国，结直肠癌发病率占有所有癌症的第四位，而死亡率为第二位。2016 年估计全美将大约有 39220 例直肠癌的新发病例（其中男性 23110 例；女性 16110 例），同年估计将有 49190 例患者死于结肠癌和直肠癌<sup>1</sup>。尽管如此，结直肠癌的发病率还是从 1976 年的 60.5/10 万人群降到 2005 年的 46.4/10 万人群<sup>2</sup>；事实上，在 2003 年至 2012 年间，结直肠癌的发病率以每年 3% 左右的比率下降<sup>1</sup>。2011 年 CDC 报道的结直肠癌发病率为 40.4/10 万人<sup>3</sup>。而且，在 1990 至 2007 年间，结直肠癌的死亡率也降低了将近 35%<sup>4</sup>，到 2011 年死亡率较峰值下降约 50%<sup>1</sup>。这些数据的改善原因可能是通过筛查的普及提高了早诊率以及治疗手段的进步。

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

本文稿总结了关于直肠癌处理的 NCCN 肿瘤学临床实践指南。本指南以患者到初诊医师或胃肠病专家处就医时的临床表现开篇，然后依次阐述了诊断、病理分期、新辅助治疗、外科治疗、辅助治疗、转移复发的处理、病情随访以及生存保健。本指南在部分内容特别是转移癌的治理方面与结肠癌 NCCN 指南有相仿之处。如非表明，指南中所有的推荐均为 2A 类。专家组一致同意，应该优先考虑将患者纳入到超出标准治疗或公认治疗的临床试验中来治疗，这一点尤其适用于那些正在接受多学科综合治疗的晚期以及局部进展期结直肠癌患者。

## 文献搜索条件及指南更新方法

在此版直肠癌 NCCN 指南更新前，使用 pubmed 数据库进行文献搜索，获得了在 2015 年 6 月 12 日至 2016 年 6 月 12 日间发表的结直肠癌领域的

关键文献，搜索关键词包括：（结肠癌）或（结直肠癌）或（直肠癌）。选择 Pubmed 数据库是因为它依旧是最广泛使用的医学类文献数据库，而且只收录同行评阅的生物医学文献<sup>6</sup>。

搜索结果进一步选择人类研究以及英文文献。结果被分为以下几类：III 期临床试验；IV 期临床试验；实践指南；随机对照试验；荟萃分析；系统回顾；验证性研究。

Pubmed 搜索有 375 个结果，随后检验了它们的潜在相关性。由 Pubmed 数据库中搜寻到的以及其他来源的关键文章与这些指南是一定有相关性的，这些在本版指南中的讨论部分中有介绍（例如在杂志出版前发表的电子文章，会议摘要等）。一些缺乏高级别证据的推荐方案是小组综合较低级别证据文章的基础上以及结合专家意见得出的。

在 NCCN 的网站（www.NCCN.org）可以获得完整详尽的 NCCN 指南最新进展。

## 风险评估

在美国，大约 20% 的结肠癌伴有家族聚集性，新诊断的腺瘤或者浸润性癌患者<sup>7-11</sup>，其一级亲属患结直肠癌的风险增加。结直肠癌的遗传易感性包括一些研究较清楚的遗传性综合征，例如 Lynch 综合征（又称之为遗传性非息肉病性结直肠癌，HNPCC）<sup>12,13</sup> 和家族性息肉病（FAP）<sup>14</sup>。因此，所有结肠癌患者均应根据“NCCN 结直肠癌筛查临床指南”中的规约进行家族史的询问（欲了解这方面指南的最新进展，请访问 NCCN 网站 www.NCCN.org）。一个最新的随机对照试验结果表明，多数无个人结直肠癌史的、有一个一级亲属在 50 岁前诊断结直肠癌或有两个一级亲属在任何年龄诊断为结直肠癌的人，应每隔 6 年行一次肠镜筛查<sup>15</sup>。

## Lynch 综合征

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

许多 NCCN 成员机构及其他综合癌症中心现在对所有的新诊断大肠癌和子宫内膜癌患者，无论其家族史如何，都进行免疫组化检测，有时采用 MSI 分析，以决定哪些患者需要进行 Lynch 综合征相关的基因检测。<sup>19-22</sup> 以“普遍的或反射性检测”为参照，这种方法的费效比已经在结直肠癌中得到肯定，目前已经被国家疾控中心 (CDC) 的 EGAPP (预防和实践中基因检测方法的评估) 工作组采纳<sup>23-25</sup>。美国结直肠癌多学会工作组 (MSTF) 以及美国胃肠病学组也推荐对所有新诊断结直肠癌的患者肿瘤组织进行全基因检测。<sup>26-27</sup> 克利夫兰诊所最近报道了他们在实施这种筛选方案时的经验。<sup>28</sup>

NCCN 结肠/直肠癌小组赞同对那些具有结直肠癌个人及家族史的所有患者进行普遍性的 MMR/MSI 检测，以便甄别出那些可能的 Lynch 综合征患者。该检测对于 IV 期疾病的治疗选择也是有明显帮助的 (见下述

Pembrolizumab 和 Nivolumab 的疗效预测物：MSI 状态)。而且，MMR/MSI 状态也许是直肠癌的预后标志物，I/II 期 dMMR 直肠癌的 5 年癌症特异生存期报道的是 100%<sup>29</sup>。仍需要更多的基础工作来处理不同情况下的筛查结果。更多的详尽信息请参看 [NCCN 结直肠癌筛查临床指南\(可从网站获得 www.NCCN.org\)](http://www.NCCN.org)。

## 结肠和直肠癌的分子分型

结直肠癌是一个异质性疾病。最近一个国际联盟报道了结直肠癌分子分型，分为四个亚型：CMS1 (MSI 免疫型)，高突变、微卫星不稳定 (见上“MSI”)、伴有强免疫活化；CMS2 (经典型)，上皮样、染色体不稳定，伴有显著的 WNT 和 WYC 信号通路活化；CMS3 (代谢型)，上皮样、伴有显著的代谢失调；和 CMS4 (间质型)，显著的转化生长因子β 活化、间质浸润和血管生成<sup>30</sup>。然而，该分子分型尚未在临床实践中推荐使用。

## 结直肠癌其他风险因素

众所周知，炎症性肠病 (如溃疡型结肠炎，克罗恩病) 患者的结直肠癌风险升高。<sup>31-33</sup> 其他可能导致结直肠癌的危险因素包括吸烟，食用红肉和加工肉类，饮酒，糖尿病，低运动量，代谢综合征，以及肥胖/高体重指数 (BMI)。<sup>32,34-54</sup> 事实上，在 EPIC 队列中的 350000 个研究对象，坚持 5 个健康生活习惯 (健康体重、体力活动、不吸烟、限制饮酒、健康饮食) 的人与坚持 ≤1 个以上健康生活习惯的人相比，发生结直肠癌的风险比 (HR) 为 0.63 (95%CI, 0.54-0.74)。其他一些研究结果支持遵循健康生活方式能减少结直肠癌的患病风险<sup>55,56</sup>。

有一些数据显示使用奶制品可能降低结直肠癌的风险。<sup>57,58</sup> 但是，一个最近的系统回顾研究和 15 个队列研究的荟萃分析 (>900,000 研究对象，>5200 结直肠癌病例) 仅发现食用非发酵类奶制品与降低男性结肠癌发病风险有关。<sup>59</sup> 未发现其与男性直肠癌、女性结肠或直肠癌的风险有关，

也未发现食用固体奶酪及发酵类奶制品与任何一种癌症在任意一种性别中的发病风险有关。大型队列研究和荟萃分析表明其他饮食因素也可能会减少结直肠癌的发生，包括多吃鱼肉和豆类。<sup>60-62</sup> 而且，使用阿司匹林或非固醇类抗炎药也可能降低发生结直肠癌的风险。<sup>63-68</sup>

此外，一些数据显示吸烟，代谢综合征，肥胖以及和食用红肉/加工肉类与预后欠佳相关。<sup>37,69-72</sup> 相反，癌症确诊后鱼类的摄取可能与预后改善有关<sup>73</sup>。结直肠癌家族史提高了患病风险，但预后较好。<sup>74</sup> 而食用奶制品对结直肠癌患者预后的影响目前仍有争议。<sup>75,76</sup>

糖尿病与结直肠癌的关系很复杂。糖尿病以及胰岛素的应用可增加结直肠癌的发病风险，但使用二甲双胍治疗糖尿病可降低发病风险，至少在女性中可以。<sup>77-84</sup> 一项小型的随机对照研究发现一年的低剂量二甲双胍可能会减少既往切除结直肠腺瘤的非糖尿病患者后续腺瘤或息肉再发的风险<sup>85</sup>。此外，尽管结直肠癌合并糖尿病的患者预后较无糖尿病的患者差，<sup>86</sup> 但使用二甲双胍治疗的糖尿病患者似乎可有生存获益。<sup>87</sup> 然而，关于二甲双胍对结直肠癌发病率和死亡率的影响并无一致结论，某些研究并未观察到二甲双胍对此有作用<sup>88,89</sup>。

## TNM分期

NCCN 直肠癌指南与现行的 TNM 分期系统保持一致，采用了第 7 版的 AJCC 癌症分期手册（详见指南的表-1）<sup>90</sup>。TNM 分期显示直肠癌和结肠癌有非常相似的生存预后。因此，这两种癌症使用同样的分期系统。

第八版 AJCC 分期手册于 2016 年发布了，预计将在 2018 年 1 月起开始实施<sup>90</sup>。在该版分期中，T1 肿瘤侵犯粘膜下层；T2 肿瘤侵袭粘膜下层进入固有肌层；T3 肿瘤穿透固有肌层；T4a 肿瘤直接浸润穿透至脏层腹膜表面；T4b 肿瘤直接侵犯或者粘连至周围组织或者器官<sup>90</sup>。

区域淋巴结分类包括 N1a（1 个淋巴结转移）；N1b（2-3 个淋巴结转移），N2a（4-6 个淋巴结阳性）和 N2b（7 个或以上淋巴结阳性）。此外，

浆膜下、系膜、或者非腹膜覆盖的脂肪以及直肠周围组织中肿瘤结节种植（tumor deposit）而无区域淋巴结转移的情况（即肿瘤卫星结节）定义为 N1c。在每一个 T 分期里，生存都与 N 分期（N0,N1a,N1b,N2a,N2b）呈负相关<sup>90</sup>。

转移性疾病分为 M1a，指那些转移局限在单一部位/实体器官（包括原发瘤引流区域以外的淋巴结转移），以及 M1b，指多发部位或实体器官的转移，不包括腹膜转移癌。第八版 AJCC 癌症分期手册将伴或不伴远处转移的腹膜播散转移单独列为 M1c<sup>90</sup>。与不伴有腹膜转移的患者相比，伴有腹膜转移患者的 PFS 和 OS 均缩短<sup>91</sup>。

前缀“p”和“yp”分别用于表示病理分期和接受过新辅助治疗后的病理分期<sup>90</sup>。

## 病理

通过对外科手术切除标本的检测可以获得病理分期的信息。直肠癌病理检查报告应涵盖如下一些具体信息，包括：1) 肿瘤和标本的大体肉眼描述；2) 肿瘤细胞的分级；3) 肿瘤的肠壁浸润深度以及对周围组织的浸润程度（T）；4) 送检淋巴结的数目和 5) 转移的淋巴结数目（N）；6) 是否存在远隔器官、部位或非区域淋巴结的远处转移（M）；7) 近侧、远侧、环周（放射状）和系膜切缘的状况<sup>92-96</sup>；8) 新辅助治疗的疗效<sup>97,98</sup>；9) 淋巴血管浸润（LVI）<sup>99</sup>；10) 神经周围浸润（PNI）<sup>100-102</sup>，以及 11) 肿瘤结节的数目<sup>103-107</sup>。

## 切缘

第八版 AJCC 分期系统中要求外科医生在手术标本上标记肿瘤浸润最深的部位以便病理科医生可以直接评价手术切缘<sup>90</sup>。

环周切缘（CRM）是直肠癌的一个重要的病理学评价参数<sup>108</sup>。被腹膜（浆膜）完全包裹的结肠肠段，其放射状切缘也被称为腹膜切缘；而对腹膜外或者仅有部分腹膜包裹的结肠和直肠肠段来说，CRM 则尤为重要<sup>108</sup>。CRM 是肿瘤浸润最深处与直肠周围软组织切除边缘之间最近的放射状切

缘（也就是肿瘤朝向腹膜后或腹膜下的那一面），应该以毫米来测量之。CRM 的辨认有赖于通过对直肠及其系膜标本最外层环周表面的评价，往往需要对外表面进行墨水印迹标记以及对标本进行“切面包式”的切片检查<sup>109</sup>。在切缘 1mm 内存在肿瘤被专家组定义为切缘阳性<sup>94,96,110</sup>。

对切除的直肠标本进行 CRM 的准确评估是非常重要的，因为已有证据表明 CRM 不但是局部复发而且还是总生存的强有力的预测因子<sup>108,110-112</sup>，这同样适用于接受新辅助治疗的患者<sup>95,113</sup>，也是术后作治疗决策时的一个重要考量。而且，一项 17000 名直肠癌患者的回顾性研究表明，与接受术前治疗的患者相比较，CRM 是直接手术者术后局部复发更好的预测指标<sup>95</sup>。由于单纯淋巴结转移而导致的 CRM 阳性应该特别说明，因为已有一些研究数据表明这种淋巴结转移导致的阳性 CRM 所导致的术后局部复发要低于肿瘤直接浸润所导致的 CRM 阳性者。遵循全系膜切除术（TME）后标本病理评估的额外部分内容见手术方法。

## 淋巴结

AJCC 和 CAP（美国病理学家学院）推荐应检测 12 枚淋巴结以准确界定早期结直肠癌<sup>90,108,114</sup>。淋巴结送检数目根据患者年龄、性别、肿瘤分级和部位而有所不同<sup>115</sup>。关于准确界定早期直肠癌所需要检测的淋巴结最少数目，文献尚缺乏共识<sup>116</sup>。大多数的研究没有分开结肠和直肠来分析，而且，只是反映了以手术为初始治疗的病例的情况。有 2 项只限于直肠癌的研究指出至少送检 14 枚和 10 枚以上淋巴结才能准确判断 II 期直肠癌<sup>117,118</sup>。一项最新研究发现，SEER 数据库中，切除淋巴结数目较多的 I、II 期直肠癌患者的生存率更高<sup>119</sup>。而且，接受过新辅助治疗的直肠癌患者平均淋巴结检出数目明显少于直接手术患者（13:19,  $P < 0.05$ ; 7:10,  $P < 0.0001$ ）<sup>120-122</sup>。实际上，检出较少的淋巴结可能也是新辅助治疗后肿瘤良好反应以及预后较好的一项指标。<sup>123,124</sup>

已有研究报道了前哨淋巴结微转移病变检测的结果，这些研究通过 H&E 染色来发现微小的肿瘤病灶或者通过免疫组化（IHC）技术来检测某些特殊的肿瘤抗原<sup>125,126</sup>。尽管目前的研究已经有些让人鼓舞的结果，但仍未能就“什么是真正的转移”达成共识。一些研究认为通过 IHC 检出的单个肿瘤细胞以及“孤立的肿瘤细胞”（ITC），应被视为“微转移”<sup>126,127</sup>。而且，

有一项研究结果表明，直肠癌新辅助放疗后前哨淋巴结活检的敏感性仅为 40%<sup>128</sup>。在近来一项涉及 156 例结肠癌和 44 例直肠癌的研究中，通过这种“淋巴结超分期”仅仅改变了 1% 患者的最终分期<sup>129</sup>。另外一些研究注意到在淋巴结阴性患者身上检测到的微转移并不能预测结局<sup>130</sup>。而有一项最新的荟萃分析则发现，存在微转移的患者其疾病复发风险升高，而仅有 ITC 者未见升高<sup>131</sup>。

检测区域淋巴结中的 ITC 也可能有其潜在价值，一项研究入组了 312 位 pN0 患者，结果显示细胞角蛋白染色阳性与复发风险升高相关<sup>132</sup>，淋巴结阳性患者复发比例为 14%，阴性者为 4.7%（HR, 3.00; 95% CI, 1.23 to 7.32;  $P = .013$ ）。近期的一项系统回顾和荟萃分析也报道了相似的结论，对 pN0 期患者的区域淋巴结应用 IHC 或 RT-PCR 方法检测 ITC，阳性者预后较差<sup>133</sup>。

## 治疗反应

最近颁布的 CAP 指南要求病理报告应该包括对新辅助治疗疗效进行评估的内容<sup>114</sup>。应该将肿瘤对治疗的反应进行分级计分，分别为 0 分（完全反应，即未发现活的肿瘤细胞）到 3 分（反应不良，即少数或无肿瘤细胞消退，大量癌残留）<sup>97,98,114,134</sup>。

## 神经周围浸润

几项研究表明神经周围浸润（PNI）的存在意味着显著的不良预后<sup>100-102,135-137</sup>。例如，一项回顾性研究分析了在单一中心接受手术切除的连续的 269 例结直肠癌，发现无 PNI 者 5 年生存率是出现 PNI 者的 4 倍<sup>101</sup>。对 II 期直肠癌来说，多因素分析显示伴有 PNI 的患者预后明显差于无 PNI 者，5 年 DFS 分别为 29% 对 82%（ $p = 0.0005$ ）<sup>102</sup>。类似的结果也见于 III 期直肠癌中<sup>100</sup>。一个包含 58 个研究共 22900 例患者的荟萃分析表明，PNI 预示着较差的 5 年 OS（RR, 2.09; 95% CI, 1.68-2.61）与 5 年 DFS（RR, 2.35; 95% CI, 1.66-3.31）。<sup>136</sup> 故 PNI 是全身转移的高危因素之一。

## 肿瘤种植

淋巴结外肿瘤种植（ENTD），亦称卫星结节，是指沉积于远离原发肿瘤边缘的结肠或直肠周围脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，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。因为结肠外肿瘤种植意味着缩短的无病生存和总生存，因此，在外科病理检查报告上应详细记录这些结节的数目<sup>103-107,137</sup>。一项研究的多因素分析显示无肿瘤卫星结节的 pN0 患者，其 5 年生存率高达 91.5%，与之相比，存在肿瘤卫星结节的患者仅为 37.0% ( $p < 0.0001$ )<sup>107</sup>。另外一项回顾性研究也有类似的 5 年 OS 差异（80.3% 对 34.9%， $p < 0.01$ ）<sup>138</sup>。对于接受过新辅助放疗（chemoRT）的直肠癌患者，ENTD 亦预示着不良的生存结局<sup>139,140</sup>。结肠外肿瘤种植归类为 pN1c<sup>90</sup>。

## 维生素D在结直肠癌中的作用

已有前瞻性研究表明维生素 D 缺乏可能与结直肠癌的发病有关，而补充维生素 D 则可能降低患结直肠癌的风险<sup>141-145</sup>。而且，数项前瞻性研究表明，低水平的维生素 D 与结直肠癌患者的高死亡率相关<sup>146-149</sup>。一项包含 5 个研究总共 2330 例结直肠癌患者的荟萃分析结果发现，维生素 D 高水平者有较好的总生存率（HR,0.71; 95%CI,0.55-0.91）和较低的肿瘤性死亡率（HR,0.65; 95%CI,0.49-0.86）<sup>150</sup>。另外一项荟萃分析结果显示维生素 D 水平与死亡率之间存在线性关系<sup>151</sup>。

然而，最近的一项随机双盲安慰剂对照试验结果表明，在 2259 例患者切除腺瘤后 3-5 年补充维生素 D 和/或钙剂并不会影响结直肠腺瘤的复发。<sup>152</sup> 而且，尚未有一项研究证实补充维生素 D 能改善患者的预后。医学研究所在 2010 年的一项报告中指出，目前数据所支持的维生素 D 的作用，唯一能证实的就是对骨骼的健康作用，而在癌症和其他疾病均未获证实<sup>153</sup>。鉴于该报告，并且缺乏 1 类证据，NCCN 专家组成员目前不推荐对结直肠癌患者的维生素 D 缺乏进行常规筛查，也不主张常规进行维生素 D 替代治疗。

## 非转移性疾病的临床表现和治疗

## 息肉样瘤的处理

当决定对内镜下切除的腺瘤性息肉或绒毛状腺瘤患者行外科手术切除时，临床医师应评估病理资料<sup>154</sup> 并和患者共同商讨。直肠恶性息肉是指息肉中有癌细胞浸润穿透黏膜肌层到达黏膜下层（pT1）<sup>155</sup>。相反，归为原位癌（pTis）的息肉没有穿透入黏膜下层，因此一般认为并不具备区域淋巴结转移的潜能<sup>108</sup>。NCCN 专家组推荐在结肠镜检查的时候或者其后 2 周内进行癌性息肉的定位标记。

如果患者是带蒂或广基息肉（腺瘤），内镜下标本完整切除，且具有预后良好的组织学特征，此时无需再施行手术切除<sup>154,156</sup>；预后良好的组织学特征包括：1 或 2 级分化，无血管、淋巴管浸润以及切缘阴性<sup>154</sup>。对于内镜下完整切除、单个标本、切缘阴性、具有上述预后良好组织学特征的广基癌性息肉（pT1）患者，也许可以考虑观察，但应注意，与有蒂的息肉相比，无蒂癌性息肉发生不良预后事件的比率显著增加，包括疾病残留、疾病复发、肿瘤死亡率和血源性播散；但不包括淋巴结转移。也可参见指南中“病理检查的原则”之“内镜下切除的恶性息肉”部分（REC-A）。对这些患者而言，直肠手术也是一种选择。

直肠手术也推荐用于具有预后不良组织学特征的恶性息肉或镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者。预后不良的组织学特征包括：3 或 4 级分化，血管、淋巴管浸润，或切缘阳性。这些患者出现淋巴结转移的风险增高。值得注意的是，目前尚未对切缘阳性的定义达成共识。内镜下息肉切除的阳性切缘的定义如下：距切缘 1-2mm 内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞<sup>154,157-159</sup>。而且，一些研究提示肿瘤芽孢是一个不良的组织学特征，与预后不良相关，也许可以作为一个因素来排除在内镜下切除的恶性息肉患者后续治疗中采用息肉切除手术<sup>160-163</sup>。

如果息肉镜下切除后标本破碎或切缘未能评估者，建议经肛局部切除或经腹直肠切除。对具有预后不良的组织学特征者，则应该考虑行经腹直肠切除术以保证可以行淋巴切除术。术前经直肠内镜超声检查有可能提供

更多的信息来指导手术方式的选择，尽管这种方法对检测残留肿瘤的准确性有限（详见“临床评估/分期”）<sup>164</sup>。所有行直肠息肉切除的患者均应接受全结肠镜检查以排除同时伴发的其他息肉，同样这些患者也应该接受指南中所描述的定期结肠镜随访。

### 局限性直肠癌的处理

直肠癌的定义是硬性直肠镜下距肛缘 12cm 以内的癌性病变<sup>165</sup>。支持这个定义的部分证据来自 Kapiteijn 等的研究<sup>166</sup>，该研究包含一个基于肿瘤部位的复发风险的亚组分析。单因素分析显示肿瘤下缘位于肛缘 10.1cm 以上的患者，其局部复发率较低，而且该组患者中接受放射治疗和手术联合的局部复发率与接受单纯手术治疗者无显著差异<sup>166</sup>。近期一项回顾性研究表明直肠癌或直乙交界癌患者其治疗方案的选择受到了病变定位是由硬质直肠镜还是结肠镜来完成的影响<sup>167</sup>。

为一个直肠癌患者量身定做一套最优的个体化治疗计划是个很复杂的过程。除了要考虑手术能到达的根治程度（即根治或姑息），还要考虑治疗带来的所谓的功能性结果，包括保留正常排便功能/肛门节制功能以及保留泌尿生殖功能的可能性。尤其对远端（低位）直肠癌患者而言，要同时达到根治肿瘤并将对患者生活质量的影响减低到最小，是非常具有挑战性的<sup>168</sup>。而且，与结肠癌相比，直肠癌的盆腔局部复发风险要大得多，而盆腔复发者往往预后不良<sup>169-171</sup>。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<sup>172</sup>。

### 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，包括癌胚抗原（CEA）水平测定，身体状况（PS）评估来决定手术风险。而且，直肠癌患者有可能接受某些影像学检查的话，例如经直肠内超声和盆腔增强磁共振（MRI）（首选），将有可能对直肠癌浸润深度和区域淋巴结进行术前评价<sup>173</sup>。

术前的 CT 扫描可以提供肿瘤严重程度以及是否伴有其他器官转移的额外信息。因此，专家组推荐将盆腔 MRI（首选）、直肠腔内超声、以及胸腹盆腔 CT 扫描作为直肠癌术前分期评价的检查手段。CT 检查时应静脉注射和口服造影剂。如无腹盆增强 CT 或有检查禁忌，可考虑腹盆增强 MRI 和胸部 CT 平扫检查。胸部 CT 能甄别肺转移，这在结直肠癌中的发生率大约 4%~9%<sup>174-176</sup>。一项含 378 例病例的研究提示肺转移切除后的 3 年无复发生存（RFS）为 28%，3 年 OS 为 78%<sup>177</sup>。

专家组的共识是术前基线检查时不常规推荐 PET 扫描。事实上 PET/CT 检查通常无增强，因此不能替代 CT 增强扫描。当增强 CT 仍不能明确病灶或患者有静脉造影剂禁忌时，则可用 PET/CT 进一步检查。

一项包含 90 个研究的荟萃分析旨在评价直肠内镜超声、MRI 以及 CT 对直肠癌术前分期的准确性，结果显示在评价肿瘤对肠壁固有肌层的浸润深度时，内镜超声和 MRI 均具有相似的高敏感性（94%），但发现内镜超声对评价肿瘤局部浸润的特异性要高于 MRI（86%对 69%）<sup>178</sup>。仅有少数几个研究应用 CT 进行直肠癌的术前 T 分期评价，而且认为目前 CT 并不适合用于局部浸润深度的术前评价<sup>178,179</sup>。准确评价区域淋巴结状况是直肠癌术前分期的最大挑战。在 Bipat 的荟萃分析中<sup>178</sup>，对 3 种影像学手段用来预测淋巴结转移的敏感性和特异性进行了对比：CT（55%,74%），内镜超声（67%,78%），MRI（66%,76%）。然而，仅有 CT 和 MRI 可以评估髂血管旁、肠系膜或腹膜后淋巴结的状况<sup>178</sup>。最近的另一个包含 84 个研究的荟萃分析结果表明<sup>180</sup>，在直肠癌 N 分期的术前评价的准确性方面，这三种影像学方法没有哪一种比其他两种具有显著的优势。内镜超声的缺点是对检查者的水平要求比较高<sup>178</sup>。MRI 的一个优点是能准确显示直肠系膜的软组织结构，包括直肠系膜的筋膜，因此，MRI 检查能为那些进展期直肠癌提供环周切缘（CRM）术前评估的潜在优势<sup>179-182</sup>。最近发布的 MERCURY

试验的 5 年随访结果表明，高分辨率 MRI 能够对患者的 CRM 情况作准确的术前评估，由此可将患者分为高风险与低风险两类<sup>183</sup>。MRI 评估 CRM 阴性者的 5 年 OS 为 62.2%，而阳性者为 42.2% (HR, 1.97; 95% CI, 1.27-3.04; P<0.01)。术前 MRI 检查亦可预测 DFS (HR, 1.65; 95% CI, 1.01-2.69; P<0.05) 和局部复发 (HR, 3.50; 95% CI, 1.53-8.00; P<0.05)。有一个专家组制定了 MRI 作为直肠癌标准影像学评估的共识指南<sup>184</sup>。

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

### 再分期 / 治疗反应评价

新辅助治疗后再分期的目的是选择手术方式，以及更重要的是确定患者是否可以避免进一步的治疗或者手术，后面这种情况变得越来越多。未来的和目前正在进行的临床试验将有助于回答这些问题（详见“对临床完全缓解患者的等待观察性非手术治疗方式”和“单纯术前化疗代替放疗”章节）。新辅助治疗后的再分期通常采用 MRI、CT、EUS 等检查，但是这些方法在明确 T 分期和淋巴结受累准确性有限<sup>185-193</sup>。先进的功能性 MRI 技术（如动态增强对比 MRI、弥散加权 MRI）可显示微循环、血管通透性和组织细胞结构的情况，故可用于评价直肠癌新辅助治疗后的疗效评价和再分期<sup>192,194-196</sup>。FDG-PET/CT 也有研究用来对新辅助治疗的准确评效<sup>195,197</sup>。

### 手术方式

直肠癌原发灶的手术治疗方法众多，主要取决于肿瘤的部位以及肿瘤的广泛程度<sup>198,199</sup>。这些手术方法包括局部切除方法，如息肉切除、经肛门局部切除和经肛门显微手术 (TEM)；以及经腹的更大侵入性手术方法（例如低位前切除术 [LAR]，行结肠-肛管吻合的全直肠系膜切除术 [TME]，或腹会阴联合切除术 [APR]）<sup>198,199</sup>。

### 经肛门切除

经肛门局部切除可能适用于经过挑选的部分 T1,N0 早期癌肿。距离肛缘 8cm 以内、肿瘤小于 3cm、侵犯肠腔周径<30% 的中高分化病灶、没有区域淋巴结转移的证据，可以行经肛门局部切除，切缘阴性即可<sup>200</sup>。

如果病灶能在直肠内适当定位，经肛门内镜下显微手术 (TEM) 能使小肿瘤的切除变得更加容易。从技术上而言，TEM 适用于更加近端的病灶。尽管数据有限，2015 年的一项荟萃分析表明 TEM 相比直接经肛门切除更能获得更好的肿瘤结局。<sup>201</sup> 局部切除和 TEM 要求垂直全层切除肠壁到直肠旁脂肪，基底和黏膜 3mm 以上的切缘阴性，避免分块切除。

切除标本固定并送病理科前应由外科医生标明方向（以便评价标本的切缘方向）。局部切除后如果病理检查发现预后不良的因素，如肿瘤分化差、切缘阳性、脉管浸润 (LVI)，神经浸润或肿瘤浸润黏膜下层的下 1/3 (sm3 级)<sup>202,203</sup>，则推荐再次施行根治性切除。

有关 T2 肿瘤接受局部切除的远期疗效的资料尚有限，包括局部复发的风险<sup>204</sup>。一个多中心、无对照、非盲、非随机的 II 期临床试验的结果显示，局部切除随后接受 CapeOx 放疗对于 T2N0 期远端直肠癌，也许是除了经腹切除以外的另一个安全选择<sup>205</sup>。一个 Meta 分析也建议对于拒绝或者不适合行经腹手术的任何 T 任何 N 的直肠癌患者，可以考虑上述经新辅助放疗后行局部切除的治疗模式<sup>206</sup>。在此方面仍需更多的研究。

经肛门局部切除的优点包括极低的并发症（如保留了括约肌功能）和死亡率，以及术后恢复较快<sup>168,204</sup>。局限性包括没有切除淋巴结来完成病理分期。而且，有证据表明早期直肠癌的淋巴结微转移不但很常见而且很难被内镜超声发现<sup>207</sup>。这些发现也许可以解释为何接受局部切除的患者局部复发率高于根治性切除者<sup>204,208,209</sup>。近来的一项回顾性研究分析了 1985-2004 年间 282 个接受了经肛门局部切除或根治性切除的 T1 直肠癌患者，发现两组的局部复发率分别为 13.2% 和 2.7% (p=0.001)<sup>209</sup>。另一项包含 2124 例患者的类似的回顾性研究也发现局部切除和根治性切除的局部复发率分别为 12.5% 和 6.9% (p=0.003)<sup>204</sup>。最近，一项针对国家癌症数据库 1998-2010 年间超过 16400 例已切除的浸润性的非转移性直肠癌患者的

研究表明,在 T1 和 T2 患者中,局部切除的切缘阳性率比经腹切除者高(95% vs 76%;  $P < 0.001$ )<sup>210</sup>。在 T1N0 的患者中,局部切除组的 OS 略低,且有统计学意义。有趣的是,尽管不是所有研究均支持<sup>212</sup>,有限的数据显示,在 I 期直肠癌中,TEM 比广泛切除的肿瘤结局更好。<sup>208,211</sup>

鉴于如上所述,在对进一步行经腹切除的患者的标本的仔细检查中已发现有 T2 分期和高危因素的存在,所以,谨慎地选择 T1N0 直肠癌患者进行局部切除非常重要。

### 经腹切除

对于未达到局部切除标准的直肠癌患者应该行经腹切除。尽量选用保留器官功能的手术,如保持括约肌功能,但不是所有的病例都能达到这一要求。术前新辅助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,新辅助化疗也许可以让保肛手术成为可能。

经腹直肠切除建议行 TME 手术,TME 操作涉及将直肠系膜内的结构当作一个“肿瘤包裹”整块锐性切除,包括相关的血管淋巴管结构、脂肪组织和直肠系膜筋膜。TME 还可以保留自主神经功能<sup>168,199,213</sup>。直肠癌淋巴结引流区域与部位有关。远端直肠癌能向上方和侧方的淋巴结转移,但是近端直肠癌几乎只向上方转移<sup>214</sup>。TME 手术目的就是要根治性切除肛提肌以上的肿瘤所在的淋巴引流区域<sup>215</sup>。专家组不建议常规扩大清扫范围至髂血管旁淋巴结,除非临床怀疑有转移。对肛门功能完好而且远端清扫彻底的患者,TME 后可以行结肠肛管吻合。

对于病灶位于中部或者上部直肠癌,可以采取低位前切除术(LAR)切除至肿瘤下界远侧 4~5cm,然后行结直肠吻合重建术。当结直肠重建不能完成时,需要行结肠造口。推荐行广泛的直肠系膜切除以期提高淋巴结廓清的效果和增加取得阴性 CRM 的可能性。

如果肿瘤直接侵犯了肛门括约肌或者肛提肌,那么就必须要行 APR 手术。如果完整切除肿瘤并切缘阴性则会导致肛门括约肌丧失功能而大便失禁的话,APR 手术也是必须的选择。APR 手术涉及整块切除直乙交界、直肠和肛门,连同周围的肠系膜、直肠系膜(TME)以及盆腔软组织,该术式需

要结肠造口<sup>216</sup>。在 NSABP R-04 试验中,接受 APR 手术的患者较接受保肛手术的患者在术后 1 年时自我感觉身体形象更差、排尿症状更明显、生活质量更差<sup>217</sup>。肛提肌外 APR 较传统的 APR 更有优势,包括 CRM 阳性率低以及局部复发率低<sup>218</sup>。

病理科医生在 TME 手术之后评估手术标本中起到重要作用,评估包括大体评价标本外观以及系膜完整性和 CRM<sup>219,220</sup>。NCCN 专家组定义 CRM 阳性为距切缘 1mm 内可见肿瘤细胞(见上述病理章节)<sup>94,96,110</sup>。直肠系膜标本的具体评估应该实行评分,如荷兰直肠癌研究中提供的方法,而该方法受到了专家组的认可<sup>94</sup>。

最近一项回顾性研究得出结论,与 LAR 相比,行 APR 的患者局部控制率及总体生存率较差<sup>221,222</sup>。这些差异是否由手术操作、病人和肿瘤的相关特性、或这些因素联合起来的影响所致,现在并不清楚。然而,最近的一项包含欧洲 5 个大型试验共 3633 名 T3-4 直肠癌患者的回顾性研究也证实了 APR 手术本身增加了局部复发和死亡的风险<sup>221</sup>。重要的是,患者的生活质量在是否具有永久性人工肛门的两组之间是相当的。<sup>223,224</sup>

### 腹腔镜切除

腹腔镜直肠癌手术的随机试验数据近几年逐渐成熟<sup>225-228</sup>。

一项大型的多中心前瞻性临床研究,非随机入组了 4405 位直肠癌患者,腹腔镜及开放手术在复发及总生存率方面没有明显差异,但腹腔镜组的术后并发症较少,其他生活质量的相关指标较好<sup>229</sup>。在非劣效性设计的 III 期研究 COLOR II 试验中,局灶性直肠癌患者随机分成腹腔镜和开腹手术组,短期的次要终点显示,腹腔镜组术中失血少,住院时间缩短,肠道功能恢复更快,但手术时间较长<sup>230</sup>。而切除完整性,CRM 阳性率,死亡率,并发症率两组之间没有差异。主要终点显示,3 年的局部复发率两组相同,均为 5%,DFS 及 OS 两组间亦无统计学差异<sup>225</sup>。

在比较腹腔镜和开放手术的 CLASICC 试验中,794 名患者接近一半是直肠癌<sup>231</sup>。两组直肠癌局部复发率、无瘤生存率(DFS)、总生存率(OS)没有差异。CLASICC 试验的 5 年随访结果也证实两组之间上述疗效指标并

无差异，尽管腹腔镜手术组的患者 OS 有延长的趋势（52.9%对 60.3%， $p=0.132$ ）<sup>232</sup>。

COREAN 临床研究随机入组了 II 及 III 期中低位直肠癌患者行开放手术或腹腔镜手术<sup>233</sup>。主要终点 3 年 DFS 在两组之间并无明显差异，开放手术组为 72.5%（95% CI, 65.0-78.6），腹腔镜手术组为 79.2%（95% CI, 72.3-84.6）<sup>226</sup>。对比腹腔镜和开放直肠癌手术随机试验的结论受到某些因素混淆<sup>234</sup>，而且，腹腔镜直肠手术的长期生存结果尚未报道。

另外两个临床试验，ACOSOG Z6051 和 AlaCaRT 报道了病理结局<sup>227,228</sup>。在 Z6051 中，主要终点由 CRM > 1mm、远端切缘阴性以及 TME 手术完成度组成<sup>227</sup>。而两组间这三项指标及成功切除率均无明显差异。例如，完成或几近完成 TME 手术的比例腹腔镜组为 92.1%（95% CI, 88.7-95.5）而开放手术组为 95.1%（95% CI, 92.2-97.9），差距仅 -3.0（95% CI, -7.4-1.5;  $P=0.20$ ）。然而，并未达到腹腔镜手术的非劣效性标准。在 AlaCaRT 中，主要终点也是由切除质量标准组成<sup>203</sup>。腹腔镜组切除的成功率为 82%，而开放手术组成功率为 89%，差异为 -7.0%（95% CI, -12.4%至无穷大）。CRM 阴性率分别为 93% 和 97%（RD -3.7%；95% CI, -7.6%-0.1%； $P=0.06$ ）。和 Z6051 一样，AlaCaRT 亦并未达到腹腔镜手术的非劣效性标准。此两项试验均需要更长期的肿瘤结局的随访。

目前相关研究的综述，荟萃分析及小型的临床研究也已报道<sup>226,235-248</sup>，均认为腹腔镜手术方式安全可行。而且，一项对国家癌症数据库超过 18000 例接受 LAR 手术的直肠癌患者的研究表明，开放手术与腹腔镜手术的短期肿瘤结局相近<sup>249</sup>。

总体来说，与开放手术相比腹腔镜手术有着相似的近期及远期预后<sup>225,226</sup>，同时一些研究也显示腹腔镜手术的 CRM 阳性率较高及 TME 手术完成率较低<sup>227,228</sup>。因此，专家组认为可考虑实施直肠癌腹腔镜手术原则如下：此手术应由有经验的外科医师进行，术中需全面细致的腹腔探查，仅用于指南中描述的低危型肿瘤。国际专家组已经制定了腹腔镜下 TME 的标准技术细节<sup>250</sup>。

### 可切除非转移性疾病的新辅助/辅助治疗

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

与单纯手术相比，虽然术前多学科综合治疗降低了直肠癌的局部复发率，但同时也增加了毒副反应（例如放射性损伤、血液学毒性等）<sup>109,251,252</sup>。因此，建议对那些具有局部复发低风险的直肠癌患者（如高位 T3N0M0 病灶，切缘干净，具有预后良好的因素），也许采用手术及术后辅助化疗更合适<sup>109,253,254</sup>。另一方面，近来的一项多中心回顾性研究结果表明，术前 EUS 或 MRI 分期为 T3N0 的 188 例直肠癌，全部接受术前放化疗，术后的标本进行病理检查后发现其中 22% 的患者伴有转移阳性淋巴结<sup>255</sup>，提示很多患者术前分期过低，应该能从放化疗中获益。因此，对 T3N0 的直肠癌，指南推荐术前放化疗。

包含手术、放射治疗（RT）和化学治疗的多学科综合治疗推荐适用于绝大多数的 II/III 期直肠癌患者。而术前盆腔放射治疗的应用正在发生革新。目前，对这些患者的治疗，指南推荐两种可行的治疗模式：1）放化疗→手术→化疗；2）化疗→放化疗→手术。围手术期的治疗（放化疗、化疗）总疗程不超过 6 个月。

### 术前放疗 vs 术后放疗

有一些临床试验比较了术前放疗和术后放疗的情况<sup>256,232</sup>。德国直肠癌研究协作组开展了一项大型的前瞻性随机对照临床试验（CAO/ARO/AIO-94 试验），比较术前和术后同期放化疗治疗 II/III 期直肠癌的疗效<sup>256</sup>。该研究结果表明术前放化疗显著降低局部复发（6%对 13%， $P=0.006$ ），也显著减少了治疗相关毒副反应（27%对 49%， $P=0.001$ ），但两组的总生存相似。本试验的长期随访结果已报道<sup>258</sup>。术前放疗组与术后

放疗组的10年局部复发率分别为7.1%与10.1% ( $P=0.048$ )。两组患者的10年总生存率 (59.6% vs 59.9%;  $P=0.85$ )，无病生存率及远处转移率相似。

有趣的是，最近一项SEER数据库4724例T3N0直肠癌患者的研究发现，与围手术期不加放疗相比，术后放疗可显著降低肿瘤死亡风险(HR, 0.69; 95% CI, 0.58-0.82;  $P<0.001$ )，而术前放疗无显著差异(HR, 0.86; 95% CI, 0.72-1.04;  $P=0.13$ )<sup>259</sup>。

据推测术前放射治疗的优点不但与肿瘤的反应有关，也和正常组织的保护相关<sup>256,257,260</sup>。首先，肿瘤体积的减小，可能使得切除更加容易，也可能会增加保留肛门括约肌功能的可能性。尽管一些研究提示术前放疗或放疗增加了直肠癌保肛率<sup>256,257</sup>，但最近发表的两个涉及直肠癌术前放疗随机试验的荟萃分析并不支持这个结论<sup>261,262</sup>。其次，未接受手术治疗的照射野组织氧含量较好，可能有助于增加对放射治疗的敏感性。再次，术前放疗还可以避免对小肠产生放射性损伤，因为由于粘连，术后这些小肠往往会堆积于盆腔。最后，由于放疗野内的组织结构将被切除，因此，术前放疗增加了利用更健康的结肠来进行吻合的可能性（也即吻合口始终未受放疗的影响，因为照射过的肠段都被切除了）。

然而，术前放疗的一个缺点是可能使那些其实并不需要辅助放疗的早期病例接受了过度治疗<sup>256,263</sup>。所幸的是，直肠癌术前分期技术的改进，如MRI和CT，使得术前分期越来越准确，但是分期过高的情况仍然存在<sup>255</sup>。权衡这些优缺点，专家组推荐对II/III期直肠癌进行术前放化疗。术后放化疗推荐用于术前分期为I期但经术后病理标本检查确定分期为II/III期的直肠癌。术后放化疗方案通常采用“三明治（夹心饼）”式的治疗模式——在放射治疗之前和之后给予化疗（经典的方案以5-FU为基础）<sup>254,264,265</sup>。

#### 和放射同步的化疗

有许多临床试验评价了在放疗中加入化疗来辅助手术治疗直肠癌的效果，这些试验中有根据术前临床分期而实行的术前同期放化疗（如内镜超声下的T3-4），也有根据术后病理分期而对pT3和/或N1-2直肠癌施行的术后放化疗<sup>266</sup>。同期化疗辅助术前/术后放疗假定的好处包括局部放疗增敏

和全身肿瘤的控制（也即根除了微小转移灶），而且，术前放化疗还有可能增加病理完全缓解率（pCR）和保肛率。

一项比较术前单纯放疗和5-FU/LV同期放化疗辅助手术治疗无远处转移T3/4直肠癌的研究发现，两组间的总生存和保肛率并无差异，但是术前同期放化疗组获得了较高的PCR（11.4%对3.6%， $P<0.05$ ）和较低的局部复发率（8.1%对16.5%， $P<0.05$ ），同时也具有较多的3/4度毒副反应（14.6%对2.7%， $P<0.05$ ）<sup>266</sup>。

一项评价术前同期放化疗治疗T3/4可切除直肠癌的III期临床试验的初步结果表明同期联合5-FU/LV化疗后增加了放射治疗的抗癌效果<sup>267</sup>。与手术加术前单纯放疗相比，手术联合术前同期放化疗的多学科治疗显著缩小了肿瘤体积，降低了pTN分期，减少了脉管和神经浸润<sup>267</sup>。该试验共有四个研究组，分别是术前放疗组、术前放化疗组、术前放疗加术后化疗组和术前放化疗加术后化疗组，来自该试验更多的成熟的结果显示不论术前还是术后联合应用5-FU为基础的化疗，均未能明显改善总生存<sup>268</sup>。

上述结论被2009年一项包含4个随机对照试验的系统性回顾研究所证实<sup>269</sup>。此外，近期一项包含6个随机对照试验的回顾研究显示在III期患者中联合放化疗可以降低局部进展期直肠癌的复发风险，但是在总生存，30天内死亡率，保肛率和迟发毒性方面无显著差异。<sup>270</sup>与此类似，另一项回顾性研究显示在II期和III期可切除直肠癌患者中进行术前放化疗，提高了病理缓解率和局部控制，但是和无病生存和总生存不受影响。<sup>271</sup>最近另一项旨在对比新辅助放化疗与新辅助放疗的包含5个随机对照临床试验的荟萃分析也得出了相似的结论。<sup>252</sup>

至于与直肠癌放疗同期联合的化疗的类型<sup>254</sup>，一项III期临床试验（中位随访5.7年）的结果支持5-FU推注/LV与5-FU灌注等效，该试验中直肠癌根治术后辅助同期放化疗，静脉持续灌注5-FU或5-FU推注/LV，结果无论总生存还是无复发生存均无显著差异，但5-FU推注带来了更大的血液学毒性<sup>265</sup>。然而，另外一项早些时候发表的NCCTG（中北地区癌症治疗组）试验结果却表明，与5-FU推注相比，直肠癌术后盆腔放疗期间给予5-FU持续静脉灌注化疗显著提高总生存率<sup>2264</sup>。该试验中大多数患者均为淋巴结转移阳性。本学组认为，对于不能耐受卡培他滨或静脉持续灌注

5-FU（此两种药物均为放化疗方案中的首选药物）的患者，可考虑5-FU/LV/RT 推注。

近来有几项研究证实在直肠癌围手术期放化疗中，卡培他滨等效于5-FU<sup>272,273</sup>。随机试验 NSABP R-04 采用静脉输注 5-FU 联合或不联合奥沙利铂，对比卡培他滨联合或不联合奥沙利铂治疗 1608 例 II/III 期直肠癌<sup>273,274</sup>。局部复发率、DFS、OS、病理完全缓解率、保肛率和外科降期率在各个治疗方案组间并没有差异，但是，含奥沙利铂的治疗增加了毒性。

类似的是，一项 III 期随机试验纳入 401 例 II/III 期直肠癌，接受 5-FU 或卡培他滨为基础的同步放化疗，术前或术后进行，结果显示卡培他滨的 5 年 OS 非劣效于 5-FU（卡培他滨 75.7% 对 5-FU 66.6%，非劣效检验  $p=0.0004$ ），优效性检验显示卡培他滨具有交界性的生存优势（ $p=0.053$ ）<sup>272</sup>。而且，该研究中，卡培他滨显示出显著的 3 年 DFS 优势（75.2% 对 66.6%， $p=0.034$ ）<sup>272</sup>。因为这些研究结果，目前在指南中卡培他滨在直肠癌术前同期放化疗中被作为 2A 类证据推荐。专家组认为对那些能够接受自我口服化疗、依从性良好的患者，卡培他滨是静脉输注 5-FU 的一种可以接受的替代治疗选择。

**加入奥沙利铂：**为了尝试提高 5-FU/RT 或卡培他滨/RT 的新辅助治疗疗效，几项大型的 III 期随机试验（ACCORD-12, STAR-01, R-04, CAO/ARO/AIO-04 和 FOWARC）探索了将奥沙利铂加入到治疗方案中。在 STAR-01 试验关于主要肿瘤反应的预期中期分析报告中指出，接受 5-FU/奥沙利铂/RT 治疗的患者，3/4 度毒性的发生率远高于接受 5-FU/RT 者（24% 对 8%， $p<0.001$ ），而两组间的病理缓解率没有差异（两组 pCR 率均为 16%）<sup>275</sup>。NSABP R-04 试验近期报道的结果显示奥沙利铂的加入并没有带来临床结局的进一步改善，包括研究终点 ypCR、保肛率和手术降期率，反而，治疗毒性增加<sup>273,274</sup>。本试验需要长期随访来观察长期的局部复发率及 PFS。关于 STAR-01 研究的 OS 和 R-04 研究的局部肿瘤控制结果会有后续报道。

ACCORD 12/0405-Prodige 2 临床研究报道了相似的结果，对卡培他滨/RT（45 Gy）与 CapeOx/RT（50 Gy）方案进行了对比。最终研究终点是 ypCR<sup>276</sup>。本试验中奥沙利铂化疗组与对照组 ypCR 率分别为 19.2% 与 13.9%（ $P=0.09$ ）。在 ACCORD 12 试验中，接受含奥沙利铂治疗和更大剂量放疗的患者，

手术标本残留少量癌细胞（但未达 ypCR）的比例显著增加（39.4% 对 28.9%， $p=0.008$ ），但这些试验结果并未转化为 3 年局部复发率，DFS 及 OS 获益。

德国 CAO/ARO/AIO-04 临床研究的结果已发表<sup>277,278</sup>。这项研究同样把奥沙利铂加入 5-FU 同步放化疗方案中。与 STAR-01, R-04, and ACCORD 12 临床试验相比，奥沙利铂组存在更高的 ypCR 获益（17% vs. 13%， $P=0.038$ ）<sup>278</sup>，但是此结果也可能是由于两组患者应用的 5-FU 方案存在差异而导致的<sup>279</sup>。这项研究最近报道的主要终点 DFS 数据显示奥沙利铂组的 3 年 DFS 为 75.9%（95% CI, 72.4%-79.5%），对照组为 71.2%（95% CI, 67.6%-74.9%），（ $P=0.03$ ）<sup>277</sup>。重要的是 AIO-04 试验在辅助化疗中应用了奥沙利铂，但是其他临床试验中则无相似治疗，因此试验间的交叉比较分析将会受到限制。

与 CAO/ARO/AIO-04 研究一致，中国的 III 期、开放、随机对照研究 FOWARC，将局部进展期直肠癌随机接受三种新辅助治疗：5-FU 输注/LV/放疗，FOLFOX/放疗，或 FOLFOX。结果发现与其他两个治疗组相比，FOLFOX/放疗带来了更高的 pCR 率和降期率<sup>280</sup>。

基于现有数据，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。

另一项多中心随机对照 III 期研究探索了奥沙利铂加入到卡培他滨为基础的 II/III 期直肠癌术后辅助同步放化疗中<sup>281</sup>，中期分析显示在 3 年 DFS、OS、局部复发或远处转移率方面，两组没有显著差别，但在 CapeOx-放疗组，3.4 级的急性毒性增加了。

**加入靶向药物：**II 期 EXPERT-C 临床研究入组了 165 例患者分析西妥昔单抗联合放疗对 PCR 率的影响<sup>282</sup>。对照组应用 CapeOx 方案续贯卡培他滨/RT，术后再行 CapeOx 方案化疗。实验组在化疗各阶段都另加西妥昔单抗每周方案。KRAS 基因 2/3 号外显子野生型患者应用西妥昔单抗有总生存率获益（HR, 0.27; 95% CI, 0.07-0.99;  $P=0.034$ ），但是主要终点完全缓解率并无差异，

其他II期研究也显示此情况下加入西妥昔单抗并未带来明显获益<sup>283,284</sup>，因此对此方案的价值需要进一步验证。

II期多中心随机研究SAKK 41/07评估了帕尼单抗联合以卡培他滨为基础的同期放化疗方案在KRAS 基因野生型局部进展期直肠癌患者中的疗效<sup>285</sup>。其主要终点为病理接近完全缓解和完全缓解，发生率为帕尼单抗组53% (95% CI, 36%-69%) vs.对照组32% (95% CI, 16%-52%)。接受帕尼单抗的患者发生3级或以上的化疗毒性比例较高。

一项57例可切除的T3/T4直肠癌患者的II期临床研究评估了术前8周应用卡培他滨、奥沙利铂、贝伐单抗以及放射治疗，术后进行FOLFOX/贝伐单抗辅助治疗<sup>286</sup>。5年OS为80%，5年DFS为81%。然而，此研究的ypCR的主要终点并未达到，毒性反应强，辅助治疗的依从性较差。

其他在辅助化疗或新辅助化疗加用伊立替康或贝伐单抗的II期临床研究也已启动<sup>287-289</sup>。但是目前专家组仍不建议直肠癌放疗同时应用奥沙利铂，伊立替康，贝伐单抗，西妥昔单抗或帕尼单抗。

### 诱导化疗

一些小型临床试验对放化疗及手术前应用一个疗程的新辅助化疗进行了研究<sup>290-295</sup>。西班牙的II期GCR-3临床研究，随机分为两组，放化疗前或术后应用CapeOx<sup>292,296</sup>。结果显示两组患者PCR率相似，并且诱导化疗组对毒性反应有较好的耐受。另外一项II期临床研究在放化疗与手术前是否应用FOLFOX诱导化疗将患者随机分为两组<sup>294</sup>。两组患者并无生存差异，但是诱导化疗组存在较高的毒性反应。II期AVACROSS临床试验研究了贝伐单抗+CapeOx 作为诱导化疗的安全性和有效性，以及是否优于卡培他滨/贝伐单抗+放化疗+手术治疗<sup>295</sup>。此方案可耐受并且PCR率为36%。

诱导化疗可能的益处包括早期避免和消灭微转移，获得更高的PCR率，缩短回肠造口状态的时间，缩小肿瘤利于手术切除，以及提高化疗耐受性和完成率。这种可取的治疗方法已被加入到2015版的指南中。

### 单纯术前化疗代替放化疗

一项小型单中心II期先导性试验对II/III期直肠癌患者应用FOLFOX/贝伐单抗诱导化疗后行手术切除，而仅对诱导化疗后疾病稳定或进展的患者术前加做放化疗<sup>297</sup>。所有32例受试者均获得R0切除，4年DFS达84% (95% CI, 67%-94%)。由癌症临床研究联盟发起的N1048/C81001/Z6092正在进行中，该临床研究旨在分析II期及III期高位直肠癌患者行单纯术前化疗的有效性，探索术前新辅助化疗是否可以带来至少20%肿瘤退缩。

(clinicaltrials.gov NCT01515787)。该方法可避免放疗导致的并发症。

III期研究FOWARC，正如上面所讨论一样，在新辅助治疗中比较了加或不加放疗（对那些疾病稳定、无进展的患者不再添加额外的放疗），发现不联合放疗的单纯新辅助FOLFOX化疗较联合放疗的新辅助治疗带来的PCR率更低（6.6% 对5-FU-RT组的14.0%，FOLFOX-RT组的27.5%）<sup>280</sup>。降期率与5-FU-RT组相似（35.5%对5-FU-RT组的37.1%，FOLFOX-RT组的56.4%）。

2015年的一项系统回顾分析了1项随机对照III期研究，6项单臂II期研究和1项回顾性比例研究，来探讨术前新辅助化疗（不联合放化疗）+手术在局部进展期直肠癌的疗效<sup>298</sup>，R0切除率和pCR的范围分别是90~100%，和4-33%。

该方法可以让患者避免了很多放疗相关的合并症，但专家组认为目前依然只能作为研究性质来开展。

## 放射治疗的技术细节

关于放射治疗的具体实施问题，放疗的多野照射区域应包括肿瘤或瘤床以及 2-5cm 的安全边缘、骶前淋巴结和髂内淋巴结。累及前壁结构的 T4 直肠癌，其放疗野还应包含髂外淋巴结在内，而侵犯远端肛管的直肠癌放疗野则还要包括腹股沟淋巴结。传统推荐的放疗剂量是盆腔照射 45-50Gy/25-28 次，3 或 4 个照射野，鼓励采用改变体位或其他技术来最大程度减少小肠的照射。肿瘤放射治疗学组（RTOG）绘制了一套正常男/女性盆腔轮廓图谱（可在线获取 <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>）<sup>299</sup>。IMRT（调强放疗）仅应用于临床试验或特殊临床情况，包括对复发病灶的再次照射或特殊解剖情况。

术前治疗、手术治疗以及术后辅助化疗之间的协调是很重要的。尽管有证据显示较长的间歇期可以增加肿瘤的 pCR 率<sup>300-305</sup>，但是否带来相应的临床获益尚未清楚。一个国家癌症数据库的分析结果显示间歇期 > 8 周可以增加 pCR 率<sup>306</sup>，然而一些其他相似的分析认为 > 56 或 60 天（8-8.5 周）的间歇期会导致切缘阳性率高、保肛率低、和/或生存期缩短<sup>307,308</sup>。

多中心、开放、平行对照 III 期研究 GRECCAR6 将 II/III 期直肠癌患者接受术前新辅助同步放化疗后随机分为间隔 7 周或 11 周再接受手术治疗<sup>309</sup>。两组间的 pCR 率没有差别（15.0% 对 17.4%；p=0.60），但是合并症（44.5% 对 32%；p=0.04）、医学并发症（32.8% 对 19.2%；p=0.01）和直肠系膜完整切除率（78.7% 对 90%；p=0.02）在 11 周组更糟糕。吻合口漏和平均住院时间在两组间是相似的。

基于上述数据，对施行术前放化疗的直肠癌患者，专家组建议术前为 5 周半的放化疗全部结束后等待 5-12 周的间歇期再行手术治疗，以便患者能从术前放化疗毒性中恢复。

## 短程放射治疗

来自欧洲的几项研究旨在探索不联合化疗的术前短程放疗（25Gy/5 天）治疗直肠癌的疗效。瑞典的直肠癌临床试验表明，与单纯手术比较，术前短程放疗（5 天）加手术治疗可切除直肠癌获得了更好的生存，降低了局

部复发率<sup>310</sup>。然而，2005 年该研究发表了随访结果，表明接受术前短程放疗的患者，术后因为肠梗阻和其他胃肠道并发症而再次入院的风险增加<sup>311</sup>。另外一些试验探索了 T1-3 直肠癌术前短程放疗的疗效，发现尽管肿瘤的局部控制率提高了，但总生存并没有得到显著改善<sup>166,312,313</sup>。一项纳入了 1350 例直肠癌患者的多中心研究旨在比较如下两种治疗模式：a) 短程术前放疗，无术后治疗；b) 无术前放疗，仅采用术后治疗，包括部分选择性病例采用术后放化疗（即手术后 CRM 阳性患者）和手术后无肿瘤残留证据者不加术后放疗（即仅化疗）<sup>314</sup>。结果表明术前放疗组局部复发率显著降低，且 3 年无病生存率（DFS）有 6% 的绝对获益（P=0.03），但未观察到两组间的总生存有差异<sup>314,315</sup>。

最近发表了一项短程放疗试验（荷兰 TME 试验<sup>312</sup>）的长期（12 年）随访结果<sup>312</sup>。分析显示与单纯手术相比，接受放疗加手术并获得阴性 CRM 的 III 期直肠癌患者其 10 年生存率显著提高（50% 对 40%，p=0.032）<sup>316</sup>。然而，这项长期随访结果也表明接受放疗组患者的第二原发恶性肿瘤和非直肠癌致死要比对照组更常见（第二原发癌 14% 对 9%），对那些淋巴结转移阴性的患者，这一点就抵消了所有的生存获益。

波兰的一项随机研究入组 312 例患者，直接比较术前短程放疗和常规术前长程放化疗的疗效，结果显示局部复发和生存均无差异<sup>317</sup>。同样地，一项澳大利亚/新西兰的研究（TROG 01.04）入组 326 例患者随机接受短程放疗或长程放化疗，结果显示局部复发和生存均无差异<sup>318</sup>。近期该试验的长期随访结果显示，不仅两者间 3 年局部复发率相类似，此外，迟发毒性比例，远处转移和无复发生存率均无显著差异。长程治疗组的患者更容易出现严重毒副作用（例如，放射性皮炎，0% 对 5.6%；p=0.003），但短程治疗组患者更容易出现永久性造口（38% 对 29.8%；p=0.13）<sup>319</sup>。最后，最近还有一项研究比较了短程放疗+延期手术和长程放化疗+延期手术之间的差异<sup>320</sup>。尽管长程放化疗组的肿瘤缩小和降期程度较高，但两组在 R0 切除率、术后并发症率均无差异。

一个 2014 年的系统回顾包含了 16 项研究（随机对照试验，II 期临床研究以及回顾性研究），着重于短程放疗与直肠癌切除手术之间的间隔<sup>291</sup>。与延迟手术组（间隔 5-13 周）相比，立即手术组（间隔 1-2 周）的出现严

重的急性放疗后毒性的比率较低，但术后非严重并发症发生率较高。延迟手术组 pCR 率显著升高，而保肛率和 R0 切除率无明显差异。

总之，与常规放疗相比，短程放疗似乎也能提高有效的局部控制，而且不影响总生存，因此，对于 T3N0 或 T1-3N1-2 的直肠癌的患者来说是个合适的选择。T4 期不推荐使用短程放疗。在考虑短程放疗时，推荐先进行一个多学科评估，讨论是否需要降期以及远期毒性的可能性。

#### 对新辅助治疗的反应

新辅助治疗后 50-60% 的直肠癌患者出现肿瘤降期，PCR 率高达 20%<sup>322-328</sup>。近期一些研究显示直肠癌患者对新辅助治疗的反应与疾病远期预后相关。MERCURY 临床研究入组了 111 位患者并进行了 MRI 检查及病理分期<sup>329</sup>。多因素分析显示肿瘤的 MRI 评估降期级别与 OS 及 DFS 相关。肿瘤降期较差与较好者 5 年 OS 分别为 27% 比 72% (P = 0.001)，5 年 DFS 分别为 31% 比 64% (P = 0.007)。相似结果也见于 CAO/ARO/AIO-94 研究中，病理完全缓解患者的 10 年累计远处转移率和 DFS 分别为 10.5% 和 89.5%；而缓解较差者相应的数据为 39.6% 和 63%<sup>330</sup>。近期一项入组了 725 例患者的回顾性研究也得出相似结果<sup>326</sup>，研究显示肿瘤的病理降期与患者的预后相关，病理完全、中度及较差缓解的直肠癌患者 5 年 RFS 分别为 90.5%、78.7%、58.5% (P < 0.001)。远处转移率与局部复发率也与肿瘤对新辅助治疗的反应相关。

肿瘤对新辅助治疗的反应除了它的预后价值，初步证据提示其还有疗效预测价值。EORTC 22921 临床研究的亚组分析表明降期到 ypT0-2 患者比降期到 ypT3-4 期患者更有可能受益于辅助化疗<sup>322</sup>。另一项回顾性研究也得出相似的结果<sup>331</sup>。虽然目前没有前瞻性数据预测肿瘤降期或 PCR 患者会有辅助化疗的获益，专家组仍然强烈建议行辅助化疗。

#### 对临床完全缓解患者的等待观察性非手术治疗方式

随着术前治疗方法及影像技术进步，一些学者认为术前放化疗后临床完全缓解的患者可以不必行手术治疗。2004 年，Habr-Gama 等<sup>332</sup> 回顾性对比了 71 名未行手术治疗的 CCR (27% 的病人) 与 22 例 (8%) 临床不完全缓解但 TME 术后显示 PCR 的患者的预后结果，数据显示非手术组 5 年 OS 及

DFS 分别为 100% 与 92%，手术组分别达到 88% 和 83%。然而，其他的研究并未有令人信服的结果，许多临床医生对这种方法也持怀疑态度<sup>333</sup>。

最近的一项前瞻性研究采用更加全面严格的评价标准从 192 位患者中挑选出 21 (11%) 严格意义上的 CCR 患者并严密细致随访，同时与 20 例术后显示 PCR 的患者进行了对比<sup>334</sup>，25 个月的中位随访后仅有 1 位非手术患者出现了局部复发，这位患者也随即接受了成功的补救手术。两组患者的长期预后并无统计学差异，非手术组 2 年 DFS 与 OS 分比为 89% (95% CI, 43% 至 98%) 和 100%，手术组分别为 93% (95% CI, 59% 至 99%) 和 91% (95% CI, 59% 至 99%)。短期功能效果来说，非手术组要好很多，有更好的肠道功能评分，较低的尿失禁比例，并且 10 例患者避免永久结肠造口术。

关于非手术治疗方式目前有越来越多的证据，其中有一些非随机前瞻性分析，但可能仍需更多进一步的研究。例如一项研究显示，49% 的患者在接受以 5-FU 为基础的放化疗后可获得临床完全缓解，其 5 年无复发生存率为 69%；对这部分病人采取严密监控，当发现肿瘤复发时尽可能行补救手术，则 5 年无复发生存率可提高至 94%<sup>336</sup>。

尽管现存数据令人振奋，但是要想 CCR 后用等待观察方法应用于常规临床实践，仍需要进行更多的长期严密随访的大样本临床研究<sup>339</sup>。与此同时，近期研究显示无论 FDG-PET，MRI，或 CT 均不能精确评估病理完全缓解，因此使得在采取非手术模式时，患者选择存在非常大的困难<sup>185-193, 340</sup>。此外，在部分原发灶病理完全缓解的病人中，仍可见淋巴结转移<sup>341</sup>。总之，专家组不支持对局限性直肠癌以该方法作为常规治疗模式。

#### 辅助化疗

II、III 期直肠癌患者术前放化疗后无论病理结果如何，若未接受新辅助化疗，则均推荐术后进行辅助化疗，尽管术后辅助化疗用于直肠癌的研究不多，其作用亦未完全明确<sup>342, 343</sup>。EORTC 22921 试验中发现，与术前新辅助放化疗相比，加用 5-FU 为基础的术后辅助化疗对局部控制率没有带来获益<sup>268</sup>，但是，该研究确实观察到术前放疗 (+/-5-FU 为基础化疗) 的患者，加用辅助化疗 (+/-放疗) 后改善了无病生存率 (DFS) (HR=0.87, 95% CI, 0.72-1.04, P=0.13)<sup>268</sup>。该试验的长期随访结果进一步证实了 5-FU

辅助化疗并未改善 OS，而 DFS 的差异亦更不显著（HR=0.91, 95%CI,0.77-1.08, P=0.29）<sup>344</sup>。该研究的局限性在于只有 43% 的患者完成了所有疗程的辅助化疗。其他一些临床试验均未发现术后采用 5-FU 单药化疗有 OS 及 DFS 获益。<sup>345,346</sup>

其他研究作了在辅助治疗中使用更多现代药物的探索。ECOG E3201 III 期临床试验研究了在 II/III 期直肠癌接受了术前或术后放疗后，在 5-FU/LV 基础上加用奥沙利铂（FOLFOX）或伊立替康（FOLFIRI）辅助化疗的疗效。该研究后来被一项贝伐单抗的试验所取代，但早期报告显示这组人群（165 例）使用 FOLFOX 是安全的<sup>348</sup>。非盲的 ADORE II 期试验将 321 例新辅助治疗及手术切除后的直肠癌患者随机分配到 5-FU/LV 或 FOLFOX 两个辅助化疗组<sup>348</sup>。结果显示 FOLFOX 组的 3 年 DFS 更高，为 71.6% 对 62.9%（HR, 0.66; 95% CI, 0.43-0.99; P=0.47）。CAO/ARO/AIO-04 试验发现，在 5-FU 新辅助和辅助治疗中加入奥沙利铂可改善 3 年 DFS（75.9% 对 71.2%; P=0.03）<sup>277</sup>。

最近一项研究发现，接受新辅助放疗后获得完全病理缓解的患者术后未行额外的辅助化疗的 5 年 DFS 和 OS 分别为 96% 和 100%<sup>349</sup>。另外，一个包含 4 个随机对照试验（1196 例患者）的荟萃分析显示，对于 II/III 期直肠癌的患者，在术前新辅助治疗及手术后进行 5-FU 为基础的辅助化疗（5-FU/LV，卡培他滨或 CapeOx）不改善 OS、DFS 及远处转移率<sup>350</sup>。然而，更近期的研究发现，加用辅助奥沙利铂为基础的辅助化疗可改善 DFS，但上述荟萃分析未包含该项，并且其他荟萃分析均得出了相反的结论<sup>351,352</sup>。本专家组仍支持使用辅助化疗。

NCCN 结直肠癌数据库的一项近期分析显示，2073 例 II/III 期直肠癌患者接受新辅助治疗后，203 例患者（9.8%）未接受任何指南中推荐的辅助化疗<sup>353</sup>。多因素分析发现完全病理缓解，感染，回肠/结肠造口未回纳，年龄，较差的体力状态，医保或贫穷等因素与未接受辅助化疗相关。SEER 数据库的研究结果显示，在普通患者群中接受上述辅助治疗者甚至更少（61.5%）<sup>354</sup>。病理分级，年龄，以及术后二次住院等因素与接受辅助化疗的可能性下降相关。

尽管对 II/III 期直肠癌患者进行辅助治疗仍缺乏确凿数据的支持，专家组仍推荐 FOLFOX 或 CapeOx 作为首选方案。FLOX，5-FU/LV，或卡培

他滨单药亦作为可选方案。5-FU 和卡培他滨也许特别适合于接受过 5-FU 或卡培他滨新辅助治疗有效的患者。

**辅助治疗的时机及疗程：**2011 年一项系统回顾及荟萃分析纳入 10 项研究共 15000 例结直肠癌患者的系统回顾和 meta 分析旨在探讨手术后辅助化疗的时机问题<sup>355</sup>，结果显示化疗每延迟 4 周，总生存就降低 14%，提示医学上一旦患者身体情况允许，辅助化疗就应及早开始。这些结果与其他研究相一致<sup>356</sup>。

直肠癌辅助治疗的最佳疗程仍不明确<sup>357,358</sup>。在 MOSAIC 试验中，II/III 期的结肠癌患者接受了为期 6 个月的 FOLFOX 辅助化疗<sup>359</sup>。而术前接受放疗的直肠癌患者可缩短 FOLFOX 辅助化疗的疗程（即 4 个月）。

#### 多基因检测

现已开发数项多基因检测技术，希望可以在 II/III 期的结肠癌患者中提供预后和预测信息以帮助决定是否进行辅助治疗（详细讨论见结肠癌 NCCN 指南 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）<sup>360</sup>

在多基因分型检测技术，用于结肠癌的是“Oncotype DX 结肠癌”检测，它量化了 7 个复发高危基因和 5 个内参基因，将预后分为复发低危、中危以及高危<sup>361</sup>。对 QUASAR 和 NSABP C-07 试验中 II/III 期的结肠癌患者的临床验证显示，复发评分是 II/III 期的结肠癌复发、DFS 和 OS 的预后指标<sup>362</sup>。对于低危、中危以及高危组，3 年复发率分别为 12%、18% 及 22%。其他一些前瞻性研究亦得出相似的结论<sup>363,364</sup>。

一个近期的前瞻性验证研究评估了此技术在 II/III 期的结肠癌中预测复发的作用<sup>365</sup>。对于荷兰 TME 试验中接受手术治疗而未行新辅助治疗的患者，复发评分是预测复发、远处转移及直肠癌特异生存率的指标。在 II 期直肠癌患者中，低危、中危以及高危组 5 年复发率分别为 11%、27% 及 43%。

本专家组认为，这个测验提供的信息比其他高危因素更能提示复发风险，但是对其增加的价值提出质疑。而且，并没有证据显示在结直肠癌的患者中使用任何一种现有的多基因检测对于化疗的潜在获益有预测意义。本专家组认为

目前并没有足够数据，不支持用多基因分型的方法来决定结直肠癌患者是否接受辅助治疗。

#### 醛氢叶酸(Leucovorin)短缺

目前美国亚叶酸制剂短缺。在此情况下尚无专门的数据来指导治疗，所有的建议均为经验性。专家组提出几种可能缓解这个问题的方案。其一是使用欧洲常用的左旋亚叶酸。200mg/m<sup>2</sup>的左旋亚叶酸等效于 400mg/m<sup>2</sup>的普通亚叶酸。其二是降低所有患者的亚叶酸剂量。几项研究表明低剂量亚叶酸与高剂量同样有效。QUASAR 试验发现结直肠癌患者 R0 切除后用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 175mg 与 25mg 生存率和 3 年复发率没有差别<sup>366</sup>。另一项研究发现转移性结直肠癌用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，亚叶酸剂量 500mg/m<sup>2</sup>与 20mg/m<sup>2</sup>反应率和生存率一致<sup>367</sup>。同样，Mayo Clinic 和 NCCTG 也认为用推注 5-FU 联合亚叶酸化疗，尽管两组的 5-FU 剂量不同，但亚叶酸剂量 200mg/m<sup>2</sup>与 20mg/m<sup>2</sup>的疗效无差异<sup>368</sup>。最后，如果上述方法均不可行，可考虑不包含亚叶酸的方案。只要患者能耐受，而且不引起 2 度以上的毒性，5-FU 的剂量可考虑适当上调(10%以内)。

#### T1-T2 直肠癌的治疗建议

淋巴结阴性 T1 直肠癌，可经腹切除，如适合也可经肛门切除（详见手术方法）。如果局部切除术后的病理检查未发现高危因素或患者接受了经腹根治性切除术，则无需进一步治疗。然后，如果局部切除术后的病理检查发现肿瘤组织学分化差、切缘阳性、肿瘤浸润至黏膜下肌层外 1/3 (sm3 级) 或淋巴管血管浸润 (LVI) 或肿瘤重新分期为 T2，此种情况应该给予进一步的治疗。首选方案是补行开腹切除术或行放疗。经腹切除术后病理为 T3-4 或淋巴结阳性，应该给予化疗联合放疗的“三明治式”治疗方案（详见下述）。对经肛切除术后联合放疗的患者，如果达到完全缓解，可以考虑观察。这些患者的替代方案是经腹根治性切除术然后可行辅助化疗，或者仅给予化疗而不再行开腹切除术。

淋巴结阴性的 T2 肿瘤应行经腹切除术，因为单纯局部切除后可观察到高达 11%~45% 的局部复发率<sup>168,369,370</sup>。经腹切除术后病理证实的 pT1-2,N0,M0 者无需进一步治疗。如果病理检测为 pT3-4,N0,M0 或淋巴结阳性，专家组推荐术后应接受“三明治式”的辅助治疗方案，包括(1)初始第一疗程的 5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 CapeOx 的辅助化疗<sup>371</sup>，然后进行(2)同期 5-FU/放疗（持续灌注[首选]或推注+LV）或同期卡培他滨/放疗(首选)，然后再进行(3)5-FU±LV 或 FOLFOX 或卡培他滨或 CapeOx 的辅助化疗。这些患者的可替代治疗方案包括观察，或给予单纯化疗而不放疗。病理检查 N1 的患者应该接受化疗联合放疗的“三明治式”治疗。

专家组推荐围手术期总疗程为大约 6 个月。

#### T3-4 直肠癌,淋巴结阳性,局部不可切除或医疗上无法进行手术直肠癌患者的治疗建议

术前临床分期为可切除的 T3-4,N0，或者任何 T,N1-2，或者局部无法切除的患者有 3 种可行的治疗模式：1) 化疗+长程放疗→手术（如果可能）→辅助化疗；或 2) 短程放疗（T4 期不推荐）→手术（如果可能）→辅助化疗；或 3) 化疗→放疗→手术（如果可能）。5-FU 持续灌注/放疗或卡培他滨/放疗（两者均为 1 级证据）不论在何种治疗模式，均是首选的放化疗方案。另一可选择的放化疗方案为 5-FU 静脉推注+LV/放疗。首选的术前化疗方案是 FOLFOX 或 CapeOx；其他可选方案是 5-FU/LV 或卡培他滨单药。术后辅助治疗可选 FOLFOX（首选）、CapeOx（首选）、5-FU/LV 或卡培他滨。

术前治疗后应考虑予以切除肿瘤，除非存在明显的禁忌。专家组建议临床治疗反应欠佳并不是手术的禁忌，通常情况下手术探查是合适的。患者应在治疗结束 5-12 周内施行经腹切除。专家组推荐术前/术后治疗（包括化疗和放疗）的总疗程为期 6 个月。当初始治疗结束后仍存在手术禁忌，患者应接受系统的全身治疗（详见 *NCCN 指南之进展期或转移性结肠癌化疗方案*）。此种情况下 FOLFOXIRI 方案是不推荐的。

不可切除肿瘤的放射剂量则应达到 54Gy 以上，而小肠的照射剂量应限制在 45Gy 以内。作为一种额外加量放射(boost radiation)，术中放疗(IORT)

<sup>372-376</sup> 直接将肿瘤暴露于放射线中，并可以将周围正常组织移出治疗野从而减少放射损伤，可以考虑应用于 T4 或复发性肿瘤或切缘太近或阳性的情况下以增加切除率。如果没有 IORT 的条件，可考虑予有限局部照射野追加外照射 10-20Gy 或近距离照射。

### 转移性直肠癌的处理原则

确诊为结直肠癌的患者大约 50%-60% 发生转移<sup>377-379</sup>，而且其中的 80%-90% 为不可切除肝转移<sup>378,380-383</sup>。结直肠癌的转移更常见的是在治疗后的随访中出现，肝脏为最常转移的器官<sup>384</sup>。然而，大约 20%~34% 的结直肠癌会出现同时性肝转移<sup>383,385</sup>。有证据表明与异时性肝转移相比，同时性肝转移常意味着病变范围更广和预后更差。在一个回顾性研究中，接受结直肠癌肝转移瘤切除的 155 例患者中，与异时性肝转移相比，同时性肝转移者具有较多的肝脏部位受累 (P=0.008) 和更多的双肝叶转移 (P=0.016)<sup>386</sup>。

据估计死于结直肠癌的患者尸体解剖时有超过一半的发现有肝转移，因此，对这类患者的大多数而言，肝转移是主要的致死原因<sup>387</sup>。结直肠癌致死患者的尸体解剖报告显示大约三分之一患者中肝脏是唯一的转移部位<sup>382</sup>。而且，很多研究的结果表明结直肠癌肝转移后如果不接受手术治疗，5 年生存率相当低<sup>378,388</sup>。某些临床病理因素，例如肝外转移瘤的存在、转移瘤数目>3 个、转移前的无瘤生存期<12 个月，与结直肠癌患者的不良预后相关<sup>385,389-393</sup>。

其他一些学术组织，包括 ESMO，已经专门制定了转移性结直肠癌的治疗指南<sup>394</sup>。如下讨论 NCCN 的推荐。

### 结直肠癌转移瘤的外科治疗

研究表明如果选择性地给结直肠癌肝转移患者手术切除肝转移瘤，仍然有获得治愈的可能，因此，对结直肠癌肝转移的部分患者而言，治疗的

目标应该是根治<sup>378,395</sup>。最近已经有报道结直肠癌肝转移切除后的 5 年无瘤生存率接近 20%<sup>390,393</sup>，最近的一项荟萃分析显示 5 年总生存已达 38%<sup>396</sup>。而且，回顾性研究和荟萃分析表明，单发肝转移的患者，肝切除术后 5 年总生存率高达 71%<sup>397-399</sup>。因此，结直肠癌肝转移的处理过程中，如何判断转移瘤患者是否适宜手术切除或潜在适宜手术切除以及随后的手术方式选择就显得尤为重要<sup>400</sup>，将在下面详细阐述（见判定可切除性）。

有时结直肠癌的转移发生于肺<sup>377</sup>。在结直肠癌肝转移章节讨论的大部分治疗推荐均适用于结直肠癌肺转移的治疗<sup>177,401,402</sup>。对部分严格挑选的病例，可以施行肝、肺转移瘤的联合切除术<sup>402-407</sup>。

转移性结直肠癌患者，支持切除肝外转移瘤的证据非常有限。最近的一项回顾性研究分析了同期完全切除肝转移瘤和肝外转移瘤的疗效，发现 5-年生存率低于无肝外转移者，而且最终所有伴有肝外转移者均出现了肿瘤复发<sup>408,409</sup>。然而，最近一项纳入 1629 例结直肠癌肝转移的全球分析提示，171 例患者 (10.4%) 同时接受了肝外和肝脏转移瘤切除，其中 16% 的患者在中位随访时间达 26 个月时仍然时无瘤生存。该结果提示，对经过良好选择的患者（即那些总的转移瘤数目更少的患者），同时切除（肝外和肝脏转移瘤）可能会带来显著的生存获益<sup>407</sup>。近期一项系统回顾得出相似的结论，经过严格挑选的病例，也许可以从该治疗模式中获益<sup>410</sup>。

近来有资料提示对于肝切除术后仅限于肝脏的复发瘤，二次手术切除仍然可以安全的实施。但是，回顾性分析显示，随后的每次有根治意向的手术，其 5 年生存率是下降的，而且，手术时存在肝外病灶是预后不良的独立预测因素<sup>411-414</sup>。近期一项回顾性研究入组了 43 例接受反复肝转移瘤切除术的患者，结果显示 5 年 OS 与 PFS 分别为 73% 与 22%<sup>411</sup>。一项包含 27 个研究超过 7200 例患者的荟萃分析显示，对无瘤间期长，复发肿瘤孤立、较小或局限于单肝叶，以及无肝外转移的患者实施再次肝切除术会有更大获益<sup>415</sup>。专家组的共识是肝或肺转移瘤的再次手术切除可以在严格筛选的患者中施行<sup>402,416,417</sup>。

原发瘤可切除结肠癌伴发同时性可切除转移瘤时，可采用同期或分期手术进行治疗，详见下述“同时性可切除的肝或肺转移瘤”中的讨论。原发瘤未处理的同时性不可切除转移的病人，如果未发生急性梗阻，姑息性切除原发灶的适应证相当少，全身性化疗是首选的初始治疗模式（详见“不可切除同时性肝/肺转移瘤”中的讨论）<sup>418</sup>。

### 转移瘤的局部治疗

可切除肝转移瘤的标准治疗方案是手术切除。如果切除不可行，影像介导的消融<sup>419-421</sup>或立体定向放射治疗（SBRT，立体定向毁损性放射治疗 [SABR]）<sup>381,422,423</sup>是理想可行的方案详见以下的相应阐述。然而，很多患者并不适合手术治疗，或者所患肿瘤无法通过 SBRT 达到边缘清楚的毁损治疗<sup>420</sup>或无法安全地接受 SBRT。无法手术切除或经动脉毁损的仅有肝转移或主要病变位于肝脏的转移性结直肠癌患者，经过筛选后可以给予以肝脏为导向的其他局部治疗<sup>424-426</sup>。

一项纳入 90 个研究的荟萃分析显示肝动脉灌注（HAI）、放射性栓塞和肝动脉插管栓塞化疗（TACE）对于不可切除的结直肠癌肝转移具有相似的疗效<sup>427</sup>。局部治疗的更详细阐述见下。非根治性的肝脏为导向的治疗方法在结直肠癌肝转移治疗中的应用仍倍受争议。

### 肝动脉灌注（HAI）

在进行肝切除术同时安置一个肝动脉灌注港或可移植泵，以便术后进行肝动脉灌注（HAI）治疗肝转移瘤，这仍不失为一个治疗选择并写入指南（2B 类证据）。一项随机临床研究中，肝转移瘤切除后的患者，使用 HAI 灌注去氧氟尿苷和地塞米松，同时联合静脉 5-FU（±LV）全身化疗的患者其 2 年肝脏无瘤生存率要优于单纯化疗组<sup>382,428</sup>。该研究效力不足于检验长期生存结果，但在随访的后期发现 HAI 组有生存更优的趋势（无统计学显著差异）<sup>382,429</sup>。一些其他试验也显示 HAI 比全身化疗更能缩小肝转移瘤，

延长肝病灶进展时间，但无益于生存期<sup>382</sup>。一些研究提示 HAI 可能在将不可切除肝转移转化为可切除的治疗中是有帮助的<sup>430,431</sup>。

应用 HAI 时也同样遇到了类似于如何选择病人进行术前化疗那样的问题<sup>395</sup>。HAI 治疗的局限性包括潜在的胆道毒性<sup>382</sup>和需要专业技术人员。专家组的建议是 HAI 应该在这项技术的内、外科处理方面都很有经验的中心进行。

### 动脉导向的栓塞治疗

经动脉的化疗栓塞（TACE）是通过肝动脉插管栓塞引起血管闭锁并进行局部化疗<sup>425</sup>。近期一项随机临床研究应用 HAI 灌注荷载伊立替康的药物释放载体珠（DEBIRI），结果显示有 OS 获益（22 vs 15 个月， $P=0.031$ ）<sup>432</sup>。2013 年一项 meta 分析总结了 5 项观察性研究和 1 项随机对照研究，尽管现有数据表明 DEBIRI 似乎对于结直肠癌肝转移是安全和有效的，但仍然需要更多的临床研究来验证<sup>433</sup>。最近一项研究纳入 60 例结直肠癌肝转移患者，随机接受 FOLFOX/贝伐单抗或 FOLFOX/贝伐单抗+DEBIRI<sup>434</sup>，结果发现 DEBIRI 能显著改善主要研究终点 ORR（2 月时 78% vs 54%； $p=0.02$ ）。

类似的研究还有荷载阿霉素的载体珠。支持该治疗方法的最强疗效数据来源于原发性肝细胞癌的几项 II 期临床研究<sup>435-440</sup>。最近的一项系统回顾得出结论，目前的数据尚不足以推荐 TACE 做为结直肠癌肝转移的治疗手段，除非是临床研究<sup>441</sup>。

经动脉导向的栓塞治疗用于肝转移为主的转移性结直肠癌，尤其是钇-90 玻璃微球选择性内放射（见下述“放射栓塞”），专家组相信对于严格筛选的患者，尤其是化疗耐药或进展后的患者，是一种治疗选择。

### 肝脏或肺为导向的放疗

肝脏为导向的放疗方法包括微球体动脉放射栓塞术<sup>442-452</sup>以及适型（立体）外照射放疗（EBRT）<sup>453</sup>。

对转移部位进行外照射放疗（EBRT）可应用于严格挑选的、肝或肺转移瘤数目局限为几个的病例或患者有相关症状或者临床试验。放疗应该使用高度适型的方式且不应替代手术切除。可能的放疗技术包括 3D 适型放疗、立体定向放疗（SBRT）<sup>381,422,423,454,455</sup> 和 IMRT（调强放疗），后者通过计算机成像手段将放射集中在肿瘤部位，潜在减少正常组织的放疗毒性<sup>456-459</sup>。

### 放射性栓塞

最近的一项前瞻性 III 期随机临床试验发现，44 例仅有肝转移的结直肠癌患者在初始治疗失败后接受全身化疗联合放射栓塞，能延长 PFS（2.1 对 4.5 个月， $p=0.03$ ）<sup>460</sup>。而该疗法对主要研究终点肝转移瘤进展时间影响更甚（2.1 对 5.5 个月， $p=0.003$ ）。一项前瞻性、多中心 II 期临床研究使用钇-90 玻璃微球对经过标准治疗失败后的结直肠癌肝转移病灶进行放射栓塞治疗，获得了 2.9 个月的中位 PFS<sup>461</sup>。在治疗失败的病例中，原发瘤切除时 CEA 水平  $\geq 90$  和淋巴血管浸润阳性是 OS 的不良预后因素<sup>451</sup>。有几个更大宗病例的临床研究探索钇-90 玻璃微球用于标准治疗失败后的结直肠癌肝转移，结果表明该项技术是安全的，而且可能带来某些临床获益<sup>444,462,463</sup>。

2015 年 ASCO 年会报到的 III 期随机对照研究 SIRFLOX（钇-90 玻璃微球联合 FOLFOX 士贝伐单抗对比 FOLFOX 士贝伐单抗）<sup>464</sup>，研究评估了钇-90 玻璃微球放射性栓塞一线治疗 530 例结直肠癌肝转移的安全性和有效性。尽管主要研究终点 PFS 并未达到，FOLFOX 士贝伐单抗组 10.2 月，钇-90 组 10.7 月（HR, 0.93; 95%CI, 0.77-1.12;  $p=0.43$ ），但研究组的肝脏 PFS 显著延长（钇-90 组 20.5 月对比单纯化疗组的 12.6 月； $p=0.002$ ）。

尽管放射栓塞的毒性相对较低，但支持其有效性的证据却仅限于几个很小型的临床研究，且显示该技术能影响患者生存的证据非常有限<sup>464-467</sup>。经动脉导向的栓塞治疗用于肝转移为主的转移性结直肠癌，尤其是钇-90 玻

璃微球选择性内放射（见下述“放射栓塞”），专家组的共识是对于严格筛选的患者，尤其是化疗耐药或进展后的患者，这是一种治疗选择。

### 肿瘤消融术

对于转移瘤可切除者，尽管手术切除是局部治疗的标准，然而，有些肝/肺的寡转移可以采用消融技术治疗<sup>468</sup>。消融技术包括射频消融（RFA）<sup>420,469</sup>、微波消融、冷冻消融、经皮无水乙醇注射和电凝等。对于那些不适合手术的、经过肝切除后复发的体积较小的肝转移瘤，能通过消融获得良好的边缘，越来越多的证据显示 RFA 是一个合理的治疗手段<sup>420,469-472</sup>。RFA 以外的其他技术的数据则相当有限<sup>473-479</sup>。

一些回顾性研究比较了射频消融（RFA）和手术切除治疗肝、肺转移瘤的疗效<sup>398,479-482</sup>，其中大多数研究均显示手术切除无论在局部复发率还是 5 年生存率方面都优于<sup>468,483</sup>。肝转移瘤单纯手术切除疗效优于 RFA 的原因到底是由于患者选择的偏倚还是 RFA 的技术局限，或者是两个因素的共同作用，目前尚不清楚<sup>481</sup>。2010 年 ASCO 的一项临床证据综述表明，在结直肠癌肝转移的治疗领域，有关 RFA 的价值研究还不充分，迄今未有随机对照试验结果报道<sup>479</sup>。ASCO 专家组认为目前该领域亟需进行更多的研究。2012 年 Cochrane 数据库分析显示出与近期一项荟萃分析相似的结果<sup>475,478,484</sup>。

近期一项临床研究<sup>485</sup>入组了 119 例患者，随机分为系统化疗组及系统化疗+RFA 组，结果显示 OS 并无差异，但是 3 年 RFA 组 PFS 存在获益（27.6% vs. 10.6%；HR, 0.63; 95% CI, 0.42-0.95;  $P=0.025$ ）。同样的，近期有关 RFA 的两项研究和一篇专家立场论文指出，对于经过筛选的、能够通过 RFA 进行足够边缘而消融的体积较小转移瘤，RFA 也许能带来可以接受的肿瘤学效果<sup>419-421</sup>。

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

## 肿瘤腹膜播散

大约有 17% 的转移性结直肠癌有腹膜播散，2% 的患者腹膜播散是唯一的转移方式<sup>91</sup>。相比于没有腹膜播散的患者，存在腹膜播散者往往预后较差，PFS 和 OS 都很短<sup>91</sup>。对大多数腹腔/腹膜播散的患者其治疗目标是姑息性的而不是治愈，包括全身化疗（见“晚期或转移性疾病的化疗”），必要时行姑息手术或支架扩张<sup>486-488</sup>。但是，如果如果能做到 R0，对孤立局限的腹膜转移病灶进行切除可以考虑在有相关治疗经验的中心开展。专家组提醒，在放置结肠或直肠支架后使用贝伐单抗，可能会增加肠穿孔的风险<sup>489,490</sup>。

### 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 (HIPEC)

有几项外科研究和回顾性分析探讨了细胞减灭术（即腹膜剥离手术）和腹腔热灌注化疗(HIPEC)对不伴有腹腔外转移的腹膜播散的治疗价值<sup>491-499</sup>。目前仅有一项关于此方法的随机对照研究。Verwaal 等<sup>500</sup>入组了 105 例患者，随机接受标准治疗(5-FU/ LV ±姑息手术)或激进的细胞减灭术+HIPEC（丝裂霉素 C）；47 例手术患者有 33 例术后接受 5-FU/ LV 化疗。标准治疗组和 HIPEC 组的 OS 分别为 12.6 个月和 22.3 个月 (P = 0.032)。然而 HIPEC 组的治疗相关并发症高，死亡率高达 8%，多数是肠破裂导致。并且随访结果显示 HIPEC 组也无长期生存获益<sup>501</sup>。特别指出的是，这些患者也没有用奥沙利铂、伊立替康或是分子靶向药。一些专家指出如果应用这些药物两组的生存差异会更小（对照组会有较好的结局）<sup>502</sup>。

一些报道针对 Verwaal 临床研究的结果进行了批评<sup>502</sup>。其中重要的一点是此研究入组了阑尾源性的腹膜播散癌，而这类患者应用细胞减灭术/HIPEC 会有更好的获益<sup>492,503-505</sup>。一项回顾性多中心队列研究报道，采用 HIPEC 或细胞减灭术+术后早期腹腔内化疗的方法治疗结直肠来源的腹膜播散癌和阑尾来源的腹膜播散癌的患者，中位 OS 分别是 30 和 77 个月<sup>504</sup>。

而在文章发表时，阑尾黏液腺癌引起的腹膜假性粘液瘤尚未达到中位 OS。近期一项回顾性研究入组了阑尾黏液腺癌引起的假性粘液瘤腹膜播散的患者应用细胞减灭术/HIPEC，结果显示 10 年和 15 年的生存率分别是 63% 和 59%<sup>506</sup>。该研究显示，HIPEC 未能带来生存获益，然而彻底的细胞减灭术则可以。因此，腹膜假性粘液瘤的最佳治疗方法仍未能明确<sup>507</sup>。

该治疗方法中各具体手段的作用尚未得到很好的研究。事实上，小鼠试验显示该治疗模式中的热疗可能与疗效无关<sup>508</sup>。一项回顾性研究显示高温也不会影响预后<sup>493</sup>。此外，一项随机对照研究比较了 5-FU/奥沙利铂全身化疗与细胞减灭术联合不加热的 5-FU 腹腔化疗<sup>468</sup>。尽管因为入组太差而早期终止，但分析显示细胞减灭术联合腹腔化疗要优于单纯全身化疗（2 年 OS 54% 对 38%；p=0.04）。

该治疗模式也会显著的增加并发症和病死率。2006 年的一项纳入 2 个临床研究和 12 个其他研究的荟萃分析显示并发症的发生率为 23%—44%，死亡率为 0%—12%<sup>499</sup>。而且，该方法治疗后的复发非常常见<sup>510</sup>。尽管这些风险随着时间的推移有所下降（有经验的治疗中心的死亡率为 1%-5%<sup>496,502</sup>），但该治疗方法带来的获益尚未得到很确切的证明，而且 HIPEC 仍然存有很多争议<sup>511-514</sup>。

目前专家组相信完全的细胞减灭术和/或 HIPEC 可以考虑在有经验的中心开展用于治疗选择性的、可达到 R0 切除的局限腹膜癌性播散患者。同时专家组也意识到应该开展进一步的随机对照临床研究来评估这种方法的利弊。

### 判定可切除性

专家组一致的共识是，潜在可切除的转移性结直肠癌患者，一旦确诊即应接受多学科团队会诊，包括肿瘤外科（即，应该有一位肝脏外科医生参与肝转移瘤患者的讨论），来评估切除的可能性。判定肝转移瘤是否适合手术切除的标准在于保留足够正常肝储备功能的基础上是否能获得阴性

的手术切缘来切除所有存在的肝脏病灶<sup>515-518</sup>。如果交叉断层影像学容积测定显示术后拟保留的那部分肝脏体积不足，为了增加肝体积可行目标肝段的术前门静脉栓塞<sup>519</sup>。值得注意的是单纯的肿瘤大小极少成为手术切除的禁忌症。可切除性与一些侧重姑息性评价的终点有着显著的区别，因为可切除性终点关注的是肿瘤通过手术获得治愈的潜在可能性<sup>520</sup>；只有当手术能完全切除所有已知病灶时（R0 切除）才能考虑手术，因为已经有证据表明肝转移瘤的部分切除或减瘤手术（R1/R2 切除）对生存没有好处<sup>379,515</sup>。

PET/CT 在判定转移性结直肠癌患者可切除性的作用将在以下“异时性转移性直肠癌的治疗建议”章节讨论。

### 可切除性的转化

转移性结直肠癌确诊时大多数属于不可切除。然而，对那些转移瘤仅局限于肝脏的患者，而且是因为累及重要结构而不可切除者，除非是能够获得肿瘤退缩，此时越来越多医生使用术前化疗来缩小转移瘤体积以便将其转化为可切除。而当肝脏或肺转移瘤数目太多时，单纯依赖良好的化疗疗效是不太可能让这类患者获得 R0 切除的，因为要单靠化疗完全根除一个转移瘤播散结节的几率是很低的，因此，该类转移瘤不可切除的患者应该被视为不适合接受转化性化疗。一些严格挑选的病例，当患者对化疗出现显著疗效反应后转移瘤可以从不可切除转化为可切除<sup>468</sup>。

对晚期转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用来尝试将不可切除的转移瘤转化为可切除，因为此时的治疗目的不是要具体的根除微小转移，而是让现存的可见病灶出现适当的体积退缩。应时时牢记在心的重要一点就是，含伊立替康或奥沙利铂的化疗分别会有导致脂肪性肝炎或肝窦损伤的潜在风险<sup>521-525</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，建议在病灶变为可切除后应尽早手术。一些临床试验探讨了不同的转化性化疗方案，详见下述。

在 Pozzo 等的研究中发现伊立替康联合 5-FU/LV 的新辅助化疗可以使 32.5% 的不可切除肝转移变为可切除<sup>476</sup>。所有这些患者中位随访 19 个月时

仍然存活，中位 TTP（疾病进展时间）为 14.3 个月。NCCTG 的一项 II 期临床试验中<sup>380</sup>，42 例不可切除的肝转移，接受平均 6 个月的 FOLFOX 化疗后 25 例（60%）出现肿瘤缩小，17 例（40%，有效患者的 68%）能够行肝切除。另外一项关于结直肠癌肝转移治疗的研究里，初始不可切除的 1104 例患者，经主要含奥沙利铂的新辅助化疗后有 138 例（12.5%）被认为属于“疗效显著者”可以施行二期肝切除<sup>389</sup>。这 138 例患者的 5 年 DFS 为 22%。最近，来自 N9741 随机 III 期临床试验的一项回顾性分析表明，795 例未治疗的转移性结直肠癌，接受主要含奥沙利铂的治疗后 24 例患者（3.3%，其中 2 例合并肺转移）能行根治性的转移瘤切除术<sup>526</sup>，而中位总生存时间达到 42.4 个月。

此外，有两个随机临床试验在一线治疗中比较了 FOLFOXIRI（输注 5-FU/LV，奥沙利铂，伊立替康）和 FOLFIRI 的疗效<sup>527,528</sup>。两个试验均显示 FOLFOXIRI 组明显提高了转移瘤的 R0 切除率：在 GONO 试验里为 6% 对 15%， $p=0.033$ <sup>527</sup>；而在 HORG 试验里为 4% 对 10%， $p=0.08$ <sup>528</sup>。在 GONO 试验的随访研究中发现，接受 FOLFOXIRI 化疗组患者的 5 年生存率较高（8% 对 15%），中位生存为 23.4 对 16.7 个月（ $p=0.026$ ）<sup>529</sup>。

近来文献报道，一些旨在评估术前 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合抗-EGFR 抑制剂作为转化化疗的疗效的随机临床试验取得了较好的结果<sup>530</sup>。例如，II 期试验 CELIM 将患者随机分组接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或联合 FOLFIRI<sup>530</sup>。回顾性分析显示，两个治疗组联合分析，西妥昔单抗加入化疗后 KRAS 野生型患者的手术切除率从 32% 增加至 60%（ $p<0.0001$ ）。最近发表的另外一项随机对照研究<sup>531</sup>，比较 mFOLFOX6 或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗对比单纯化疗，治疗初始不可切除的仅有肝转移的晚期结直肠癌，主要研究终点是基于 MDT 团队评估的可切除性的转化。治疗后经过评估，西妥昔单抗组 70 例患者共有 20 例被判断适合接受根治性肝切除（29%），而单纯化疗对照组 68 例患者中则只有 9 例（13%），最终，西妥昔单抗组 R0 切除率为 25.7%，而对照组为 7.4%（ $P<0.01$ ）。而且，在两组患者中均表明，与未能接受手术切除者相比，手术切除能显著延长生存时间，但接

受西妥昔单抗治疗者获得了更长的生存（西妥昔单抗组 46.4 对 25.7 月,  $p=0.007$ ；单纯化疗组 36 对 19.6 月,  $p=0.016$ ）。近期一项包括 4 随机对照试验的荟萃分析得出结论, KRAS 基因外显子 2 野生型患者化疗中加入西妥昔单抗或帕尼单抗可大幅增加化疗反应率, R0 切除率(从 11% 提高到 18%;  $RR 1.59; P = 0.04$ ), 和 PFS, 但无 OS 获益<sup>532</sup>。

对那些转移瘤不可切除但又感觉一旦肿瘤体积缩小即可潜在转化为可切除的患者, 已经有研究探索了贝伐单抗在这类患者治疗中的作用。现有的数据似乎表明贝伐单抗可以适当地提高以伊立替康为基础化疗方案的治疗反应率<sup>533</sup>, 因此, 当选择含伊立替康的化疗方案去尝试将那些不可切除病灶转化为可切除时, 联合应用贝伐单抗似乎是个合适的选择。另外一方面, 一项纳入了 1400 例患者的随机双盲安慰剂对照的临床试验结果显示, 与 FOLFOX 或 CapeOx 单纯化疗相比, 从治疗反应率或肿瘤退缩来看, 加入贝伐单抗根本没有带来额外的获益, 不论是研究者自己的评价还是来自独立的影像学评估委员会的评价均如此<sup>534</sup>。因此, 在以“转化为可切除”为目标的治疗中, 关于奥沙利铂为基础的化疗与贝伐单抗的联合应用, 似乎不该再有令人关注的争论了。当然, 因为事先并不知道是否真的可以达到可切除, 因此这种情况下使用贝伐单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗也是可以接受的。

专家组建议, 对于初始不可切除而潜在可转化的转移性肿瘤, 在化疗开始后 2 个月要重新评估可切除性, 对于那些继续接受化疗的患者, 也应该每 2 个月重新评估一次手术的可能性<sup>525,535-537</sup>。报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后, 出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>521</sup>。因此, 为了限制肝脏毒性的发生, 建议在病灶变为可切除后应尽早手术。

### 可切除转移性疾病的新辅助和辅助治疗

为了尽量消除微转移灶, 专家组建议欲行肝或肺转移瘤切除术的晚期结直肠癌患者, 大多数应接受晚期疾病有效的化疗方案共为期6个月的围手

术期化疗（围手术期生物靶向药物的使用为2B类推荐）。近期报道了一项纳入3个随机对照临床研究的642例结直肠癌肝转移患者的荟萃分析<sup>538</sup>。结果显示化疗组患者有PFS (HR, 0.75; CI, 0.62-0.91;  $P = 0.003$ )及DFS (HR, 0.71; CI, 0.58-0.88;  $P = 0.001$ )获益, 但无OS (HR, 0.74; CI, 0.53-1.05;  $P = 0.088$ )获益。2015年发表的另外一个Meta分析, 纳入了10个研究共计1896例可切除的结直肠癌肝转移患者, 结果也发现围手术期化疗改善了DFS (HR, 0.81; 95%CI 0.72-0.91;  $p=0.007$ ), 但是未带来OS的改善 (HR, 0.88; 95%CI 0.77-1.01;  $p=0.07$ )<sup>539</sup>。另外两篇近期的Meta分析也显示辅助化疗并不能延长可切除转移瘤的OS<sup>540,541</sup>

围手术期化疗方案的选择取决于以下几方面: 患者既往化疗的具体情况、疾病是同时性还是异时性、既往化疗的反应率及安全性/毒性。围手术期化疗不推荐使用生物靶向药物, 除非初始不可切除但化疗后转为可切除者。

尽管肝转移患者围手术期化疗的获益尚未得到随机临床研究的确证, 但最近EORTC的一项III期临床试验 (EORTC 40983) 表明, 可切除肝转移患者围手术期化疗加手术 (术前术后各6周期FOLFOX4化疗) 与单纯手术相比, 全组患者3年无进展生存率绝对值提高8.1% ( $P=0.041$ ), 实际能切除的患者提高9.2% ( $P=0.025$ )<sup>542</sup>。术前FOLFOX化疗的部分缓解率 (PR) 为40%, 两组的手术死亡率均 $<1\%$ 。然而两组患者的OS无统计学差异, 可能是因为单纯手术组有77%的患者接受了二线治疗, 而化疗组比例仅为59%<sup>543</sup>。

有关化疗的最佳顺序, 目前仍然不清楚。初始可切除的患者也许可以先行肝切除术, 然后给予术后辅助化疗; 另外一种可替代的治疗模式则是应用围手术期化疗 (新辅助化疗+术后化疗)<sup>540,544</sup>。

术前化疗的潜在优点包括: 及早治疗微小转移灶; 判断肿瘤对化疗的反应 (具有预后价值, 有助于制定术后治疗计划); 对那些早期进展的患

者可以避免局部治疗。而术前治疗潜在的缺点包括：错过了“手术机会的窗口期”（Window of Opportunity），可能因为肿瘤早期进展，也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难<sup>382,545,546</sup>。而且，最近发表的一个研究表明，结直肠癌转移接受术前新辅助化疗后，尽管 CT 显示获得了完全缓解，但对原来肿瘤部位进行病理检查后发现在大多数的原转移瘤部位仍然有存活的肿瘤细胞<sup>546,547</sup>。因此在新辅助化疗过程中十分关键的一点就是进行频繁的肿瘤评估，肿瘤内科医生、影像学医生、外科医生以及患者之间进行密切的沟通，以便制定合适的治疗决策，以利寻找最佳的手术干预时机<sup>521</sup>。

报道的与新辅助治疗相关的危险性还包括当使用含奥沙利铂或伊立替康的化疗后，分别出现肝窦损伤或脂肪性肝炎的潜在风险<sup>521-525</sup>。因此，为了限制肝脏毒性的发生，新辅助化疗的疗程一般限于 2-3 个月，而且，化疗中患者应该得到 MDT 的详细监测。

需要强调的很重要的一点就是，确诊为直肠癌伴有同时性可切除肝/肺转移的患者，其治疗方法与相似分期的结肠癌有所不同。具体不同包括可切除直肠癌的初始治疗中针对直肠原发瘤的术前同步放化疗，针对转移瘤的围手术期化疗加靶向治疗，以及手术切除模式（即分期或同期切除转移瘤及直肠原发灶）。初始同步放化疗的有点包括可能降低术后盆腔复发的风险，但缺点就是术前的盆腔放射治疗可能降低了对术后含贝伐单抗的全身辅助治疗的耐受性，因此，限制了后续针对全身转移性疾病的治疗。针对此类群体如何决策最佳治疗模式，现有资料依然十分有限。

由于 IV 期疾病的相关随机数据十分缺乏，很大程度上是将 III 期疾病的资料外推，专家组建议接受了肝/肺转移率切除术的患者和接受了术前同步放化疗的患者，术后接受辅助化疗。术后同步放化疗推荐用于同时性转移而没有接受术前同步放化疗而直接进行同期或分期转移瘤和直肠原发瘤切除后盆腔复发风险较高的患者（即分期为 pT3-4，任何 N，M1，或任何 T，N1-2，M1）。

### 贝伐单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗

贝伐单抗联合 FOLFOX 和 FOLFIRI 治疗晚期转移性疾病取得的疗效（详见 NCCN 结肠癌指南中“晚期或转移性疾病的化疗”）导致该联合治疗模式被尝试用于围手术期治疗。然而，术前或术后给予贝伐单抗联合基于 5-FU 的治疗，其安全性尚未得到充分评估。来自两个随机临床试验共 1132 例病例的回顾性评价显示，化疗单独或联合贝伐单抗初始治疗转移性结直肠癌，与单独化疗组相比，联合贝伐单抗治疗组的患者在化疗期间接受大手术治疗时的伤口愈合并发症增加（13%对 3.4%， $P=0.28$ ）<sup>548</sup>。但是，若化疗联合贝伐单抗或单独化疗是在手术之前进行，手术伤口愈合并发症在两组均很低（1.3%对 0.5%， $P=0.63$ ）。

最近发表的一项 meta 分析，综合了多项随机对照试验结果，发现与单纯化疗相比，贝伐单抗的联合应用与更高的治疗相关死亡率有关（ $RR=1.33$ ，95% CI, 1.02-1.73;  $p=0.04$ ）；其中，出血（23.5%），中性粒细胞减少（12.2%）和胃肠道穿孔（7.1%）是最常见的致死原因<sup>549</sup>。另一方面，联合贝伐单抗与单纯化疗相比，静脉性血管栓塞的发生率并未见增加<sup>550</sup>。

专家组不推荐在可切除转移性直肠癌术前新辅助治疗中使用贝伐单抗。对于不可切除患者使用贝伐单抗转化为可切除后，专家组推荐最后一次的贝伐单抗治疗与择期手术的间歇期，至少应有 6 周（相当于该药物的 2 个半衰期<sup>551</sup>）。

### 西妥昔单抗或帕尼单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗：

在一项由于达到研究方案规定的无效性标准而提前终止的临床研究 NEW EPOC 试验中，最近报告的数据发现对于转移性疾病的围手术期治疗，西妥昔单抗联合化疗（>85% 的患者接受 FOLFOX/CapeOX，既往使用 FOLFOX 者接受 FOLFIRI）没有任何获益<sup>552</sup>。事实上，当观察到比预期要少一半的终点事件发生时，西妥昔单抗组的 PFS 已经呈现出显著缩短（14.8 对 24.2 个月； $HR=1.50$ ，95%CI:1.00-2.25;  $p<0.048$ ）。专家组因此提出警告，尽管数据并未足够到禁止使用，但围手术期治疗中使用西妥昔单抗，可能

对患者生存带来伤害。专家组因此不推荐在可切除患者使用 FOLFOX 联合西妥昔单抗，而对那些潜在可转化为切除状态的不可切除患者，使用 FOLFOX 联合西妥昔单抗要谨慎。

### 晚期或转移性直肠癌的化疗

目前，在弥漫转移性结直肠癌的治疗中使用着多种有效的药物，无论是联合治疗还是单药治疗：5-FU/LV，卡培他滨，伊立替康，奥沙利铂，贝伐单抗，西妥昔单抗，帕尼单抗，阿柏西普（ziv-aflibercept）、雷莫卢单抗（Ramucirumab）、瑞戈非尼和三氟胸苷-Tipi 嘧啶（即 TAS-102，译者注）。治疗的选择主要取决于治疗目标、既往治疗的类型和时限以及治疗方案构成中各种药物不同的毒副作用谱。尽管在本指南中各种特定的治疗方案被按照是否适合初次治疗、第一次进展后的治疗或第二次/第三次进展后的治疗来进行分类，但重要的是要澄清这些治疗指引代表着整个治疗过程的一种延续，各线治疗的界限是模糊的而不是截然分开的。举例来说，在初始治疗中使用的奥沙利铂，因为逐渐加重的神经毒性，在治疗 12 周后或更早时候停用，此时方案中继续使用的其他药物仍应视为初始治疗。

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

对转移性直肠癌患者的整体规划治疗方法和转移性结肠癌相同。请参见结肠癌治疗指南的相关部分——“晚期或转移性肿瘤的化疗”。治疗选择的疗效预测标志物详见下述讨论。

### 西妥昔单抗和帕尼单抗的预测标志物

#### 原发瘤部位

越来越多的证据表明在转移性结直肠癌（mCRC）中，原发瘤的部位可能不但是预后因素，也是 EGFR 抑制剂的疗效预测因素<sup>553-560</sup>。例如，来自意大利三个中心的 75 例右半 mCRC 患者，一线或后线治疗中接受西妥昔单抗，帕尼单抗或西妥昔单抗/伊立替康治疗，根据原发瘤部位分析了疗效<sup>554</sup>。最后结果发现，原发灶在右半的患者没有一例出现客观缓解的，与之相对，原发瘤在左半的患者，客观缓解率为 41%（ $p=0.03$ ）。右半和左半的中位 PFS 分别是 2.3 对 6.6 个月（HR=3.97;95%CI 2.09-7.53;  $p<0.001$ ）。

原发瘤部位对 EGFR 单抗疗效预测的最强有力证据来自 CALGB/SWOG 80405 研究<sup>560,561</sup>。该研究结果显示对于全 RAS 野生型 mCRC 患者，原发瘤位于右侧（回盲部到肝曲）时，一线治疗接受含贝伐单抗的治疗患者相较西妥昔单抗治疗者，具有更长的 OS（HR 1.36;95%CI 0.93-1.99;  $p=0.10$ ）；而当原发瘤位于左侧时（脾曲到直肠），接受西妥昔单抗治疗者较贝伐单抗治疗者具有更长的 OS（HR=0.77; 95%CI 0.59-0.99;  $p=0.04$ ）<sup>561</sup>。与贝伐单抗相比，左半患者接受西妥昔单抗治疗后 OS 被延长了（39.3 月对比 32.6 月），但在右半患者中却缩短了（13.6 月对比 29.2 月）

上述这些以及其他数据提示，原发瘤起源于右侧的 mCRC 患者，如果有任何获益的话，西妥昔单抗和帕尼单抗带来的获益也是微乎其微的<sup>553,554,556,557</sup>。关于整个结肠中各种分子亚型的非随机分布，专家组相信原发瘤部位是反映这个特征的一个替代指标，正在进行的对这些研究中标本组织的进一步分析将有助于了解左右半的生物学特征差异，来更好解释目前我们已经观察到的 EGFR 靶向药物在左右半 mCRC 患者中的疗效差异。在此之前，对于 mCRC 的一线治疗，仅有那些原发瘤位于右半的患者应该给予西妥昔单抗或帕尼单抗。证据也提示对于后线治疗，原发瘤部位也是 EGFR 单抗疗效的预测指标<sup>553,554,557</sup>，但专家组需要等待更多的确证研究。在此之前，RAS 野生型的所有 mCRC 患者可以考虑在后线治疗中给予西妥昔单抗或帕尼单抗，如果之前未曾接受过此类治疗的话。

### KRAS、NRAS 和 BRAF 状态

在 49%~82% 的结直肠癌中存在 EGFR 的过表达<sup>562-565</sup>。结直肠癌肿瘤细胞的 EGFR 检测无论是对西妥昔单抗还是帕尼单抗均无疗效预测价值。来自 BOND-1 试验的数据表明肿瘤细胞 EGFR 的免疫组化染色强度与对西妥昔单抗的治疗反应率之间并没有相关性<sup>566</sup>。帕尼单抗的情况也相似<sup>567</sup>。因此，并不推荐常规检测 EGFR，也不能依据 EGFR 检测结果来推荐或排除西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗。

西妥昔单抗和帕尼单抗是作用于 EGFR 的单克隆抗体，可以抑制下游的信号通路传导，但通过免疫组化测定的 EGFR 状态并不能预测这些单抗的疗效<sup>566,568</sup>。仅约有 10% 至 20% 的结直肠癌患者应用西妥昔单抗和帕尼单抗有效<sup>566,568,569</sup>。RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 信号传导通路的下游，该通路上各成分的突变，已经成为研究的热点，以期寻找到上述治疗的疗效预测标志物。

有大量文献表明 KRAS 基因第二外显子突变预示着对西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效<sup>570-579</sup>。近来更多的证据显示 KRAS 第二外显子以外的突变以及 NRAS 突变也可以预测对西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗无效（见“NRAS 及其他 KRAS 突变”）<sup>580,581</sup>。因此，专家组强烈建议对所有转移性结直肠癌患者进行肿瘤组织（原发瘤或转移灶均可）的 KRAS/NRAS 基因突变检测。已知 KRAS/NRAS 突变的患者，均不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗，不管单药还是与化疗联合，因为这些患者不但没有机会从治疗中获益，而且还将面临治疗的毒性和费用，得不偿失。需要提示的是，贯穿本指南中凡是提及西妥昔单抗或帕尼单抗相关的治疗时，NCCN 的推荐均是这些治疗仅限于 KRAS/NRAS 野生型的肿瘤患者。关于转移性结直肠癌的 RAS 基因扩展检测，ASCO 发布了一个临时的临床观点更新，与 NCCN 专家组的推荐是一致的<sup>582</sup>。

专家组强烈推荐所有在诊断时为 IV 期的转移性患者都应行肿瘤组织（原发肿瘤或转移病灶）的基因测序，包括 RAS（KRAS 第二外显子及意外；NRAS）和 BRAF。此时推荐检测 KRAS/NRAS 基因状态并不是为一线治疗的方案选择提供倾向性，相反，更多的是为后续治疗方案的选择做计划，所以这项检测并无时间限制，患者和医生应该讨论 KRAS/NRAS 基因突变的意义，如果有突变，也应该同时提供其他治疗的选择。应该注意的是因为抗 EGFR 治疗在 I/II/III 期结肠癌的治疗中并无作用，因此不推荐在这些早期患者进行 KRAS/NRAS 测定。

KRAS 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件，故 KRAS 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性<sup>583,584</sup>。正因如此，KRAS/NRAS 基因型检测既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。在原发或转移的库存标本都可以取得的情况下，不推荐为了单独行 KRAS/NRAS 基因检测而重取新鲜组织活检。

专家推荐 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因检测仅限于在经临床检验修正法规 1988（CLIA-88）认证、有能力进行复杂的临床检验（分子病理学）的实验室进行<sup>585</sup>。没有特定的检测方法推荐<sup>586</sup>。

**KRAS 第二外显子突变：**大约 40% 的结直肠癌伴有编码 KRAS 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变<sup>570,587</sup>。有大量文献表明 KRAS 基因第二外显子突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效<sup>570-579</sup>，因此 FDA 对西妥昔单抗和帕尼单抗的产品说明书里特别指明，这类药品不推荐用于这些基因突变型的结直肠癌<sup>588,589</sup>。迄今为止，有关 KRAS 基因的预后预测价值，研究结果不尽相同。在 N0147 研究里，与那些没有突变的患者相比，具有 KRAS 第 2 外显子突变的患者，DFS 更短<sup>590</sup>。因此，推荐 KRAS 检测的理由不是预测预后。

最近 de Roock 研究发现 KRAS 基因 13 密码子（G13D）突变也许不能绝对预测对抑制 EGFR 的治疗无效<sup>591</sup>。最近的一项回顾性分析也证实了类似的发现<sup>592</sup>。而且，近期对 3 项随机 III 期研究进行的回顾性分析表明，KRAS

G13D 突变的患者，似乎对帕尼单抗的治疗无效<sup>593</sup>。一项前瞻性小 II 期研究纳入 12 例 KRAS 13D 突变而且已经接受标准治疗失败的转移性结直肠癌患者，接受西妥昔单抗单药治疗<sup>594</sup>。主要研究终点是 4 个月的 PFS，并未达到（25%），而且，没有观察到治疗反应。AGITG 的 II 期临床研究 ICE CREAM 也没有观察到西妥昔单抗对 KRAS G13D 突变型患者能带来治疗获益<sup>595</sup>。但是，在这个伊立替康治疗失败的群体中如果联合伊立替康和西妥昔单抗治疗，大约 9% 的患者出现部分缓解。目前，具有 KRAS 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴，专家组并不推荐用于常规临床实践。

**NRAS 和其他 KRAS 突变：**在 AGTIG MAX 研究里，KRAS 第 2 外显子野生型的患者，大约 10% 是 KRAS 第 3 或 4 外显子。或者 NRAS 第 2/3/4 外显子突变<sup>596</sup>。PRIME 试验结果也发现原来 KRAS 第二外显子无突变的 641 例患者中，17% 的患者存在 KRAS 第 3、4 外显子或 NRAS 基因第 2、3、4 外显子突变。该试验预设的一个回顾性亚组分析显示，与接受单纯 FOLFOX 化疗的患者相比，具有任何一个 KRAS 或 NRAS 突变的患者接受 FOLFOX 联合帕尼单抗治疗后 PFS (HR, 1.31; 95% CI:1.07-1.60; p=0.008) 和 OS (HR, 1.21; 95% CI:1.01-1.45; p=0.04) 均缩短<sup>580</sup>。这些结果提示帕尼单抗不能让 KRAS 或 NRAS 突变的患者受益，相反，可能还会带来生存受损。

近期也发表了 FIRE-3 试验的更新分析<sup>597</sup>。当考虑所有 RAS 突变 (KRAS/NRAS) 时，RAS 突变患者接受 FOLFIRI 联合西妥昔单抗治疗后，PFS 显著差于接受 FOLFIRI 联合贝伐单抗者 (6.1 对 12.2 月，P=0.004)，而另一方面，KRAS/NRAS 野生型患者在不同方案治疗后并未显示出 PFS 的差异 (10.4 对 10.2 月，P=0.54)。该结果提示西妥昔单抗似乎对 KRAS 或 NRAS 突变的患者产生治疗受损的效果。

FDA 最近更新了帕尼单抗的适应证，指出 KRAS 或 NRAS 突变的患者不适用于接受帕尼单抗与奥沙利铂为基础的化疗联合的治疗<sup>588</sup>。NCCN 结肠/直肠癌专家组相信 IV 期患者均应检测非外显子 2 的 KRAS 突变状态和 NRAS 突变状态。具有任何已知的 KRAS 突变 (第 2 或其他外显子) 或 NRAS 突变者均不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗。

**BRAF V600E 突变：**尽管 KRAS/NRAS 基因的某种突变意味着对 EGFR 抑制剂无效，但很多具有 KRAS/NRAS 野生型基因状态的患者依然对 EGFR 抑制剂无效。因此，很多研究探索了位于 KRAS/NRAS 基因下游的很多因素，期望能找到更多标志物来预测对西妥昔单抗或帕尼单抗的疗效。大约 5%-9% 的结直肠癌会出现 BRAF 基因的特异性突变 (V600E)<sup>598,599</sup>。实际上，BRAF 突变仅局限于那些不发生 KRAS 基因外显子 2 突变的患者中<sup>598,600</sup>。在 EGFR 信号传导通路上，尽管未突变的 BRAF 基因其蛋白产物的激活发生在已激活的 KRAS 蛋白的下游，但相信已突变的 BRAF 基因其蛋白产物会持续性活化<sup>601-603</sup>，由此推定，西妥昔单抗或帕尼单抗产生的 EGFR 抑制效应会被绕过。

BRAF 基因的预测作用并未明了。来源于非计划亚组分析的有限数据提示 V600E BRAF 突变的患者，无论采用何种治疗，预后均很差，但尽管如此，V600E 突变者仍然在西妥昔单抗加入一线化疗后得到一些生存获益<sup>604,605</sup>。另一方面，英国 MRC 的 COINIII 期随机临床试验发现 BRAF 基因突变型患者一线治疗时采用 CapeOx/FOLFOX+西妥昔单抗不仅无效甚至有害<sup>600</sup>。

在后线治疗中，有些回顾性的证据表明 BRAF 突变是转移性结直肠癌非一线治疗中对抗 EGFR 治疗耐药的另外一个标志物<sup>606-608</sup>，一项回顾性研究分析了 773 例对化疗耐药的结直肠癌原发肿瘤组织的 BRAF 基因状态，发现 BRAF 突变者对治疗的客观反应率 (2/24, 8.3%) 显著低于野生型者 (124/326; 38.0%, p=0.0012)<sup>609</sup>。此外，最近报道的多中心随机对照 PICCOLO 临床试验也得出相似的结果，接受帕尼单抗联合伊立替康作为非一线化疗，BRAF 基因突变型存在治疗受损<sup>610</sup>。

2015 年发表的一项 Meta 分析，纳入 9 项 III 期和 1 项 II 期研究，一共 463 例 BRAF 突变的转移性结直肠癌患者 (一线、二线或三线耐药群体)，标准治疗联合西妥昔单抗或帕尼单抗，对比标准治疗联合最佳支持治疗<sup>611</sup>。EGFR 单抗的加入并未改善 PFS (HR, 0.88; 95% CI, 0.67-1.14; p=0.33)、OS (HR, 0.91; 95% CI, 0.62-1.34; p=0.63) 或 ORR (RR, 1.31; 95% CI, 0.83-2.08; p=0.25)。同样的，另外一项 Meta 分析纳入了 7 项随机对照研究，结果发现西妥昔单抗或帕尼单抗没有改善 BRAF 突变型患者的 PFS (HR, 0.86; 95% CI, 0.61-1.21) 或 OS (HR, 0.97; 95% CI, 0.67-1.41)<sup>612</sup>。

尽管 BRAF 基因的疗效预测作用并未肯定，但是其确实是非常有效的预后预测指标<sup>587,600,605,613-616</sup>。最近公布的一项前瞻性研究，分析了 PETACC-3 试验中入组的 II/III 结肠癌患者的组织标本，发现对那些具有 MSI-L 或 MSS 的患者，BRAF 突变是总生存的预后预测因子 (HR 2.2; 95% CI: 1.4-3.4; P=0.0003)<sup>587</sup>。而且，CRYSTAL 试验的数据更新分析显示 BRAF 突变型 mCRC 预后要比野生型患者更差<sup>605</sup>。另外，AGITG MAX 试验发现 BRAF 突变可以预测 OS，HR 为 0.49 (CI, 0.33-0.73, P=0.001)<sup>614</sup>。COIN 试验中 BRAF 基因突变型患者的 OS 是 8.8 个月，而 KRAS 第 2 外显子突变型和野生型患者 OS 分别为 14.4 个月和 20.1 个月<sup>600</sup>。最近一项纳入 21 个研究共 9885 例患者的荟萃分析结果显示，BRAF 基因突变者常伴有高危的临床病理特征<sup>617</sup>，尤其是近端肿瘤 (OR, 5.22, 95% CI 3.80-7.17; P<0.001)，T4 病灶 (OR, 1.76, 95% CI 1.16-2.66; P=0.007)，以及低分化 (OR, 3.82, 95% CI 2.71-5.36; P<0.001)。

总之，专家组相信越来越多的证据显示，BRAF V600E 突变患者接受西妥昔单抗或帕尼单抗，不论单药还是和标准化疗联合，很大程度上不能产生治疗应答。专家组推荐对 IV 期患者在确诊时即进行 BRAF 基因检测 (原发灶转移灶均可<sup>618</sup>)。BRAF V600E 检测可采用福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本。一般通过 PCR 扩增和直接 DNA 测序分析方法来进行检测。等位基因特异性 PCR 是另一种可以接受的检测方法。

### HER2 过表达

HER2 是和 EGFR 相同的激酶受体信号传导通路家族成员，在乳腺癌中被成功用在晚期和辅助治疗中的靶点。HER2 在结直肠癌中的表达是很罕见的 (总体大约 3% 左右)，但在 RAS/BRAF 野生型肿瘤中的过表达率要更高 (据报道为 5%~14%)<sup>619,620</sup>。已经建议在结直肠癌中检测 HER2 表达的特殊分子生物学方法<sup>621</sup>，对伴有 HER2 过表达的转移性结直肠癌患者，已经尝试了不同的治疗方法 (例如，曲妥珠单抗联合拉帕替尼，曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗)<sup>620,622</sup>。这些方案目前均是研究性质的，鼓励患者参加临床试验。

没有证据表明 HER2 过表达具有预后价值<sup>623</sup>。然而，初步的研究结果提示 HER2 过表达可能是 EGFR 靶向药物耐药的疗效预测标志物<sup>619,624</sup>。例如，在一个 97 例 RAS/BRAF 野生的转移性结直肠癌队列研究中，不含 EGFR

单抗的一线治疗中位 PFS 不管 HER2 状态如何，都是相似的<sup>619</sup>。然而，在二线使用 EGFR 单抗治疗后，HER2 扩增者的 PFS 显著短于 HER2 未扩增者 (2.9 月对 8.1 月; HR, 5.0; P<0.0001)。需要更大型的研究来验证，因此，现在专家组不推荐检测 HER2 来判断预后或据此做治疗计划。

### Pembrolizumab 和 Nivolumab 的疗效预测: MSI 状态

IV 期肠癌中肿瘤分子特征表现为 MSI-H (错配修复缺陷, dMMR) 的比率，在临床试验中大约为 3.5%~5%，而在“护士健康研究与健康职业随访研究”中为 6.5%<sup>625-627</sup>。dMMR 肿瘤伴随有上千个突变，而这些突变编码的突变型蛋白质是免疫系统识别和攻击的潜在靶点。然而，肿瘤细胞表达的程序性死亡配体 PD-L1 和 PD-L2 通过与 T 细胞上的程序性死亡受体 1 (PD-1) 相结合从而抑制免疫应答。这个系统保证了集体免疫未经检查的免疫应答的攻击。很多肿瘤可以上调 PD-L1 从而来避免免疫系统的攻击<sup>628</sup>。因此，假设 dMMR 肿瘤可能对 PD-1 抑制剂敏感。

Pembrolizumab 是一种人源化的 IgG4 单克隆抗体，可以和 PD-1 结合，亲和力非常高，从而阻止 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的相互结合，重新恢复免疫系统的识别与应答<sup>629</sup>。Pembrolizumab 已经被 FDA 批准用于经过标准治疗后进站的恶性黑色素瘤，同时，它对非小细胞肺癌也显示出抗肿瘤活性<sup>629,630</sup>。

最近一项 II 期研究纳入了 11 例 dMMR 转移性肠癌患者、21 例 pMMR (即错配修复无缺陷) 患者及 9 例 dMMR 的非结直肠癌患者，评估 Pembrolizumab 的活性<sup>631</sup>。所有患者都是标准治疗后进站的转移性疾病，其中结直肠癌患者群体都是在接受了 2-4 线的治疗后失败的患者。研究的主要终点是免疫相关的客观反应率和 20 周的免疫相关 PFS 率。结果显示免疫相关 ORR 在 dMMR 结直肠癌组为 40% (95% CI, 12%-74%)，pMMR 结直肠癌组为 0% (95% CI, 0%-20%)，dMMR 非结直肠癌组为 71% (95% CI, 29%-96%)。三个组的 20 周免疫相关 PFS 率则分别是 78% (95% CI, 40-97%), 11% (95% CI, 1-35) 和 67% (95% CI, 22-96)。这些结果提示 MSI 是多个瘤种中 Pembrolizumab 的疗效预测标志物。而且，在 dMMR 肿瘤组的中位 PFS 和 OS 均尚未达到，而 pMMR 结直肠癌组的则分别是 2.2 和 5.0 月 (疾病进展或死亡的 HR, 0.10; p<0.001)。

Nivolumab 是另一种人源化可阻断 PD-1 的 IgG4 单抗, FDA 已经批准用于黑色素瘤和非小细胞肺癌<sup>632</sup>。一个 II 期研究探索了 Nivolumab 与 Ipilimumab 在转移性结直肠癌的价值<sup>633</sup>。dMMR 患者接受单药 Nivolumab 治疗的中位 PFS 5.3 月 (95%CI, 1.4-未达到), 而接受 Nivolumab+Ipilimumab 联合治疗的 dMMR 患者则尚未达到中位 PFS。在 pMMR 组, 综合两个治疗组的 PFS 为 1.4 月 (95%CI, 1.2-1.9)。

基于这些数据, 目前专家组推荐 Pembrolizumab 或 Nivolumab 用于 dMMR 转移性结直肠癌患者的二线或三线治疗。这两个药物其中之一治疗进展后不建议再使用另外一个药物。正在进行另外的临床研究来验证该药物在晚期肠癌的获益。

尽管 PD-1 免疫检查点抑制剂的耐受性总体良好, 但仍然会在大约 21%~41% 患者身上出现严重的毒副反应, 很多是免疫介导的<sup>631,633,634</sup>。最常见的免疫介导毒性发生在皮肤、肝、肾、胃肠道、肺和内分泌系统<sup>635-637</sup>。肺炎是 PD-1 抑制剂最严重的毒副反应之一, 接受 Pembrolizumab 或 Nivolumab 治疗的发生率大约在 3%~7%<sup>635,638-640</sup>。

### 同时性转移/可切除直肠癌的治疗建议

作为治疗前检查的一部分内容, 专家组建议对所有结直肠癌患者发现肿瘤转移时行 KRAS/NRAS 基因检测。对于 KRAS/NRAS 野生型的患者可考虑进一步检测 BRAF 分型。(参见西妥昔单抗或帕尼单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗: KRAS、NRAS 和 BRAF 基因状态的作用, 上述)。

结直肠癌伴同时性肝转移, 原发病灶和肝转移病灶的切除可以在新辅助治疗后采用同期或分期手术切除 (详见下述)<sup>641-648</sup>。过往, 在分期手术的模式中, 通常先切除原发病灶。然而, 肝切除优先于原发病灶切除的模式目前已被广泛认同。此外有最新数据显示, 在肝转移瘤手术后、原发病灶手术前加入化疗的治疗模式可能对部分患者显效, 尽管仍需要进一步研究证实<sup>649-651</sup>。而且, 该情况下对于 T1-T3 的直肠原发病灶, 给予新辅助短程放疗也是一种治疗选择<sup>652</sup>。对肝脏的寡转移, 局部毁损性治疗手段可以考虑用来替代手术或联合手术一起应用 (见上述, 转移瘤的局部治疗), 但手术切除依然是首选。

正如指南中所述, 对可切除的同时性转移的治疗规划有几种可取的模式。围手术期的化疗和放疗疗程同样不应超过 6 个月。

在 2014 版的指南中, 专家组删除了初始治疗为手术的治疗模式, 因为他们相信绝大多数的患者应该接受术前治疗。初始治疗为全身化疗的目的是彻底根除可能的微小转移, 而术前巩固放疗的目的强化肿瘤的局部控制。接受术前新辅助放疗者, 应该在新辅助治疗结束后 5-12 周内进行手术切除。但专家组也认识到, 一些患者也许不适合接受术前化疗或放疗, 对这些患者应进行合适的临床判断。

### 同时性转移/不可切除直肠癌的治疗建议

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

如果患者无症状且肝/肺转移瘤判断为不可切除, 专家组推荐根据转移性肿瘤的一线治疗来进行初始化疗, 以期将这些患者变为可切除 (参见上述“判定可切除性”和“可切除性的转化”)。潜在可转化为切除的患者应该考虑使用高反应率的化疗方案<sup>653</sup>, 化疗后 2 个月重新评估可切除性, 如果继续化疗则每 2 个月应该再次评估。

近期一些研究表明, 对不可切除的转移性结直肠癌切除原发病灶可能会有 OS 及 DFS 获益<sup>654</sup>。其他回顾性分析也显示有潜在获益<sup>655,656</sup>。然而, 前瞻性多中心 II 期临床研究 NSABP C-10 试验表明, 无症状不可切除转移性结直肠癌患者接受贝伐单抗+mFOLFOX6 但不行原发病灶切除仍有较好的生存获益<sup>657</sup>。中位总生存期 19.9 个月。值得注意的是, 在一线全身化疗起始的 1 至 2 周就会有症状改善。此外, 原发病灶引起的并发症较少见<sup>418</sup>, 并且切除原发病灶也会延迟化疗。实际上, 一项近期的系统回顾得出结论, 切除原发病灶既未减少并发症的发生也没有改善 OS<sup>658</sup>。然而, 另外一项不同的系统分析则得出不同结论, 认为切除原发病灶可能带来生存获益, 尽管数据不是很强大<sup>659</sup>。另一项纳入 5 个研究的荟萃分析对比了开放与腹腔镜姑息性结肠切除术的效果<sup>660</sup>, 发现腹腔镜组患者住院时间更短 (P<0.001), 术后并发

症率更低 ( $P=0.01$ )，以及失血量更少 ( $P<0.01$ )。总体而言，专家组认为切除原发灶弊大于利，因此原发灶姑息切除仅推荐于即将发生肠梗阻或急性大出血的情况<sup>418</sup>。

原发肿瘤未切除不是使用贝伐珠单抗的禁忌证。切除原发灶不能降低胃肠道穿孔的风险，因为总体来说大肠穿孔，尤其是大肠癌原发病灶的穿孔是很罕见的。（详见 NCCN 结肠癌治疗指南的讨论部分之“晚期或转移性疾病的化疗”章节）

### 异时性转移性直肠癌的治疗建议

基于精细的增强 CT 或 MRI 对于转移瘤诊断的资料，如果转移瘤为潜在可切除，此时应考虑行 PET-CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围。这种情况下 PET-CT 可以发现可能存在的肝外转移灶，从而避免了手术治疗<sup>661,662</sup>。一项最近的针对可切除异时性转移患者的随机对照临床试验同时评估了 PET-CT 对潜在可治愈疾病的判定能力<sup>663</sup>。该试验中 8% 的患者在 PET-CT 检查后改变了原有的手术计划，尽管未能影响生存结果。2.7% 的患者因发现了更多的转移灶（骨，腹膜/网膜，腹腔淋巴结等）而取消了手术。此外，1.5% 的患者接受了更大范围的肝切除术，3.4% 的患者切除了更多的脏器。PET-CT 组中有 8.4% 的患者出现了假阳性的结果，均由活检和进一步影像学检查证实。一项纳入 18 个研究共 1059 例结直肠癌肝转移患者的 Meta 分析发现 PET 或 PET/CT 改变了 24% 患者的处理策略<sup>664</sup>。

与其他诊断 IV 期疾病的情况一样，应留取原发或转移肿瘤组织进行 KRAS/NRAS 基因分型，以评价抗 EGFR 靶向药物是否适合该患者使用。尽管 BRAF 基因状态检测可以考虑在那些 KRAS/NRAS 野生型的肿瘤患者进行测定，但目前 BRAF 检测对于是否选择抗 EGFR 治疗并不是一个必选项目。（参见上述“西妥昔单抗和帕尼单抗用于可切除转移性疾病的围手术期治疗：KRAS、NRAS 和 BRAF 状态的作用”）。专家组推荐多学科团队的专家之间应保持密切的沟通，包括一旦确诊，即应由具有肝及肺转移瘤切除经验丰富的外科医生实施预先评估。

还有另外两个因素使得异时性转移的治疗有别于同时性转移：对患者既往化疗情况的评估；无需行原发肿瘤切除术。可切除患者根据既往是否

接受过化疗来进行分类。对既往接受过化疗的可切除转移瘤，治疗方法为手术+为期 6 个月的围手术期化疗（术前或术后或术前+术后），化疗方案的选择参照之前的治疗。对肝脏的寡转移，局部毁损性治疗手段可以考虑用来替代手术或联合手术一起应用，但手术切除依然是首选（见上述“转移瘤的局部治疗”）。对既往无化疗的患者，首选 FOLFOX 或 CapeOx 方案化疗，其他 2B 类可选方案包括 FLOX、卡培他滨单药以及 5-FU/LV。亦有部分异时性转移的患者不推荐接受围手术期化疗。尤其对于既往接受过手术切除及辅助化疗的患者，可以选择观察或晚期肠癌有效的化疗方案。若既往接受过含奥沙利铂的化疗，则观察应作为首选。此外，对新辅助治疗后肿瘤进展的患者也可以选择观察。

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

### 晚期结直肠癌临床试验的研究终点

关于什么是晚期结直肠癌临床试验的最佳研究终点，过去几年里有很多的争论<sup>665</sup>。生活质量毋庸置疑是一项有意义的临床指标，但在临床试验中却很少进行测量<sup>666</sup>。而 OS 尽管也是一项很重要的临床预后指标，由于所需病例样本数较大并且需要长期随访，所以也较少应用<sup>666</sup>。通常会用 PFS 来替代 OS，但是它与 OS 的相关性不是最一致的，尤其是对那些采用后续治疗的患者<sup>666-668</sup>。GEMCAD（西班牙消化道肿瘤多学科协作组）近期针对那些把 PFS 作为最终研究终点的临床试验设计提出了一些特别的观点<sup>669</sup>。

近期的一项荟萃分析，纳入了 3 项随机对照试验的数据，对已经考量了后续治疗的终点进行了探讨，包括：疾病控制时间，也就是每种有效治疗的 PFS 时间总和；至治疗失败时间，包括各种治疗手段的间隔时间，到所计划的治疗结束时为止（死亡所致、疾病进展或是应用新药）<sup>667</sup>。作者发现这些研究终点与 OS 的相关性要比 PFS 与 OS 之间的相关性要好。另

外一个替代终点，至肿瘤生长时间，也认为可以预测 OS<sup>670,671</sup>。仍需要对这些终点及其他的替代终点进行评估。

## 治疗后的监测

通过对结直肠癌根治术后的监测，可以评价治疗相关的并发症，发现可根治性切除的复发转移病灶，以及发现早期未浸润的异时性多原发肿瘤。一项纳入18个结肠癌辅助治疗大样本试验共20898例病例的荟萃分析，其结果表明80%的肿瘤复发发生在原发瘤手术根治性切除后头3年内<sup>672</sup>，而最近的一项研究发现95%的复发发生在术后头5年内<sup>673</sup>。

直肠癌术后患者的随访与监测方法与结肠癌的相似。

## 区域局限性疾病的监测

对 II 期或 III 期患者术后进行更密切随访和监测的优点，在几项旧的前瞻性研究<sup>674-676</sup>和最近的多个荟萃分析中得到了展示，后者的随机对照试验比较了低强度和高强度的术后随访监测计划<sup>677-680</sup>。比较可切除直肠癌中推注5-FU与推注5-FU/LV疗效的协作组试验0114其最终结果表明，5年以后局部复发率仍然持续上升<sup>254</sup>。还有另外一个基于人群的报告显示，结直肠癌局部复发再次治疗后仍然有可能取得长期生存(总体5年相对生存率15.6%)，因此支持在这些患者中开展更密切的术后随访与监测<sup>681</sup>。

在最近发表的一项1202例患者的随机对照研究中观察到，根治性手术切除后的 I / II 期患者，接受影像学或CEA强化监测方案的患者，与那些仅在出现症状后接受最少检查随访的患者相比，能发现更多的可根治性治疗的转移性病灶，但把CT和CEA联合检测组则没有更多的优势(最少检查随访组2.3%，CEA组6.7%，CT组8%，CEA联合CT组6.6%)<sup>682</sup>。在这个研究中，与最少检查随访组相比，不论是常规CEA或CT或二者联合监测，并未带来死亡率的下降(死亡率 18.2%对15.9%，差值2.3%，95%CI:-2.6%~7.1%)。因此，作者的结论是与基于症状发生的随访检查相比，其他任何一种监测

随访策略似乎均不能带来一个很大的生存优势<sup>682</sup>。

CEA观察研究比较了常规随访模式与每两个月一次的CEA监测，如果CEA升高超过两次，则行影像学检查，在荷兰的11家医院一共纳入了3223例无转移的结直肠癌患者进行研究<sup>683</sup>。结果发现与常规随访模式相比，强化的CEA监测模式能发现更多的复发转移，以及更多的还能得到潜在根治性治疗的转移复发，同时，转移复发被发现的时间也缩短了。另外一项纳入1228例患者的随机对照研究发现强化随访较非强化随访(更少频次的结肠镜、肝脏超声检查，没有每年一次的胸部X线照片)能更早地发现复发，但没有影响到OS<sup>684</sup>。

随机对照III期研究PRODIGE 13将针对II/III期结肠癌和直肠癌的根治术后随访，会比较不同随访方案的5年OS，强化影像学检测方案(腹部超声，胸/腹/盆腔CT，和CEA)对比非强化方案(腹部超声和胸部X-线照片)<sup>685</sup>。

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

专家组推荐对于 I 至 III 期患者接受成功的治疗后(即无肿瘤残存)的监测包括：每3-6月一次病史询问和体格检查并持续2年，然后每6月一次直至满5年；如果临床医生认为(一旦复发)患者适合接受积极的根治性手术的III期和II期患者，应行基线CEA检测(见CEA升高的处理)，然后每3-6个月一次，持续2年<sup>686</sup>，随后每6月一次直至满5年<sup>677,686,687</sup>。

结肠镜检查推荐在手术切除后1年左右进行(如果术前因为梗阻没有行肠镜检查者在大概3-6个月时进行)。推荐3年后重复肠镜检查，然后每5年检查一次；一旦肠镜发现晚期腺瘤(绒毛状息肉，息肉>1cm或高级别上皮内瘤变)，则应1年内重复肠镜检查<sup>688</sup>。如果患者发病年龄小于50岁则应该行更频繁的肠镜检查<sup>688</sup>。结肠镜随访的目的是发现和切除异时性息肉，

因为数据显示有结肠癌病史的病人患结肠第二原发癌的危险性增加，尤其是在术后头2年内<sup>689</sup>。但是，治疗后的结肠镜随访并没有通过早期检出原发肿瘤复发而提高了患者的生存期<sup>688</sup>。

使用带EUS（内镜超声）功能的直肠镜或MRI来评估直肠吻合口是否复发的做法，仅推荐用于经肛门局部切除的患者。除此以外，直肠镜检查不推荐用于其他患者，因为对这些患者来说孤立的局部复发是很罕见的，也是几乎不可治愈的。事实上，一项单中心研究发现，112例直肠癌患者接受TME治疗，仅有1例出现局部复发，而且，这还不是通过直肠监测而是通过CEA和症状来发现的<sup>690</sup>。在这112例患者中，一共施行了20次肛门镜、44次直肠镜和495次软式乙状结肠镜检查。

胸/腹/盆腔CT检查推荐每3-6个月一次，一共2年，然后每6-12月一次，持续到术后5年。<sup>677,691</sup>CT扫描主要用来发现是否存在潜在可切除的转移灶（主要位于肝和肺），因此，对不适合行潜在根治性肝或肺转移瘤切除术的患者，不应常规推荐CT扫描。最近的一项分析显示，结直肠癌肝转移切除或消融后，用于监测的影像检查的频率与第二次手术干预的间隔时间及总的生存间期之间并不存在显著关系<sup>692</sup>。那些接受每年一次CT扫描者中位生存54月，而那些每年扫描3-4次者中位生存43月（ $p=0.08$ ），提示在该群体患者中每年一次的CT扫描也许就足够了。

5年以后CEA监测和CT扫描不作为常规推荐。同样，不推荐PET-CT为常规术后复发的随访监测<sup>691,693</sup>。PET/CT的CT检查通常不是增强的，因此，不符合常规监测要求的质量。

ASCO临床实践指南委员会最近批准了安大略癌症协会（COO）制定的结直肠癌患者“随访监测方案”和“二级预防措施”<sup>694,695</sup>。这些指南与NCCN结肠癌指南中的随访监测推荐仅有轻微不同。尽管ASCO/COO推荐术后头三年每年一次胸腹部CT检查，但NCCN专家组推荐术后头5年内每半年到1年一次扫描（比每年一次更频密的扫描为2B类推荐）。专家组如此推荐的理由是大约10%的复发是发生在3年以后<sup>673,696</sup>。美国结直肠外科医生协

会也颁布了随访指南，与NCCN的监测随访推荐非常相似<sup>697</sup>。其中不同的一点就是对于那些医生认为复发风险增高的I期结肠癌/直肠癌术后随访纳入了强化随访监测方案。

### 转移性疾病的监测

转移灶切除后的患者一旦出现再次转移复发，也还可以进行后续根治意向的复发病灶的再次手术（见上述“结直肠癌转移的外科处理”）。来自纽约Sloan-Kettering纪念医院的952例接受转移瘤手术切除的结直肠癌，其中27%的患者转移灶获得根治性切除，这些人中25%（占有复发患者的6%，初始患者的4%）已经无瘤生存超过了36个月<sup>698</sup>。

专家组建议IV期直肠癌接受有根治意向的手术以及随后的辅助治疗后达到无肿瘤残留（NED）者，其治疗后监测与早期局限性肿瘤相同。唯一不同的检查将会更频繁，头2年内每3-6个月行胸/腹/盆腔CT增强扫描一次（<6各月的频率为2B类推荐），而在局限性早期患者中该频率则为每6-12个月一次。

### CEA水平升高的处理

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

Sloan Kettering纪念癌症中心最近的一项回顾性研究发现，大约一半非转移性结直肠癌患者在R0切除术后出现的CEA升高为假阳性，多表现为单次或数次CEA检验值处于5-15ng/ml范围<sup>699</sup>，CEA>15ng/ml的非常罕见；而所有CEA>35ng/ml的均为真阳性。根据一项系统回顾和一项荟萃分析的计算，当截断值为10ng/ml时，CEA的敏感性和特异性分别为68%（95%CI，53%-79%）和97%（95%CI，90%-99%）<sup>700,701</sup>。在切除术后的头2年，截断值为10ng/ml的CEA，预计能检出20个复发，漏诊10个复发，导致29个假阳

性。

当CEA升高而高质量CT扫描为阴性时，此种情况下关于PET/CT扫描的作用，专家组意见仍有分歧（有些专家认为PET-CT有用，有些认为连高质量CT都发现不了的病灶PET/CT能发现并适合手术的可能性很小）。最近一项纳入11个研究共510例患者的荟萃分析<sup>702</sup>显示，PET/CT在此种情况下检测复发肿瘤病灶的敏感度和特异度分别为94.1%（95% CI, 89.4-97.1%）和77.2%（95% CI, 66.4-85.9%）。此种情况下指南同意行PET-CT扫描。对CEA升高而其他检查均为阴性的患者，专家组不推荐所谓的“盲目”或“CEA导向的”剖腹探查或腹腔镜探查<sup>703</sup>，也不推荐CEA抗体标记的闪烁扫描法检查。

### 局部复发性直肠癌的治疗

局部复发性直肠癌的特征是孤立的盆腔/吻合口复发。在一个单中心研究中 Yu 等报道了手术联合放疗或放化疗治疗直肠癌后具有很低的 5-年局部复发率（即 5-年局部控制率为 91%），其中 49% 的局部复发位于低位盆腔和骶骨前区，另有 14% 的复发病灶位于中部和高位盆腔<sup>704</sup>。吻合口复发的患者较之孤立盆腔复发者更容易通过二次手术切除获得治愈<sup>705,706</sup>。

潜在可切除的、孤立的盆腔或吻合口复发，适合的处理就是手术切除然后行术后辅助放化疗，或行术前放疗，同期 5-FU 灌注化疗，然后手术切除。只要安全，应该考虑行手术切除+术中放疗（IORT）或近距离放疗<sup>374,707-709</sup>。一项研究纳入了 43 例晚期盆腔复发而既往未接受放疗的结直肠癌患者，给予 5 周的静脉输注 5-FU 同期放化疗，最终能让大多数患者（77%）获得根治性的二次切除<sup>706</sup>。研究显示既往已经接受过盆腔放疗者接受再次放射治疗是有效的，毒性也可以接受<sup>710-712</sup>。其中一项研究纳入 48 例曾经接受盆腔放疗后复发的直肠癌患者，3-年的 3/4 度远期毒性为 35%，而其中 36% 的患者在放疗后能进行手术切除<sup>710</sup>。IMRT 适用于此类再次放疗的情况。

病灶不可切除者依照其对治疗的耐受能力选择化疗，加或不加放疗。有肉眼残留的减瘤术并不推荐。

### 生存保健计划

专家组建议在将癌症生存者的随访转至社区医生时应该书写一份保健处方<sup>713</sup>。社区医生和肿瘤科医生应该清晰定义其中各自的职责。该保健计划应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。最后，监测随访和健康生活行为建议也应该是保健计划的一部分。

推荐采取如下疾病预防措施，例如免疫接种，定期筛查第二原发肿瘤（比如乳腺，宫颈及前列腺肿瘤），经常的健康体检和筛查（详细可参考“NCCN生存保健指南”，可由[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)获取）。额外的健康监测应该根据需要在家庭保健医生的指引下实施。鼓励所有癌症治疗后的生存者在整个人生中与他们的家庭保健医生保持一种治疗关系<sup>714</sup>。

其他的建议包括监测直肠癌及其治疗带来的远期后遗症，例如，慢性腹泻或失禁（比如造口病人）<sup>715-720</sup>。手术或放疗导致的泌尿生殖功能障碍也比较常见<sup>715,721-723</sup>。应筛查患者是否出现性功能障碍、勃起障碍、性交疼痛、阴道干燥、失禁、尿频、尿急等并发症。如果持续出现上述症状可以求助于妇科或泌尿科专家。结直肠癌康复患者的其他长期保健相关问题包括外周神经毒性、疲劳、失眠、认知功能障碍和情绪紧张<sup>724-726</sup>。针对这些或其他并发症的特殊处理在最近的一篇综述中有详细描述<sup>730</sup>。一项针对结直肠癌患者的生存保健计划最近已经出版<sup>731</sup>。

NCCN生存保健指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)获取，该指南为那些专门从事成年癌症治疗后生存者相关看护的健康从业人员，包括癌症生存者专科医生或社区家庭医生，提供癌症及癌症治疗相关的常见后遗症的筛查、评估及治疗指引。NCCN生存保健指南里有很多话题是与结直肠癌生存者潜在相关的，包括焦虑、抑郁和精神紧张；认知障碍；疲劳；疼痛；性功能

障碍、健康生活方式和免疫接种。与就业、保险和身体残疾相关的考量也在讨论之列。美国癌症学会也发布了专门针对结直肠癌患者生存保健计划的指南，包括复发监测、后续原发性恶性疾患的筛查、癌症及其相关治疗带来的躯体和精神上的影响，以及健康生活方式的改进<sup>714</sup>。

### 结直肠癌生存者的健康生活方式

有证据表明结肠癌治疗后某些生活习惯，比如戒烟，保持体重指数（BMI），经常锻炼身体，或者保持某种饮食习惯能改善结肠癌治疗后的预后。CALGB 89803辅助化疗研究入组了III期结肠癌患者，发现DFS和运动量直接相关<sup>732</sup>。而且，最近一项大宗队列研究表明，I-III期男性结肠癌患者体力活动的增加与肠癌相关死亡率、总死亡率降低有关<sup>733</sup>。近来更多的数据支持体力锻炼有助于改善预后的结论。在一个队列研究发现超过2000例未转移结直肠癌康复患者中，那些花更多时间来进行创造性活动的患者，其癌症死亡率要低于那些花更多时间用于休闲的患者<sup>734</sup>。而且，近期的证据提示不论疾病确诊前还是确诊后进行的体力锻炼，均能降低结直肠癌相关死亡率。参与“女性健康启动研究”并在随后的时间罹患结直肠癌的女性，那些进行了高水平体力活动的患者具有更低的结直肠癌相关死亡率（HR 0.63, 95%CI: 0.41-1.13）和全因死亡率（HR 0.63, 95%CI: 0.42-0.96）<sup>735</sup>。类似的结果也在最近的meta分析中发现<sup>736-739</sup>。

一项NSABP试验回顾性分析了1989年到1994年入组的II期和III期结肠癌患者，研究结果显示BMI≥35kg/m<sup>2</sup>的患者肿瘤复发率及死亡率升高<sup>740</sup>。最近的分析确证了在肥胖患者中复发和死亡风险增高<sup>741</sup>。来自ACCENT数据库的资料显示，II/III期结肠癌患者辅助治疗后的结局与确诊时患者的BMI显著相关<sup>742</sup>。然而，癌症预防研究II营养队列的近期分析结果显示，那些随后患结直肠癌的患者，只有诊断前而非诊断后的肥胖才会与更高的全因死亡率和结直肠癌相关死亡率相关<sup>743</sup>。一些前瞻性队列研究的Meta分析发现癌症确诊前的肥胖与全因死亡率和结直肠癌特异性死亡率升高有关<sup>744</sup>。其他研究确证了肥胖患者的复发和死亡风险增加<sup>741,745-748</sup>。

与此相反，ARCAD数据库里的转移性结直肠癌一线治疗临床试验资料汇总分析显示，低BMI与疾病进展和死亡风险增加密切相关，但高BMI则没有相关性<sup>749</sup>。而且，一项纳入3408例患者的回顾性观察性队列研究结果显示，I-III期结直肠癌根治术后，死亡率与BMI的关系呈“U”型，BMI 28kg/m<sup>2</sup>者具有最低的死亡率<sup>750</sup>。关于这种所谓的“肥胖的悖论”，有几种可能的解释<sup>751</sup>。总的来说，专家组相信应该鼓励结直肠癌康复的生存患者去开始并维持一个健康的体重（见NCCN生存保健指南，[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

在饮食结构方面，研究发现更多的水果、蔬菜、禽类和鱼，而更少的红肉，更高含量的粗粮谷物，更低含量的精细加工谷物和食物糖分，这样的饮食与癌症复发或死亡的预后改善相关<sup>752</sup>。也有证据显示，I-III期结直肠癌患者确诊后摄入更多的全脂牛奶和钙与更低的死亡率相关<sup>76</sup>。CALGB 89803研究的近期分析显示食物中糖分含量的升高与III期结肠癌患者的术后复发风险和死亡率升高相关<sup>753</sup>。另一项对CALGB 89803数据的分析亦发现，摄入更多的含糖饮料与III期结肠癌患者的术后复发风险和死亡率升高相关<sup>754</sup>。红肉和精加工肉类摄入与非转移性结直肠癌康复患者死亡率之间的关联，得到了癌症预防研究II营养队列的近期分析结果的印证，经常摄入此类食物者，结直肠癌相关死亡率将会升高（RR 1.79; 95%CI:1.11-2.89）<sup>69</sup>。

积极宣传可能降低结直肠癌复发率的生活方式，比如美国癌症协会所推荐的那些<sup>755</sup>，同时也为促进整体健康提供示范效应，并鼓励患者选择并适应更健康的生活方式。而且，最近一项研究显示，结直肠癌康复者在接受基于电话的健康行为指导后，对他们的体力活动、饮食和BMI均会产生正面的影响，提示癌症康复者可能是积极的愿意改变生活习惯和行为的<sup>756</sup>。

因此，应该鼓励结直肠癌生存患者：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）；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<sup>757</sup>。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），饮食指引应该根据患者肠道功能缺失的严重程度而定<sup>758</sup>。

### 结直肠癌生存患者的二级化学预防

有限的数据提示结直肠癌诊断后他汀类药物的使用与生存改善之间存在相关性<sup>89,759,760</sup>。一项纳入四个研究的Meta分析结果表明在确诊结直肠癌后使用他汀类药物，能增加OS（HR 0.76; 95%CI, 0.68-0.85; P<0.001）和癌症特异性生存期（HR 0.95; 95%CI, 0.90-1.01）<sup>759</sup>。

有大量的数据表明在结直肠癌确诊后服用小剂量阿司匹林降低了肿瘤复发和死亡的风险<sup>761-767</sup>。例如，来自挪威一项基于23162例患者的回顾性观察性研究发现结直肠癌确诊后服用小剂量阿司匹林能提高癌症特异性生存率（HR 0.85; 95%CI 0.79-0.92）和总生存（HR 0.95; 95%CI 0.90-1.01）<sup>761</sup>。一些证据表明肿瘤伴有PIK3CA突变可能是对阿司匹林有效的预测标志物，但结果有点不一致，也有建议发现其他疗效预测标注物的<sup>763,768-772</sup>。

基于这些数据，专家组相信结直肠癌术后生存者可以考虑服用低剂量阿司匹林来减少肿瘤复发和死亡的风险。重要的是，阿司匹林可能增加胃肠道出血和出血性中风的风险，这些风险应该和患者详细讨论<sup>773</sup>。

### 小结

NCCN直肠癌指南专家组认为治疗直肠癌必须采用多学科综合治疗的方法，包括胃肠病学、肿瘤内科学、肿瘤外科学、放射肿瘤学和影像学。对切除的淋巴结进行适当的病理学评估很重要，目标是至少检测12枚淋巴

结。经直肠内超声、直肠内MRI或盆腔MRI检查确定为非常早期的病灶，严格符合适应证的患者可选择经肛门切除。其他的直肠癌适合经腹切除。对大多数怀疑或证实的T3/T4病灶和/或区域淋巴结转移者，首选围手术期放化疗和化疗。

直肠癌患者的治疗后定期监测内容包括：CEA连续测定、胸腹盆CT以及肠镜检查。局部复发的患者应该考虑手术切除联合放、化疗。若复发肿瘤为不可切除，应予化疗，加或不加放疗。

伴有肝或肺远处转移的患者，如果适于手术而且可以达到完全切除（R0），应考虑行手术切除。对同时性转移，应行围手术期化疗和放疗；对异时性转移，应行围手术期化疗。

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

## 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
- 2 Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
- 3 C Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
- 4 Henley SJ, Singh SD, King J, et al. Invasive cancer incidence and survival--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:237-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763875>.
- 5 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
- 6 Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2014;1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372703>.
- 7 U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed March 1, 2016.
- 8 Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
- 9 Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
- 10 Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
- 11 Bonelli L, 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>.
- 12 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
- 13 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
- 14 Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
- 15 Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527788>.
- 16 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
- 17 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
- 18 Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
- 19 Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex Immunohistochemistry and Microsatellite Instability Testing of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Among US Cancer Programs and Follow-Up of Abnormal Results. *J Clin Oncol* 2012;30:1058-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355048>.
- 20 Burt RW. Who should have genetic testing for the lynch syndrome? *Ann Intern Med* 2011;155:127-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768586>.
- 21 Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.
- 22 Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol* 2013;31:2554-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733757>.
- 23 Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.
- 24 Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a costeffectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.
- 25 Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.
- 26 Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1159-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070057>.
- 27 Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226577>.
- 28 Heald B, Plessec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31:1336-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454>.
- 29 Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073952>.
- 30 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>.
- 31 Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2197 e2191-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416305>.
- 32 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175e168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909>.
- 33 Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563998>.
- 34 Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448792>.
- 35 Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:293-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540747>.

REF-1

- 36 Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538>.
- 37 De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1421-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037561>.
- 38 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546613>.
- 39 Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958-1972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307158>.
- 40 Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009;125:171-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350627>.
- 41 Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2450-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715565>.
- 42 Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288121>.
- 43 Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557308>.
- 44 Levi Z, Kark JD, Barchana M, et al. Measured body mass index in adolescence and the incidence of colorectal cancer in a cohort of 1.1 million males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2524-2531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056504>.
- 45 Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 2012;14:1307-1312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046351>.
- 46 Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349764>.
- 47 Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:15-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946864>.
- 48 Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:816-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27183032>.
- 49 Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:862-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632818>.
- 50 Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>.
- 51 Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-1921; quiz 1922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>.
- 52 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618901>.
- 53 Klatsky AL, Li Y, Nicole Tran H, et al. Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. *Perm J* 2015;19:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785639>.
- 54 Shen D, Mao W, Liu T, et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014;9:e105709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153314>.
- 55 Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, et al. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1018-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340121>.
- 56 Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. *JAMA Oncol* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196525>.
- 57 Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014;135:1940-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623471>.
- 58 Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One* 2013;8:e72715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023767>.
- 59 Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1167-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499149>.
- 60 Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015;175:767-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751512>.
- 61 Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:15398-15412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386090>.
- 62 Zhu B, Sun Y, Qi L, et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2015;5:8797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739376>.
- 63 Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:762-769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940135>.
- 64 Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118381>.
- 65 Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin T, the UKTIAAT. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499602>.
- 66 Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2009;20:731-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122977>.
- 67 Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2015;163:347-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302241>.
- 68 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970847>.
- 69 McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2773-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816965>.
- 70 Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations Between Cigarette Smoking Status and Colon Cancer Prognosis Among Participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013;31:2016-2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547084>.
- 71 Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol* 2014;25:1517-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.

- 72 Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:885-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646196>.
- 73 Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436272>.
- 74 Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1502-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511565>.
- 75 Dik VK, Murphy N, Siersema PD, et al. Prediagnostic Intake of Dairy Products and Dietary Calcium and Colorectal Cancer Survival-Results from the EPIC Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1813-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917183>.
- 76 Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:2335-2343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958826>.
- 77 Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099257>.
- 78 Cardel M, Jensen SM, Pottgard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a populationbased case-control study. *Cancer Med* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.
- 79 Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:6026-6031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019469>.
- 80 Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and metaanalysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 2013;8:333-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311>.
- 81 Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015;121:1071-1078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411>.
- 82 Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2016;33:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318643>.
- 83 Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015;121:1071-1078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411>.
- 84 Singh S, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2258-2268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042261>.
- 85 Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta- analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:707-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460896>.
- 86 Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1304-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007>.
- 87 Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e91818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.
- 88 Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2015;24:865-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132313>.
- 89 Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? *Br J Cancer* 2015;113:403-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180924>.
- 90 Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York: Springer; 2016.
- 91 Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.
- 92 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>.
- 93 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>.
- 94 Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg 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>.
- 95 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>.
- 96 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>.
- 97 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>.
- 98 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>.
- 99 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>.
- 100 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>.
- 101 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>.
- 102 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>.
- 103 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>.
- 104 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>.
- 105 Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
- 106 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>.
- 107 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.
- 108 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>.
- 109 Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? Semin Oncol 2006;33:S70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178292>.
- 110 Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. Colorectal Dis 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.
- 111 Adam JJ, 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>.
- 112 Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.
- 113 Hwang MR, Park JW, Park S, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2014;21:1345-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468928>.
- 114 Tang L, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists 2016. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-colon-16protocol-3400.pdf>.
- 115 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>.
- 116 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>.
- 117 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>.
- 118 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>.
- 119 Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? Am J Surg 2012;204:843-847; discussion 847-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981183>.
- 120 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>.
- 121 Han J, Noh GT, Yeo SA, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661032>.
- 122 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>.
- 123 de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! Ann Surg Oncol 2013;20:3398-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812804>.
- 124 Kim HJ, Jo JS, Lee SY, et al. Low lymph node retrieval after preoperative chemoradiation for rectal cancer is associated with improved prognosis in patients with a good tumor response. Ann Surg Oncol 2015;22:2075-2081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395150>.
- 125 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>.
- 126 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>.
- 127 Yasuda K, Adachi Y, Shiraiishi 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>.
- 128 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>.
- 129 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>.
- 130 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>.
- 131 Sloothak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050>.
- 132 Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.
- 133 Rahbari NN, Bork U, Mutschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.
- 134 Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology 2005;47:141-146. Available at
- 135 Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. Int J Surg 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27600906>.
- 136 Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, et al. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review. Am J Surg Pathol 2016;40:103-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426380>.
- 137 Mayo E, Llanos AA, Yi X, et al. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER- based population study. Histopathology 2016;69:230-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802566>.
- 138 Yagi R, Shimada Y, Kameyama H, et al. Clinical significance of extramural tumor deposits in the lateral pelvic lymph node area in low rectal cancer: a retrospective study at two institutions. Ann Surg Oncol 2016;23:552-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393567>.
- 139 Gopal P, Lu P, Ayers GD, et al. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. Mod Pathol 2014;27:1281-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434897>.
- 140 Zhang LN, Xiao WW, Xi SY, et al. Tumor deposits: markers of poor prognosis in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. Oncotarget 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695441>.
- 141 Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet

- Diabetes Endocrinol 2014;2:76-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622671>.
- 142 Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: a prevention meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.
- 143 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>.
- 144 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>.
- 145 Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.
- 146 Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.
- 147 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>.
- 148 Ng K, Venook AP, Sato K, et al. Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients: results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:3503. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/139861-158>.
- 149 Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2430-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>.
- 150 Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>.
- 151 Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:786-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746389>.
- 152 Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015;373:1519-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465985>.
- 153 Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- 154 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>.
- 155 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.
- 156 Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302 e293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962552>.
- 157 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>.
- 158 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>.
- 159 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>.
- 160 Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, et al. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:438-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333043>.
- 161 Choi JY, Jung SA, Shim KN, et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015;30:398-406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829807>.
- 162 Park KJ, Choi HJ, Roh MS, et al. Intensity of tumor budding and its prognostic implications in invasive colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1597-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937624>.
- 163 Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599041>.
- 164 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>.
- 165 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>.
- 166 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>.
- 167 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>.
- 168 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>.
- 169 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>.
- 170 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>.
- 171 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>.
- 172 Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015;29:755-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609317>.
- 173 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>.
- 174 Choi DJ, Kwak JM, Kim J, et al. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol* 2010;102:588-592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607759>.
- 175 Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151212>.
- 176 Qiu M, Hu J, Yang D, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget* 2015;6:38658-38666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484417>.
- 177 Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection

- of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.
- 178 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>.
- 179 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>.
- 180 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>.
- 181 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>.
- 182 Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2014;31:123-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942675>.
- 183 Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014;32:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276776>.
- 184 Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013;23:2522-2531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743687>.
- 185 de Jong EA, Ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: a metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619929>.
- 186 Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. *Radiat Oncol* 2013;8:278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286200>.
- 187 Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013;258:289-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187748>.
- 188 Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg* 2014;259:723-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744576>.
- 189 Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, et al. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:613-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080392>.
- 190 Memon S, Lynch AC, Bressel M, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015;17:748-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891148>.
- 191 Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2015;17:849-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260213>.
- 192 van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269:101-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801777>.
- 193 Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:388-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509465>.
- 194 Hotker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2014;57:790-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807605>.
- 195 Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:158-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483833>.
- 196 Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and diffusion-weighted MRI molometry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: abi-institutional validation study. *Ann Surg* 2015;262:1034-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211270>.
- 197 Memon S, Lynch AC, Akhurst T, et al. Systematic review of FDG- PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3598-3607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24802909>.
- 198 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>.
- 199 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>.
- 200 Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efrid JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73:2716-2720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194011>.
- 201 Clancy C, Burke JP, Albert MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585086>.
- 202 Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852333>.
- 203 Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239233>.
- 204 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>.
- 205 Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-1546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474521>.
- 206 Shaikh I, Askari A, Ouru S, et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:19-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367179>.
- 207 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>.
- 208 Kidane B, Chadi SA, Kanters S, et al. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:122-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489704>.
- 209 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>.

- 210 Stitzenberg KB, Sanoff HK, Penn DC, et al. Practice patterns and long-term survival for early-stage rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4276-4282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166526>.
- 211 Sajid MS, Farag S, Leung P, et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:2-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330432>.
- 212 Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, et al. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505895>.
- 213 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.
- 214 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>.
- 215 Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.
- 216 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>.
- 217 Russell MM, Ganz PA, Lopa S, et al. Comparative effectiveness of sphincter-sparing surgery versus abdominoperineal resection in rectal cancer: patient-reported outcomes in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial R-04. *Ann Surg* 2015;261:144-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670844>.
- 218 Huang A, Zhao H, Ling T, et al. Oncological superiority of extralevator abdominoperineal resection over conventional abdominoperineal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:321-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385025>.
- 219 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>.
- 220 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>.
- 221 den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.
- 222 Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661309>.
- 223 Digennaro R, Tondo M, Cuccia F, et al. Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life? *Int J Colorectal Dis* 2013;28:949-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274737>.
- 224 Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235607>.
- 225 Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830422>.
- 226 Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:767-774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837215>.
- 227 Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic- assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathological outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441179>.
- 228 Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441180>.
- 229 Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 2013;27:295-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736289>.
- 230 van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR ID): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:210-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395398>.
- 231 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>.
- 232 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>.
- 233 Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an openlabel randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610322>.
- 234 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>.
- 235 Ahmad NZ, Racheva G, Elmusharaf H. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies comparing laparoscopic and open abdominoperineal resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:269-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958456>.
- 236 Araujo SE, da Silva eSousa AH, Jr., de Campos FG, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894309>.
- 237 Arezzo A, Passera R, Scozzari G, et al. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:1485-1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183871>.
- 238 Gopall J, Shen XF, Cheng Y. Current status of laparoscopic total mesorectal excision. *Am J Surg* 2012;203:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269656>.
- 239 Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425886>.
- 240 Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
- 241 Jiang JB, Jiang K, Dai Y, et al. Laparoscopic versus open surgery for mid-low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term outcomes. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1497- 1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040854>.
- 242 Moreau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg* 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.
- 243 Ng SS, Lee JF, Yiu RY, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014;259:139-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598381>.
- 244 Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:e277-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330061>.

- 245 Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD005200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737031>.
- 246 Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for middle and low rectal cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;22:674-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881123>.
- 247 Zhang FW, Zhou ZY, Wang HL, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9985-9996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520140>.
- 248 Zhao D, Li Y, Wang S, Huang Z. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of 3-year follow-up outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847617>.
- 249 Nussbaum DP, Speicher PJ, Ganapathi AM, et al. Laparoscopic Versus Open Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Results from the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091847>.
- 250 Miskovic D, Foster J, Agha A, et al. Standardization of laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a structured international expert consensus. *Ann Surg* 2015;261:716-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072446>.
- 251 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>.
- 252 Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4169-4182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002536>.
- 253 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>.
- 254 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>.
- 255 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>.
- 256 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>.
- 257 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>.
- 258 Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255>.
- 259 Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014;38:73-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491755>.
- 260 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>.
- 261 Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.
- 262 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>.
- 263 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>.
- 264 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>.
- 265 Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877719>.
- 266 Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.
- 267 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>.
- 268 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>.
- 269 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>.
- 270 McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235660>.
- 271 De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450565>.
- 272 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.
- 273 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.
- 274 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374429>.
- 275 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>.
- 276 Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558-4565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109696>.
- 277 Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:979-989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189067>.
- 278 Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627104>.

- 279 Glynne-Jones R. Rectal cancer--the times they are a-changing. *Lancet Oncol* 2012;13:651-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627103>.
- 280 Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3300-3307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480145>.
- 281 Feng YR, Zhu Y, Liu LY, et al. Interim analysis of postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone for pathological stage II and III rectal cancer: a randomized multicenter phase III trial. *Oncotarget* 2016;7:25576-25584. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014909>.
- 282 Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473163>.
- 283 Eisterer W, De Vries A, Ofner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer--a phase II clinical trial. *Anticancer Res* 2014;34:6767-6773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368289>.
- 284 Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:273489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861256>.
- 285 Helbling D, Bodoky G, Gauschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wildtype KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013;24:718-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139259>.
- 286 Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist* 2015;20:615-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926352>.
- 287 Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610353>.
- 288 Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:677-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888703>.
- 289 Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:45-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840771>.
- 290 Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717570>.
- 291 Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446339>.
- 292 Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28:859-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065174>.
- 293 Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE study. *Am J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374145>.
- 294 Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012;23:1525-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039087>.
- 295 Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poorprognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16:614-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467148>.
- 296 Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015;26:1722-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957330>.
- 297 Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419115>.
- 298 Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133151>.
- 299 Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697>.
- 300 Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561302>.
- 301 Habr-Gama A, Perez RO, Prosurshim 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>.
- 302 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>.
- 303 Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536485>.
- 304 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>.
- 305 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>.
- 306 Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg* 2015;221:430-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206642>.
- 307 Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, et al. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016;23:877-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514119>.
- 308 Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897480>.

- 309 Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432930>.
- 310 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>.
- 311 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>.
- 312 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>.
- 313 Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009;9:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200365>.
- 314 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>.
- 315 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>.
- 316 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>.
- 317 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>.
- 318 Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-3833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008301>.
- 319 Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27631775>.
- 320 Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:294-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899712>.
- 321 Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res* 2014;203:171-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103005>.
- 322 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>.
- 323 Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:219-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755173>.
- 324 Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387743>.
- 325 Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758130>.
- 326 Park JJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1770-1776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493423>.
- 327 Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2863-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552409>.
- 328 Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010;251:261-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864936>.
- 329 Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-3760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876084>.
- 330 Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1554-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752056>.
- 331 Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319280>.
- 332 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717; discussion 717-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>.
- 333 Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-19; discussion 19-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043968>.
- 334 Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067400>.
- 335 Appelt AL, Ploen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16:919-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156652>.
- 336 Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:822-828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495589>.
- 337 Li J, Liu H, Yin J, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. *Oncotarget* 2015;6:42354-42361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472284>.
- 338 Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705854>.
- 339 Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99:897-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539154>.
- 340 Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, et al. Pathologic complete response in rectal cancer:

- can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59:255-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953983>.
- 341 Tranchart H, Lefevre JH, Svrcek M, et al. What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1551-1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188545>.
- 342 Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:713-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911110>.
- 343 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>.
- 344 Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440473>.
- 345 Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014;113:223-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454175>.
- 346 Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group(DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26:696-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480874>.
- 347 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.ascp.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/3526](http://meeting.ascp.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/3526).
- 348 Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201358>.
- 349 Garcia-Albeniz X, Gallego R, Hofheinz RD, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. *World J Gastroenterol* 2014;20:15820-15829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400468>.
- 350 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589192>.
- 351 Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419291>.
- 352 Petrelli F, Coiu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:447-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433820>.
- 353 Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:30-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169502>.
- 354 Haynes AB, You YN, Hu CY, et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998- 2007. *Cancer* 2014;120:1162-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474245>.
- 355 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>.
- 356 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>.
- 357 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>.
- 358 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>.
- 359 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>.
- 360 Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol* 2011;29:4599-4601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067398>.
- 361 O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679606>.
- 362 Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4611-4619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067390>.
- 363 Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12- gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol* 2013;31:1775-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530100>.
- 364 Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013;31:4512-4519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220557>.
- 365 Reimers MS, Kuppen PJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score as a predictor of recurrence risk in stage II and III rectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261968>.
- 366 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>.
- 367 Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.
- 368 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>.
- 369 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>.
- 370 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>.
- 371 Schmolli HJ, Cartwright T, Taberner 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>.

- 372 Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, et al. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1032-1040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661656>.
- 373 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>.
- 374 Hynstrom JR, Tzeng CW, Beddar S, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced primary and recurrent colorectal cancer: ten-year institutional experience. *J Surg Oncol* 2014;109:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510523>.
- 375 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>.
- 376 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>.
- 377 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>.
- 378 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>.
- 379 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>.
- 380 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>.
- 381 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>.
- 382 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>.
- 383 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>.
- 384 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>.
- 385 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>.
- 386 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>.
- 387 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>.
- 388 Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Chamley 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>.
- 389 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>.
- 390 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>.
- 391 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>.
- 392 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>.
- 393 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>.
- 394 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27380959>.
- 395 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>.
- 396 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152705>.
- 397 Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-466; discussion 466-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517>.
- 398 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>.
- 399 Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438208>.
- 400 Charansangavej 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>.
- 401 Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104709>.
- 402 Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2015;11:31-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662325>.
- 403 Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.
- 404 Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)* 2016;18:209-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017160>.
- 405 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>.
- 406 Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222279>.
- 407 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>.

- 408 Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
- 409 Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
- 410 Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153217>.
- 411 Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
- 412 de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
- 413 Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1009-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371333>.
- 414 Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468250>.
- 415 Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.
- 416 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
- 417 Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1955-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334254>.
- 418 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>.
- 419 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontieres meeting 2013. *Eur Radiol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994193>.
- 420 Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes-a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2015;142489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267832>.
- 421 Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology* 2012;265:958-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091175>.
- 422 Lee MT, Kim JJ, Dinniwel R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313>.
- 423 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-1578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>.
- 424 Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.
- 425 Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411382>.
- 426 Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The evolution of liver-directed treatments for hepatic colorectal metastases. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:991-1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403632>.
- 427 Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0139940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448327>.
- 428 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>.
- 429 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>.
- 430 Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2015;24:162-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133575>.
- 431 Levi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27:267-274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578731>.
- 432 Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.
- 433 Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916>.
- 434 Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149602>.
- 435 Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.
- 436 Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.
- 437 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.
- 438 Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J* 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.
- 439 van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011;34:368-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734423>.
- 440 Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W562-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940527>.
- 441 Riemmsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373>.
- 442 Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.

- 443 Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIRSpheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.
- 444 Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, et al. 90Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med* 2016;57:665-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635340>.
- 445 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>.
- 446 Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1861-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906565>.
- 447 Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.
- 448 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>.
- 449 Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.
- 450 Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:27-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370352>.
- 451 Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277696>.
- 452 van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.
- 453 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>.
- 454 Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer patients: outcomes and prognostic factors after long-term follow-up. *Clin Colorectal Cancer* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522627>.
- 455 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.
- 456 ACR –ASTRO Practice Parameter for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2014. Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/IMRT.pdf>. Accessed March 1, 2016.
- 457 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>.
- 458 Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity- modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.
- 459 Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support Oncol* 2008;6:9-13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.
- 460 Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-3694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.
- 461 Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013;49:3122-3130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777743>.
- 462 Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:134-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830033>.
- 463 Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single- center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323474>.
- 464 van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903575>.
- 465 Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071510>.
- 466 Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318568>.
- 467 Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
- 468 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>.
- 469 Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535243>.
- 470 Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002;89:752-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027986>.
- 471 Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:755-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514841>.
- 472 Sucandy I, Cheek S, Golas BJ, et al. Longterm survival outcomes of patients undergoing treatment with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer liver tumors. *HPB (Oxford)* 2016;18:756-763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593593>.
- 473 Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Microwave coagulation for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122576>.
- 474 Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740609>.

- 475 Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.
- 476 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728679>.
- 477 Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Electro-coagulation for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728692>.
- 478 Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e45493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029051>.
- 479 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>.
- 480 Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070108>.
- 481 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>.
- 482 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>.
- 483 de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.
- 484 Bai H, Huangz X, Jing L, et al. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2015;62:373-377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916066>.
- 485 Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23:2619-2626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.
- 486 Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Am J Clin Oncol* 2013;36:157-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314003>.
- 487 Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M, et al. Self-expanding metallic stents versus surgical intervention as palliative therapy for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2015;39:2037-2044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894403>.
- 488 van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014;80:747-761 e741-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436393>.
- 489 Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1174-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631290>.
- 490 Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.
- 491 Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:209-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867984>.
- 492 Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2765-2770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.
- 493 Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.
- 494 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>.
- 495 Goere D, Malka D, Tzani D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065-1071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520>.
- 496 Haslinger M, Francescetti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Cancer Med* 2013;2:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210>.
- 497 Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-3292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310771>.
- 498 Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1024-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577736>.
- 499 Yan TD, Black D, Savary 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>.
- 500 Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.
- 501 Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.
- 502 Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:e362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.
- 503 El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:110-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.
- 504 Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.
- 505 Shaib WL, Martin LK, Choi M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: a pooled analysis from three tertiary care centers. *Oncologist* 2015;20:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070916>.
- 506 Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and

- hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-2456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.
- 507 Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509>.
- 508 Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011;254:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.
- 509 Cashin PH, Mahteme H, Spang N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer* 2016;53:155-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751236>.
- 510 van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175345>.
- 511 Esquivel J. Colorectal cancer with peritoneal metastases: a plea for cooperation between medical and surgical oncologists. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:521-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178340>.
- 512 Loggie BW, Thomas P. Gastrointestinal cancers with peritoneal carcinomatosis: surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:515-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178339>.
- 513 McRee AJ, O'Neil BH. The role of HIPEC in gastrointestinal malignancies: controversies and conclusions. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:523-524, C523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178341>.
- 514 O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatments for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2122-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897165>.
- 515 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>.
- 516 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>.
- 517 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>.
- 518 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>.
- 519 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>.
- 520 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>.
- 521 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>.
- 522 Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.
- 523 Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.
- 524 Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.
- 525 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>.
- 526 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>.
- 527 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>.
- 528 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>.
- 529 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>.
- 530 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>.
- 531 Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931-1938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.
- 532 Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.
- 533 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.
- 534 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.
- 535 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>.
- 536 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;11:860-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.
- 537 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>.
- 538 Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27: 1849-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.
- 539 Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1197-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094113>.

- 540 Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4312-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897009>.
- 541 Khoo E, O'Neill S, Brown E, et al. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)* 2016;18:485-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317952>.
- 542 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>.
- 543 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-1215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>.
- 544 Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008; 26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.
- 545 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>.
- 546 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>.
- 547 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>.
- 548 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>.
- 549 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>.
- 550 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>.
- 551 Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). Genentech, Inc.; 2011. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125085s02381bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125085s02381bl.pdf). Accessed June 5, 2012.
- 552 Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>.
- 553 Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015;51:1405-1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979833>.
- 554 Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382031>.
- 555 Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713148>.
- 556 Lee MS, Advani SM, Morris J, et al. Association of primary (1 degrees) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (alpha)EGFR therapy [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3506. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/171167-176>.
- 557 Chen KH, Shao YY, Chen HM, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221731>.
- 558 Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer* 2016;16:554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464835>.
- 559 Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3505. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/167366-176>.
- 560 Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1 o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3504. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/161936-176>.
- 561 Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1 ) tumor location on Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of All RAS wt patients on CALGB / SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. *ESMO Congress* 2016. Available at:
- 562 Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer. *Histopathology* 2008;53:698-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102009>.
- 563 McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441262>.
- 564 Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005;16:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598946>.
- 565 Yen LC, Uen YH, Wu DC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg* 2010;251:254-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010090>.
- 566 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>.
- 567 Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
- 568 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>.
- 569 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>.
- 570 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>.
- 571 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>.
- 572 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-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
- 573 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>.

- 574 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
- 575 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>.
- 576 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>.
- 577 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>.
- 578 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbekevoort D, et al. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
- 579 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>.
- 580 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024839>.
- 581 Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.
- 582 Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update 2015. *J Clin Oncol* 2016;34:179-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438111>.
- 583 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>.
- 584 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-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.
- 585 Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol* 2010;17:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.
- 586 Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.
- 587 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.
- 588 Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2015. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125147s20\\_01bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125147s20_01bl.pdf). Accessed October 17, 2015.
- 589 Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125084s26\\_2bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s26_2bl.pdf). Accessed October 7, 2015.
- 590 Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res* 2014;20:3033-3043. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687927>.
- 591 De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.
- 592 Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.
- 593 Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013;31:759-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>.
- 594 Schirripa M, Loupakis F, Lonardi S, et al. Phase II study of single-agent cetuximab in KRAS G13D mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285>.
- 595 Segelov E. The AGITG ICECREAM Study: The Irinotecan Cetuximab Evaluation and Cetuximab Response Evaluation Amongst Patients with a G13D Mutation- analysis of outcomes in patients with refractory metastatic colorectal cancer harbouring the KRAS G13D mutation [abstract]. *ESMO European Cancer Congress 2015:32LBA*. Available at: <http://www.eccocongress.org/Vienna2015/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=22955>.
- 596 Price TJ, Bruhn MA, Lee CK, et al. Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742472>.
- 597 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
- 598 Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.
- 599 Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (May 20 suppl):3570. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/3570](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/3570).
- 600 Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.
- 601 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
- 602 Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.
- 603 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.
- 604 Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.
- 605 Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.

- 606 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>.
- 607 Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.
- 608 Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.
- 609 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.
- 610 Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). ASCO Meeting Abstracts 2011;29:3523. Available at: [http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/3523](http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3523).
- 611 Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.
- 612 Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.
- 613 Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594804>.
- 614 Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675-2682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.
- 615 Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.
- 616 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>.
- 617 Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:e711-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112392>.
- 618 Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.
- 619 Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2016;34:3517. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/168395-176>.
- 620 Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108243>.
- 621 Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 2015;28:1481-1491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449765>.
- 622 Hurwitz H, Hainsworth JD, Swanton C, et al. Targeted therapy for gastrointestinal (GI) tumors based on molecular profiles: Early results from MyPathway, an open-label phase IIa basket study in patients with advanced solid tumors [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2016;34:653. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/159504-173>.
- 623 Wu SW, Ma CC, Li WH. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2015;10:144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276145>.
- 624 Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:668-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348520>.
- 625 Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.
- 626 Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1151-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878352>.
- 627 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322-5330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>.
- 628 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658127>.
- 629 Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2016. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125514s00\\_9lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s00_9lbl.pdf). Accessed August 15, 2016.
- 630 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>.
- 631 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
- 632 Package Insert. OPDIVO (nivolumab) injection. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2015. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125527s00\\_0lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125527s00_0lbl.pdf). Accessed August 15, 2016.
- 633 Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab +/- ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2016;34:3501. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166455-176>.
- 634 Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. *Oncologist* 2016;21:643-650. Available at:
- 635 Lewis C. Programmed death-1 inhibition in cancer with a focus on non-small cell lung cancer: rationale, nursing implications, and patient management strategies. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:319-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206299>.
- 636 Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085692>.
- 637 Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084345>.
- 638 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.
- 639 Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell

- lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2016;4:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865455>.
- 640 Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:288-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176400>.
- 641 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>.
- 642 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>.
- 643 Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.
- 644 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652674>.
- 645 Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg* 2013;216:707-716; discussion 716-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970>.
- 646 Slessor AA, Simillius C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2013;22:36-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399>.
- 647 Worni M, Mantyh CR, Akushevich I, et al. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. *J Gastrointest Surg* 2012;16:2074-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972010>.
- 648 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
- 649 De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325126>.
- 650 Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907>.
- 651 Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509899>.
- 652 Yoon HI, Koom WS, Kim TH, et al. Upfront systemic chemotherapy and short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases: outcomes, compliance, and favorable prognostic factors. *PLoS One* 2016;11:e0161475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536871>.
- 653 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>.
- 654 Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:3507. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/3507](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/3507).
- 655 Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.
- 656 Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.
- 657 McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.
- 658 Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.
- 659 Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:920-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>.
- 660 Yang TX, Billah B, Morris DL, Chua TC. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy. *Colorectal Dis* 2013;15:e407-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895669>.
- 661 Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.
- 662 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>.
- 663 Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825641>.
- 664 Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, et al. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:152-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319712>.
- 665 Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.
- 666 Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.
- 667 Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.
- 668 Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 2015;33:22-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385741>.
- 669 Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). *Rev Recent Clin Trials* 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.
- 670 Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650411>.

- 671 Sharma MR, Gray E, Goldberg RM, et al. Resampling the N9741 trial to compare tumor dynamic versus conventional end points in randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 2015;33:36-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349295>.
- 672 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.
- 673 Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between  $\leq 5$  years and  $>5$  years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2013;108:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582>.
- 674 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>.
- 675 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>.
- 676 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of riskadapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.
- 677 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>.
- 678 Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>.
- 679 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>.
- 680 Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:644-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411419>.
- 681 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>.
- 682 Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The facts randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.
- 683 Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1188-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184850>.
- 684 Rosati G, Ambrosini G, Barni S, et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:274-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578734>.
- 685 Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. *Dig Liver Dis* 2015;47:529-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25933809>.
- 686 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>.
- 687 Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>.
- 688 Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016;150:758-768 e711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26892199>.
- 689 Green RJ, Metlay JP, Proppert 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>.
- 690 Martin LA, Gross ME, Mone MC, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal cancer is futile. *Am J Surg* 2015;210:996-1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453291>.
- 691 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>.
- 692 Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013;154:256-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889953>.
- 693 Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1518-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776200>.
- 694 Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31:4465-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220554>.
- 695 Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. *Cancer Care Ontario*; 2016. Available at: [https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124\\_839](https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124_839). Accessed August 15, 2016.
- 696 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>.
- 697 Steele SR, Chang GJ, Hendren S, et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58:713-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163950>.
- 698 Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2761-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572686>.
- 699 Litvka A, Cercek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925201>.
- 700 Nicholson BD, Shinkins B, Mant D. Blood measurement of carcinoembryonic antigen level for detecting recurrence of colorectal cancer. *JAMA* 2016;316:1310-1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673308>.
- 701 Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD011134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661580>.
- 702 Lu YY, Chen JH, Chien CR, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1039-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407908>.
- 703 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>.
- 704 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>.

- 705 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>.
- 706 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>.
- 707 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>.
- 708 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>.
- 709 Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy. *Med Oncol* 2010;27:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415534>.
- 710 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>.
- 711 Guren MG, Undseth C, Rektstad BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613395>.
- 712 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>.
- 713 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>.
- 714 El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.
- 715 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>.
- 716 Downing A, Morris EJ, Richards M, et al. Health-related quality of life after colorectal cancer in England: a patient-reported outcomes study of individuals 12 to 36 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2015;33:616-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559806>.
- 717 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>.
- 718 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>.
- 719 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>.
- 720 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>.
- 721 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>.
- 722 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>.
- 723 Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.
- 724 Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011;29:3263-3269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.
- 725 Lynch BM, Stegling SK, Hawkes AL, et al. Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:1363-1370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318044>.
- 726 Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. *J Clin Oncol* 2013;31:2699-2707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775951>.
- 727 Thong MS, Mols F, Wang XS, et al. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based patient reported outcomes following initial treatment and long term evaluation of survivorship registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1957-1966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453750>.
- 728 Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol* 2015;33:4085-4092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527785>.
- 729 Wright P, Downing A, Morris EJ, et al. Identifying social distress: a cross-sectional survey of social outcomes 12 to 36 months after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282636>.
- 730 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>.
- 731 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>.
- 732 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>.
- 733 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-2109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
- 734 Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol* 2013;31:876-885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341510>.
- 735 Kuiper JG, Phipps AI, Neuhauser ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:1939-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793>.
- 736 Arem H, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol* 2015;33:180-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488967>.
- 737 Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A metaanalysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013;133:1905-1914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314>.
- 738 Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293-1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644304>.
- 739 Wu W, Guo F, Ye J, et al. Pre- and post-diagnosis physical activity is associated with survival benefits of colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437765>.
- 740 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>.
- 741 Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2012;30:406-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203756>.

- 742 Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013;119:1528-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23310947>.
- 743 Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:42-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093>.
- 744 Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10:e0120706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811460>.
- 745 Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA, et al. Metabolic dysfunction, obesity, and survival among patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601537>.
- 746 Daniel CR, Shu X, Ye Y, et al. Severe obesity prior to diagnosis limits survival in colorectal cancer patients evaluated at a large cancer centre. *Br J Cancer* 2016;114:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679375>.
- 747 Doleman B, Mills KT, Lim S, et al. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2016;20:517-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343117>.
- 748 Laake I, Larsen IK, Selmer R, et al. Pre-diagnostic body mass index and weight change in relation to colorectal cancer survival among incident cases from a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387027>.
- 749 Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol* 2016;34:144-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503203>.
- 750 Kroenke CH, Neugebauer R, Meyerhardt J, et al. Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams. *JAMA Oncol* 2016;2:1137-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196302>.
- 751 Renehan AG, Sperrin M. The obesity paradox and mortality after colorectal cancer: a causal conundrum. *JAMA Oncol* 2016;2:1127-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195485>.
- 752 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>.
- 753 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1702-1702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358>.
- 754 Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9:e99816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937507>.
- 755 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>.
- 756 Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2313-2321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690410>.
- 757 Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:242-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539238>.
- 758 Sun V, Grant M, Wendel CS, et al. Dietary and behavioral adjustments to manage bowel dysfunction after surgery in long-term colorectal cancer survivors. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4317-4324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159443>.
- 759 Cai H, Zhang G, Wang Z, et al. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030771>.
- 760 Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C, Murray LJ. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2014;32:3177-3183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092779>.
- 761 Bains SJ, Mahic M, Myklebust TA, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected population-based study. *J Clin Oncol* 2016;34:2501-2508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247217>.
- 762 Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer* 2012;106:1564-1570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454078>.
- 763 Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009;302:649-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671906>.
- 764 Goh CH, Leong WQ, Chew MH, et al. Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I-III colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014;34:7407-7414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503181>.
- 765 Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1419-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239119>.
- 766 McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, Steele RJ. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer* 2013;49:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182687>.
- 767 Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432409>.
- 768 Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4297-4305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062397>.
- 769 Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies. *PLoS One* 2016;11:e0152402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096951>.
- 770 Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367:1596-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094721>.
- 771 Nan H, Hutter CM, Lin Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 2015;313:1133-1142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781442>.
- 772 Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:732-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687028>.
- 773 Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826-835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064261>.