National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

结肠癌

版本 1.2022 — 2022 年 2 月 25日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续

版本 1.2022, 2022年 2月25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN Guidelines 版本 1.2022
结肠癌

***Al B. Benson, III, 医学博士/主席** †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University
***Alan P. Venook, 医学博士/副主席** † ‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
Mahmoud M. Al-Hawary, 医学博士 ϕ
University of Michigan Rogel Cancer Center
Nilofer Azad, 医学博士 †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
***Yi-Jen Chen, 医学博士, 博士** §
City of Hope National Medical Center
Kristen K. Ciombor, 医学博士 †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center
Stacey Cohen, 医学博士 †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance
Harry S. Cooper, 医学博士 ≠
Fox Chase Cancer Center
Dustin Deming, 医学博士 †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center
Linda Farkas, 医学博士 ¶
UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center
Ignacio Garrido-Laguna, 医学博士, 博士 †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah
Jean L. Grem, 医学博士 †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center
Andrew Gunn, 医学博士 ϕ
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB
J. Randolph Hecht, 医学博士 †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center
Sarah Hoffe, 医学博士 §
Moffitt Cancer Center
Joleen Hubbard, 医学博士 † ‡
Mayo Clinic Cancer Center
Steven Hunt, 医学博士 ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine
William Jeck, 医学博士 ≠
Duke Cancer Institute
Kimberly L. Johung, 医学博士, 博士 §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital
Natalie Kirilcuk, 医学博士 ¶
Stanford Cancer Institute
Smitha Krishnamurthi, 医学博士 † Þ
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute
Wells A. Messersmith, 医学博士 †
University of Colorado Cancer Center
***Jeffrey Meyerhardt, 医学博士, 公共卫生硕士** †
Dana-Farber Brigham and Women's Cancer Center
***Eric D. Miller, 医学博士, 博士** §
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute
Mary F. Mulcahy, 医学博士 ‡ †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University
Steven Nurkin, 医学博士, MS ¶
Roswell Park Comprehensive Cancer Center
Michael J. Overman, 医学博士 † ‡
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Aparna Parikh, 医学博士 †
Massachusetts General Hospital Cancer Center
Hitendra Patel, 医学博士 †
UC San Diego Moores Cancer Center
Katrina Pedersen, 医学博士, MS †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine
Elizabeth Raskin, 医学博士 ¶
UC Davis Comprehensive Cancer Center
***Leonard Saltz, 医学博士** † ‡ Þ
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Charles Schneider, 医学博士 †
Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania
David Shibata, 医学博士 ¶
The University of Tennessee Health Science Center
John M. Skibber, 医学博士 ¶
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
***Constantinos T. Sofocleous, 医学博士, 博士** ϕ
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Elena M. Stoffel, 医学博士, 公共卫生硕士 ¤
University of Michigan Rogel Cancer Center
Eden Stotsky-Himelfarb, 护理学士, 注册护士 †¶¥
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
***Christopher G. Willett, 医学博士** §
Duke Cancer Institute

NCCN
Kristina Gregory, 护理学士, 注册护士
Lisa Gurski, 博士

ϕ 诊断/介入放射科
¤ 肠胃科
‡ 血液科/血液肿瘤科
Þ 内科
† 肿瘤内科
≠ 病理科
¥ 患者权益代表
§ 放射治疗/放射肿瘤科
¶ 外科/肿瘤外科
* 讨论部分编委会

续

NCCN Guidelines 专家组公开信息

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN 授权翻译

NCCN Guidelines® 结肠癌（版本1.2022）中文版专家组

主译专家

李 进
上海同济大学附属东方医院

专家组成员

高 勇
上海同济大学附属东方医院

周 俊
上海阿特蒙医院

薛俊丽
上海同济大学附属东方医院

陈敬德
上海同济大学附属东方医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部

版本 1.2022, 2022年 2月25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®）,保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN Guidelines 版本 1.2022
结肠癌

NCCN结肠癌专家组成员

指南更新概要
临床表现和初始治疗:
- 带蒂息肉（腺瘤）伴有浸润性癌症(COL-1)
- 无蒂息肉（腺瘤）伴有浸润性癌症 (COL-1)
- 适合切除的结肠癌 (COL-2)
- 疑似或确诊的转移性同时性腺癌 (COL-4)

病理分期，辅助治疗(COL-3)
监测 (COL-8)
复发和检查 (COL-9)
异时性转移 (COL-9)

影像学原则 (COL-A)
病理学检查原则 (COL-B)
手术原则 (COL-C)
进展期或转移性疾病的全身治疗 (COL-D)
放疗和放化疗原则 (COL-E)
II 期疾病的风险评估原则 (COL-F)
辅助治疗原则 (COL-G)
存活原则 (COL-H)

分期 (ST-1)

临床试验： NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织：

https://www.nccn.org/home/member-institutions。

NCCN 对证据和共识的分类： 除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

参见 NCCN 对证据和共识的分类。

NCCN 首选分类：
所有建议均视为合理。

请参阅 NCCN 首选分类。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network®所有，保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。

结肠癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 3 版的更新内容包括:

一般原则 -- FOLFOXIRI 替代 FOLFIRINOX

COL-2

- **临床 T4b**
  - **添加了以下几项内容: ([纳武利尤单抗 ± 伊匹木单抗] 或帕博利珠单抗) (仅适用 dMMR/MSI-H)**

COL-4

- **诊断检查**
  - **修改第 5 条: NGS Panel 分为基于组织-或血液的 （ 同样适用于脚注 w ） （ 同样适用于 COL-9 的脚注 kk ）**

COL-5

- **治疗**
  - **首选切除术，局部治疗作为切除术的额外或替代治疗选择。**

COL-6

- **重新评估转换为可切除状态**
  - **转换为可切除**
    - ◊ **首选切除术，局部治疗作为切除术的附加或替代治疗选择（ 同样适用于 COL-11 ）**
    - ◊ **增加脚注 [z]: 切除术优于局部消融术（ 例如，影像引导消融或 SBRT)。然而，这些局部技术可以考虑用于肝或肺的寡转移 (COL-C 和 COL-E)。 (同样适用于 COL-11)**
  - **仍然不可切除**
    - ◊ **全身治疗并考虑对于*选定的患者进行局部治疗* （ 同样适用于 COL-11 ）**
    - ◊ **增加脚注 [y]: 肝动脉灌注 ± 全身性 5-FU/亚叶酸钙 （ 2B 类 ） 也是具有肿瘤外科及内科经验的医疗机构的一种选择。**
    - ◊ **修改脚注 [ee]: *西妥昔单抗或帕尼单抗 应仅应用于左侧肿瘤。*专家小组定义左侧结肠为结肠脾曲至直肠。证据表明，对于肿瘤起源于结肠右侧 （ 肝曲-回肠）的患者，西妥昔单抗和帕尼单抗在转移性疾病的一线治疗中不能发挥作用。缺乏西妥昔单抗与帕尼单抗对于起源于横结肠 （ 肝曲-脾曲 ） 的原发性肿瘤患者有作用的数据。(同样适用于COL-D 7/13 的脚注 g；脚注增加至 COL-11)**

COL-8

- **明确胸/腹/盆腔 CT 检查时间，增加 “从手术日期起”**

影像学原则

COL-A 2/2

- **IV 期疾病**
  - **修改子项 2 内容: PET/CT 可考虑用于评估影像引导下肝脏定向治疗 （ 如消融、放射栓塞 ） 后的反应及肝脏复发情况或随访期间 CEA 升高**

病理学和分子学检查原则

COL-B 4/8

- **增加检查方法**
  - **条目从 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF* 突变检测下移动：检测可以在福尔马林固定的石蜡包埋组织（首选）或*血液检测上进行***

COL-B 5/8

- **NTRK 融合**
  - **修改第 1 项: ~~这些数据支持将NTRK融合检测的结直肠癌亚群限制在野生型 KRAS、NRAS、BRAF，以及 MMR 缺陷 (dMMR)/MMI-H 患者，~~ *NTRK 融合在 dMMR 患者中更为常见。***

续

更新

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

结肠癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 3 版的更新内容包括：

进展期或转移性疾病的全身治疗

COL-D 1/13

- **患者适于*建议*强化治疗**
  - **脚注 d 增加到所有 FOLFOX、CAPEOX 及 FOLFIRINOX 方案中（适用于 COL-D 2/13 至 COL-D 6/13）**
- **患者不适于*不建议*强化治疗**
  - **删除了以下初始方案: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（HER2-扩增及野生型 *RAS* 和 *BRAF*）**
- **西妥昔单抗或帕尼单抗：限制用于左侧肿瘤贯穿了整个指南设置。 本页的限制说明见脚注 g 及 COL-D 8/13 到 COL-D11/13**

COL-D 2/13

- **后续治疗**
  - **脚注 g 增加到所有基于抗-EGFR 的方案中（适用于 COL-D 3/13 至 COL-D 6/13）**

COL-D 7/13

- **增加脚注 d：在治疗 3 至 4 个月后（或因不可接受的神经毒性而更早），强烈建议停用奥沙利铂，同时维持其他药物直到病情进展。如果奥沙利铂因神经毒性而不是疾病进展而停用，可重新引入。**

COL-D 8/13

- **西妥昔单抗双周方案作为首选（同样适用于 COL-D 9/13, COL-D 10/13）**

COL-D 9/13

- **增加了 FOLFIRINOX 和改良 FOLFIRINOX 的剂量（参考文献添加到 COL-D 12/13）**
- **增加脚注 ee：建议应用 FOLFIRINOX 替代 FOLFOXIRI， 因 FOLFOXIRI 使用高剂量的氟尿嘧啶（3,200 mg/m², 48 h）.美国（U.S）的患者使用氟尿嘧啶具有更大的毒性。氟尿嘧啶的剂量 (2,400 mg/m², 46 h) 作为起始剂量与 FOLFOX 或 FOLFIRI 推荐的剂量一致，强烈推荐用于美国患者。**

放疗和放化疗原则

COL-E 1/2

- **治疗信息**
  - **修改第 1 项：如应用放疗，~~应~~常规使用适形外照射放疗，~~—~~ IMRT ~~应~~保留仅在特殊的临床情况下首选，例如既往治疗过的复发患者再照射治疗和或独特的解剖部位，IMRT 在考虑正常组织剂量限制的前提下给予建议的靶区剂量*（如覆盖髂外或腹股沟淋巴结或避开小肠）*。**
- **靶区**
  - **子项 2：**
    - **◊ 增加修改的条目 1：在评估对邻近危险器官的累积剂量后，考虑对接近或阳性边缘或不可切除的病例进行增量。**
    - **◊ 增加修改的条目 2：小肠剂量应限制在4550 Gy 。**
  - **删除子项: 如果IORT不可用，可考虑在有限靶区内使用额外的10-20Gy体外放射治疗和/或近距离放射治疗。**

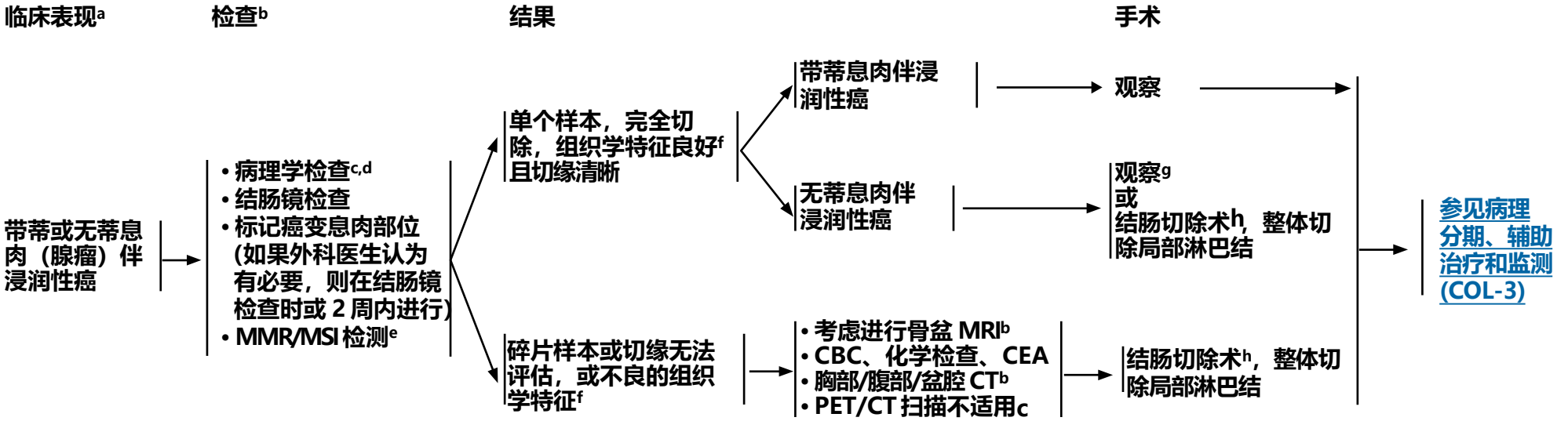
COL-E 2/2

- **支持治疗**
  - **修改术语令其更能包含所有的性特征和性别身份。**
  - **增加条目 2: 有生育能力的患者应了解过早绝经的影响，并应考虑转诊讨论激素替代策略。**
  - **增加条目 3: 应告知有生育能力的患者，经过辐射照射的子宫不能孕至足月。**
  - **修改条目 4: 在治疗前，应告知患者有关性功能障碍、未来潜在的低睾酮水平、不孕症风险，并提供有*关精子库或卵母细胞、卵子或卵巢组织库*的适当信息。**

更新

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN Guidelines 版本 1.2022
结肠癌



小肠腺癌 → 参见小肠腺癌 NCCN Guidelines

阑尾腺癌 → 按照结肠癌 NCCN Guidelines 考虑进行全身治疗 （COL-D）

腹膜间皮瘤或其他胸膜外间皮瘤 → 按照恶性胸膜间皮瘤 NCCN Guidelines （MPM-A）和恶性腹膜间皮瘤 （MPM-B）进行全身治疗

[a] 应询问所有结肠癌患者的家族史，并考虑进行风险评估。对于患有疑似林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病（FAP）和 轻表型 FAP 的患者，参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines：结直肠癌。

[b] 影像学原则（COL-A）。

[c] 确认存在浸润性癌症（pT1）。pTis 没有发生转移的生物学可能性。

[d] 还没有确认分子标记在治疗测定（预测性标志物）和预后中是否有用。College of American Pathologists Consensus Statement 1999.Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

[e] 病理学检查原则（COL-B 4/8）- MSI 或 MMR 测试。

[f] 病理学检查原则（COL-B）- 在内窥镜下切除恶性息肉。

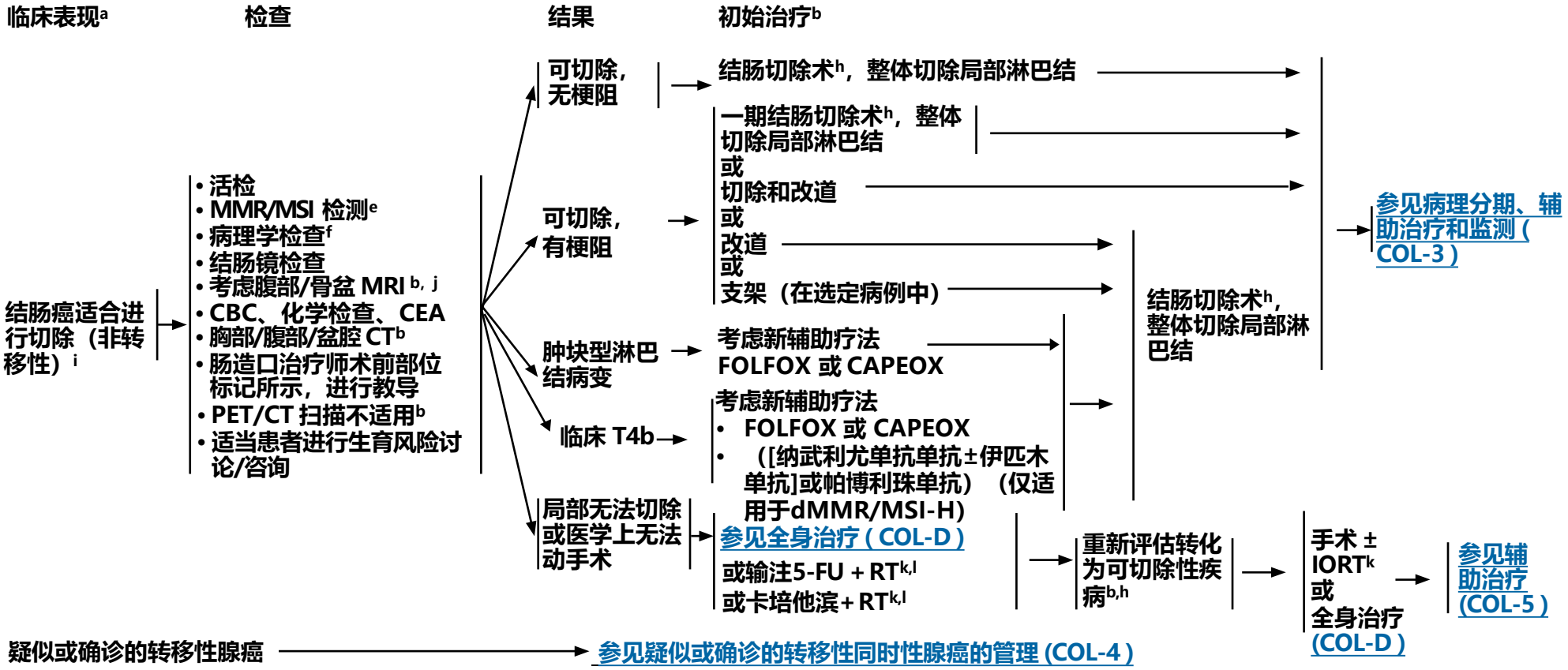
[g] 考虑进行观察，认识到不良结局（残余病、复发病、死亡、血行转移，但无淋巴结转移）的发生率明显高于息肉样恶性息肉。病理学检查原则（COL-B）- 在内窥镜下切除恶性息肉。

[h] 手术原则（COL-C 1/3）。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN Guidelines 版本 1.2022
结肠癌



[a] 应询查所有结肠癌患者的家族史，并考虑进行风险评估。对于患有疑似林奇综合征、FAP 和 轻表型 FAP 的患者，参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines：结直肠癌。

[b] 影像学原则 (COL-A)。

[e] 病理学检查原则（COL-B 4/8）- MSI 或 MMR 测试。

[f] 病理学检查原则（COL-B）- 适合切除的结肠癌，病理分期和淋巴结评价。

[h] 手术原则 (COL-C 1/3)。

[i] 对于有助于最佳评估和管理老年癌症患者的工具，参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines。

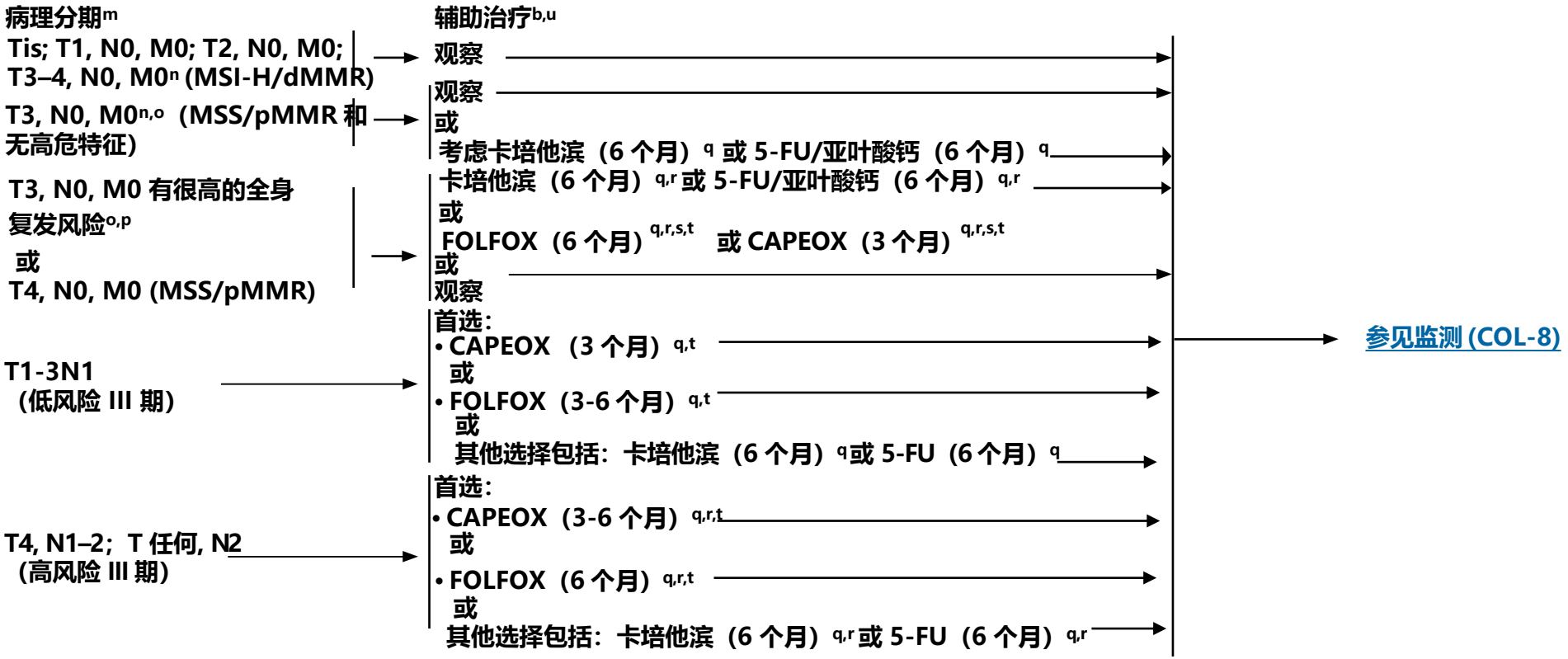
[j] 考虑用 MRI 帮助诊断直肠癌和结肠癌（例如，低位乙状结肠肿瘤）。直肠位于一条虚拟线以下，从骶骨岬到耻骨联合的上边缘，如 MRI 所示。

[k] 放疗和放化疗原则 (COL-E)。

[l] 推注 5-FU/亚叶酸钙/RT 是适用于不能耐受卡培他滨或输注型 5-FU 的患者的一种选择。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。



[b] 参见影像学原则 (COL-A)。

[m] 参见病理学检查原则 (COL-B)。

[n] 参见 II 期疾病的风险评估原则 (COL-F)。

[o] 复发的高风险因素（不包括 MSI-H 的癌症）：分化不良/未分化组织学、淋巴管/血管浸润、肠梗阻、检查的淋巴结 <12、周围神经浸润、局部穿孔或边缘接近、模糊、阳性或肿瘤出芽。在高危 II 期患者中，没有数据表明风险特征与化疗的选择之间存在相关性。

[p] 没有足够的数据推荐使用多基因分析组来确定辅助治疗。

[q] 参见辅助治疗原则 (COL-G)。

[r] 考虑 T4 的放射治疗，穿透至固定结构。参见放疗和放化疗原则 (COL-E)。

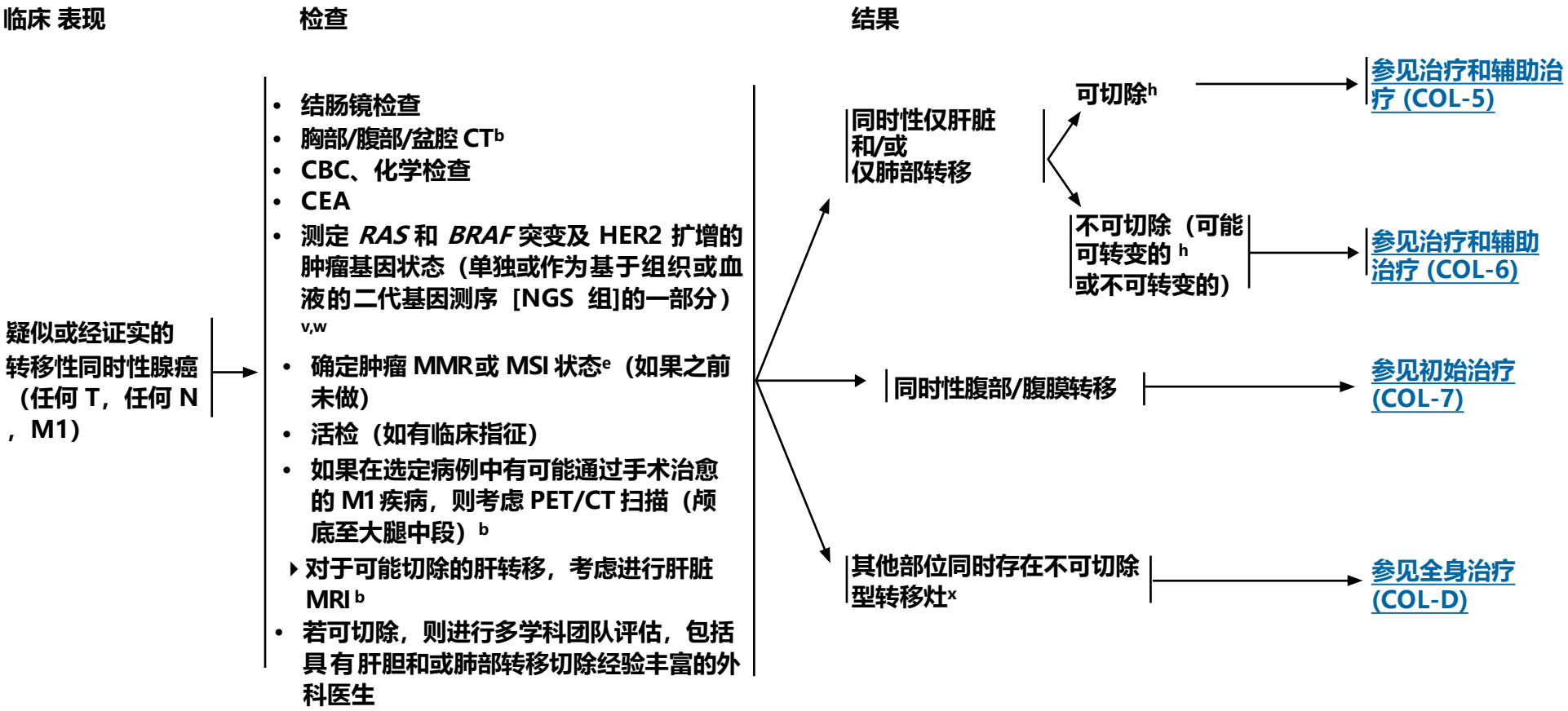
[s] 在 II 期结肠癌中，添加奥沙利铂至 5-FU/亚叶酸钙的存活获益尚未得到证实。Tournigand C, et al.J Clin Oncol 2012; 30:3353-3360.

[t] 在 70 岁及更年老的患者中，添加奥沙利铂至 5-FU/亚叶酸钙的获益尚未得到证实。

[u] 尚未证明 CAPEOX 3 个月相比 6 个月的非劣效性，但 CAPEOX 3 个月在 5 年总生存率的数值上与 CAPEOX 6 个月相似 (82.1% vs. 81.2%; HR, 0.96)，且毒性明显较小。(Andre T, et al.Lancet Oncol 2020;21:1620-1629)。这些结果支持在大多数 III 期结肠癌患者中使用 CAPEOX 3 个月辅助治疗，而不是 CAPEOX 6 个月辅助治疗。在 T1–3、N1（低风险的 III 期）期的结肠癌患者中，对于无病存活期而言，3 个月的 CAPEOX 不劣于 6 个月的 CAPEOX；3 个月对比 6 个月 FOLFOX 的非劣效性尚未得到证实。在 T4、N1–2 或 T 任何、N2（高风险的 III 期）期的结肠癌患者中，对于无病存活期而言，3 个月的 FOLFOX 劣于 6 个月的 FOLFOX，然而 3 个月对比 6 个月 CAPEOX 的非劣效性尚未得到证实。相比 6 个月治疗，接受 3 个月治疗的患者的 3+ 级神经毒性率较低（对于 FOLFOX 为 3% 对比 16%；对于 CAPEOX 为 3% 对比 9%）。Grothey A, et al.N Engl J Med 2018;378:1177-1188.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。



[b] 参见影像学原则 (COL-A)。
[e] 参见病理学检查原则 (COL-B 4/8) - MSI 或 MMR 测试。
[h] 参见手术原则（COL-C 2/3）。
[v] 参见病理学检查原则（COL-B 4/8）- KRAS、NRAS 和 BRAF 突变检测。
[w] 如果是已知的 RAS/RAF 突变，则 HER2 检测不适用。NGS 组能够挑选出罕见的和可操作的突变和融合。
[x] 如有即将发生梗阻、大出血、穿孔的风险或其他明显肿瘤相关症状时，才考虑结肠切除。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

治疗
仅可切除的[h] 同时性肝脏和/或肺 部转移

辅助治疗[b] （最多 6 个月的围手术期治疗） （转移性疾病已切除）

同时或分期的结肠切除术[y] 联合肝脏或肺部切除（首选）和/或局部治疗[z]
或
新辅助疗法（持续 2-3 个月）FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或 FOLFIRI（ 2B 类）或 FOLFOXIRI（ 2B 类），然后同时或分期的结肠切除术[y] 和转移性疾病切除（首选）和/或局部治疗
或
结肠切除术，[y] 随后化疗（持续 2-3 个月）FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或 FOLFIRI（ 2B 类）或 FOLFOXIRI（ 2B 类）和转移性疾病的分期切除和/或局部治疗
或
考虑（[纳武利尤单抗 ± 伊匹木单抗] 或帕博利珠单抗 [首选]）（仅 dMMR/MSI-H）[aa] 随后行同期或阶段性结肠切除术[y] 和转移性疾病切除（首选）和/或局部治疗

→ **FOLFOX（首选）或 CAPEOX（首选）或卡培他滨或 5-FU/亚叶酸钙** → **参见监测（ COL-8 ）**

→ **参见监测（ COL-8 ）**

[b] 参见影像学原则 (COL-A)。
[h] 参见手术原则（ COL-C 2/3 ）。
[y] 肝动脉输注 ± 全身性 5-FU/亚叶酸钙（2B 类）也是有此手术的外科和医学肿瘤学方面经验的机构的一种选择。
[z] 切除比局部消融（例如，成像介导消融或 SBRT）更可取。然而，这些局部技术可以考虑用于肝或肺的寡转移（COL-C 和 COL-E）。
[aa] 数据有限，早期进展的风险可能高于化疗。Andre T, et al.N Engl J Med 2020;383:2207-2218.

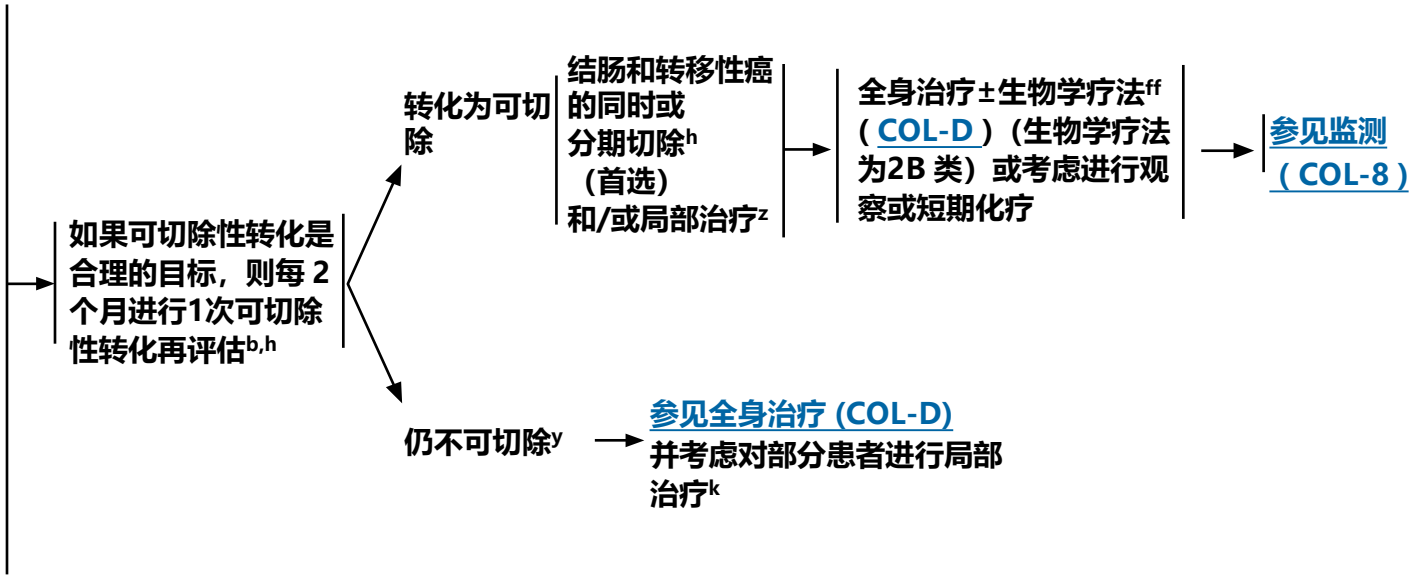
注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

治疗

仅不可切除的[h]同时性肝脏和/或肺部转移

辅助治疗[b]（最多 6 个月围手术期治疗）



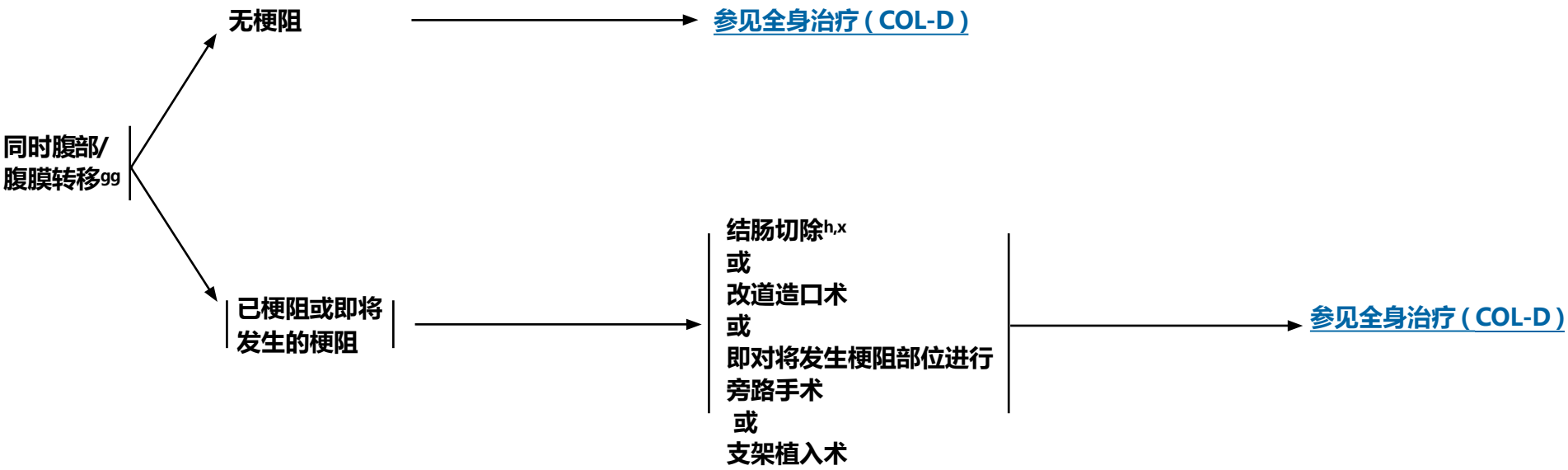
[b] 影像学原则 (COL-A)。
[h] 手术原则 (COL-C 2/3)。
[k] 放射治疗和放化疗治疗的原则（COL-E）
[v] 病理学检查原则 (COL-B 4/8) - *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测。
[y] 肝动脉输注±全身5-FU/亚叶酸(2B类)也是具有该手术的外科和医学肿瘤方面经验的机构的一种选择
[z] 切除术优于局部消融手术(如图像引导消融术或SBRT)。然而，这些局部技术可以考虑用于肝或肺少转移酶 (COL-C 和 COL-E)。
[aa] 数据有限，早期进展的风险可能高于化疗。Andre T, et al.N Engl J Med 2020; 383:2207-2218.

[bb] 末次贝伐珠单抗给药与选择性手术之间应有至少6 周间隔，并在术后至少6-8周重新开始使用贝伐珠单抗。中风和其他动脉疾病事件的风险增加，特别是在年龄 ≥ 65岁 的患者中。使用贝伐珠单抗可能会干扰伤口愈合。
[cc] FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。
[dd] 关于在患有可能可切除的肝脏转移的患者中使用FOLFOX + 西妥昔单抗，存在相互矛盾的数据。
[ee] 该组将左侧结肠定义为直肠脾曲。有证据表明，对于肿瘤起源自于右侧结肠（肝曲至盲肠）的患者不太可能对西妥昔单抗和帕尼单抗 治疗有反应。缺乏起源于横结肠（肝曲至脾曲）的原发性肿瘤的患者对西妥昔单抗和帕尼单抗的反应数据。
[ff] 生物疗法仅适用于对转换疗法持续出现良好反应的情况。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

结果 **初始治疗**



h 参见手术原则 (COL-C 2/3)。
x 如有即将发生梗阻、大出血、穿孔的风险或其他明显肿瘤相关症状时，才考虑结肠切除。
gg 完全肿瘤细胞减灭术和/或腹腔化疗可考虑在有经验的中心进行，适用于选定的有限腹膜转移能实现R0切除者。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理分期	监测[b]
I 期	术后 1 年结肠镜检查[a] • 如果是进展期腺瘤，则在 1 年内复查 • 如果非进展期腺瘤，[hh]则在 3 年内复查，然后每 5 年复查1次[ii]
II、III 期	• 病史和体格检查，每 3-6 个月 1 次，持续 2 年，然后每 6 个月检查 1 次，共计 5 年 • CEA 检查[jj]，每 3-6 个月 1 次，持续 2 年，然后每 6 个月1次，共计 5 年 • 胸部/腹部/盆腔 CT 检查，自手术之日起每 6-12 个月1次（频率<12 个月为2B 类），共计 5 年 • 术后 1 年进行结肠镜检查[a]，如术前因梗阻未行结肠镜检查，则在3-6月行结肠镜检查 ▸ 如果是进展期腺瘤，则在 1 年内复查 ▸ 如果不是进展期腺瘤，[hh]则在 3 年内复查，然后每 5 年复查1次[ii] • 不推荐使用 PET/CT 扫描 • 参见生存原则 (COL-H)
IV 期	• 病史和体格检查，每 3-6 个月1次，持续 2 年，然后每 6 个月检查 • CEA 检查[jj]，每 3-6 个月 1 次，持续 2 年，然后每 6 个月1次，共计 5 年 • 胸部/腹部/盆腔 CT 扫描，每 3-6 个月1次（频率 <6个月为2B 类）共 2 年，然后每 6-12 个月 1 次，共计 5 年 • 术后 1 年进行结肠镜检查[a]，术前因梗阻未行结肠镜检查，则在3-6月行结肠镜检查 ▸ 如果是进展期腺瘤，则在 1 年内复查 ▸ 如果不是进展期腺瘤，[hh]则在 3 年内复查，然后每 5 年复查1次[ii] • 存活原则 (COL-H)

连续的 CEA 升高或有复发记录 → 参见检查和治疗 (COL-9)

[a] 应询查所有结肠癌患者的家族史，并考虑进行风险评估。对于患有疑似林奇综合征、FAP 和 轻表型 FAP 的患者，请参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines：结直肠癌。

[b] 影像学原则 (COL-A)。

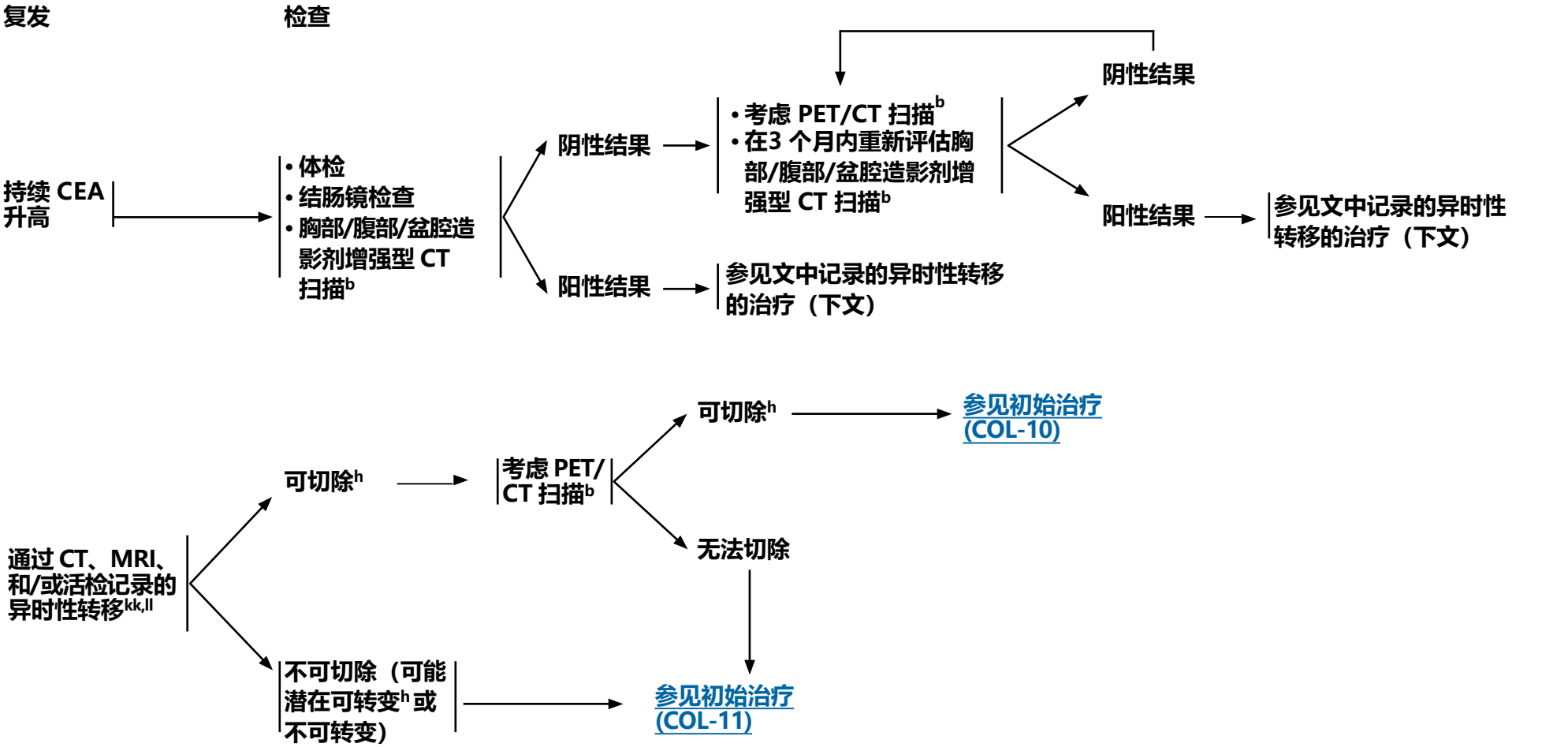
[hh] 影响绒毛的息肉，息肉 >1 cm，或高级别异型增生。

[ii] Kahi CJ, et al. Gastroenterology 2016;150:758-768.

[jj] 如果患者是接受进一步干预的潜在对象。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。



[b] 参见影像学原则 (COL-A)。

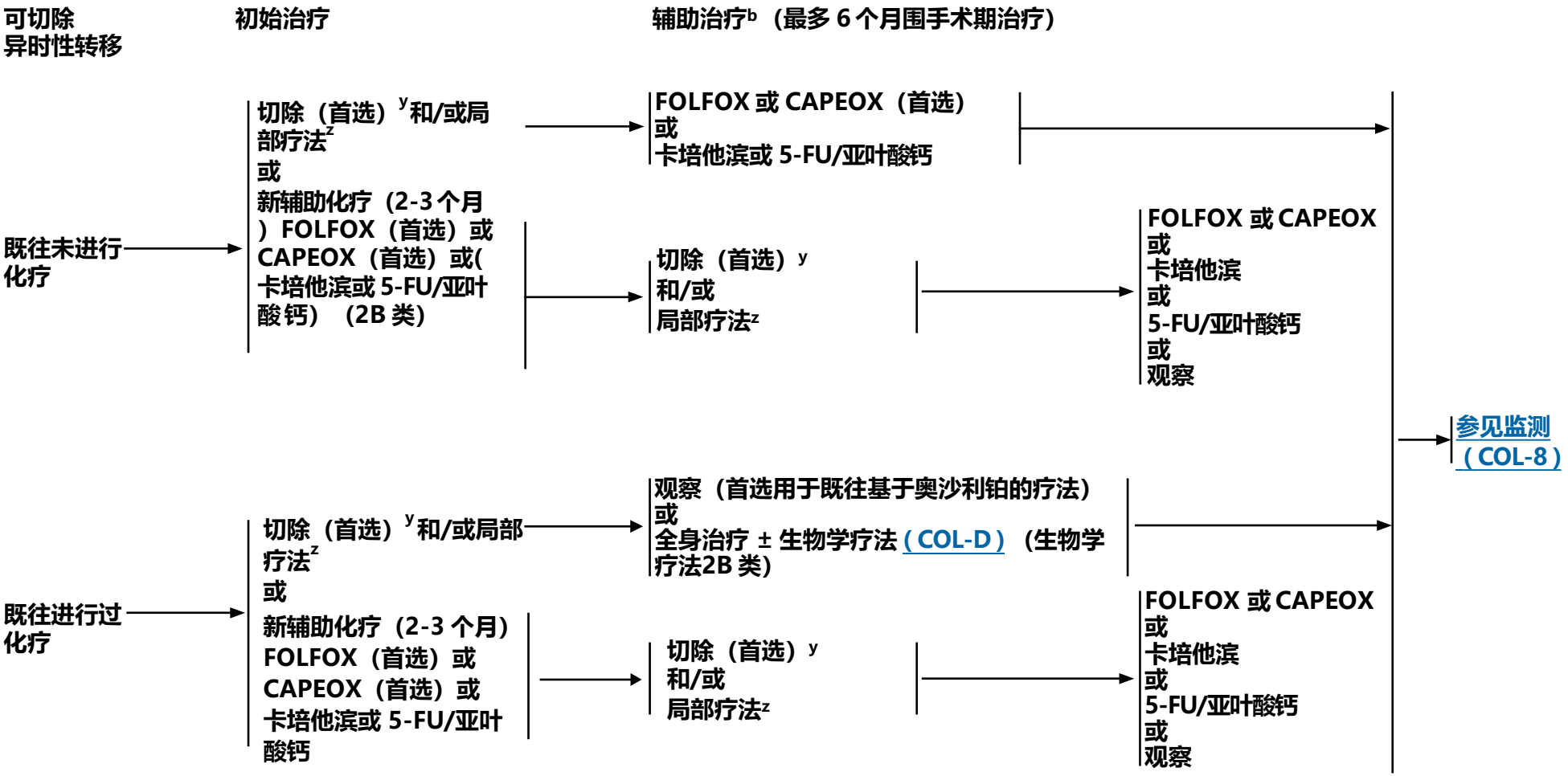
[h] 参见手术原则 (COL-C 2/3)。

[kk] 测定RAS 和 BRAF 突变及 HER2 扩增的肿瘤基因状态（单独或作为基于组织或血液的 NGS 组的一部分）。如果是已知的 RAS/RAF 突变，则 HER2 检测不适用。测定肿瘤 MMR 或 MSI 状态（如果之前没有做）。参见病理学检查原则 (COL-B 4/8) - *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测以及微卫星不稳性 (MSI) 或错配修复 (MMR) 检测。NGS 组能 够挑选出罕见的和可操作的突变和融合。

[ll] 患者应由多学科团队进行评估，包括对可能可切除的患者进行外科会诊。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。



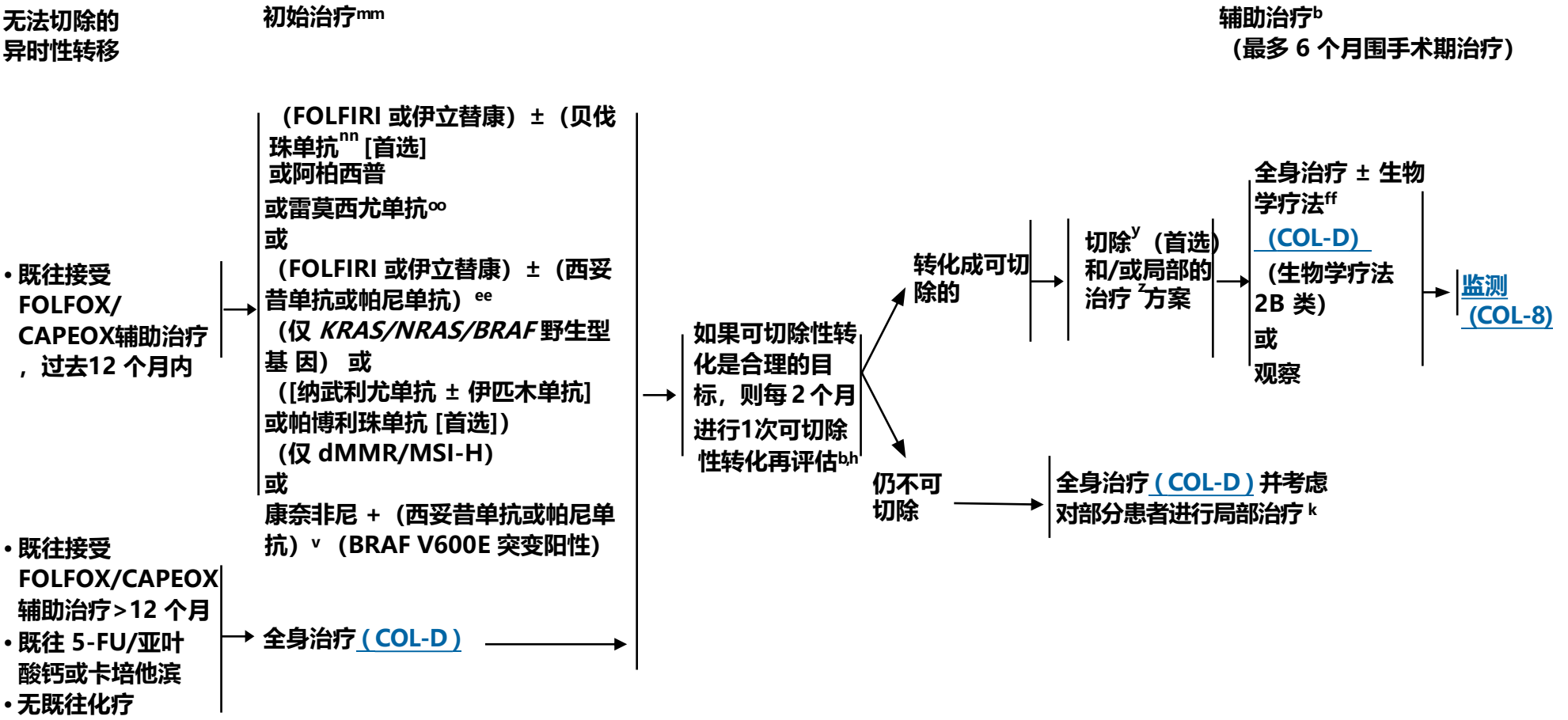
[b] 参见影像学原则 (COL-A)。

[y] 肝动脉输注 ± 全身性 5-FU/亚叶酸钙（2B 类）也是有此手术的外科和医学肿瘤学方面经验的机构的一种选择。

[z] 切除比局部消融（例如，成像介导消融或 SBRT）更可取。然而，这些局部技术可以考虑用于肝或肺的寡转移（COL-C 和 COL-E）。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。



[b] 影像学原则 (COL-A)。
[h] 手术原则 (COL-C 2/3)。
[k] 放射治疗和放化疗治疗的原理（COL-E）
[v] 参见病理学检查原则 (COL-B 4/8) - *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测。
[y] 肝动脉输注 ± 全身性 5-FU/亚叶酸钙（2B 类）也是有此手术的外科和医学肿瘤学方面经验的机构的一种选择。
[z] 切除术优于局部消融手术(如图像引导消融术或SBRT)。然而，这些局部技术可以考虑用于肝或肺少转移酶(COL-C和COL-E)。

[ee] 西妥昔单抗或帕尼单抗仅用于左侧肿瘤，该面板将结肠左侧定义为脾弯曲至直肠。有证据表明，肿瘤起源于结肠右侧（通过盲肠的肝弯曲）的患者不太可能对西妥昔单抗和帕尼单抗有反应。关于横结肠（肝曲-帕曲）原发肿瘤患者对西妥昔单抗和帕尼单抗的反应的数据缺乏。
[ff] 生物疗法仅适用于对转换疗法持续出现良好反应的情况。
[mm] 对于靶向疗法的感染风险、监测和预防建议，参见癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines 中的 INF-A。
[nn] FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。
[oo] 基于毒性和/或成本，贝伐珠单抗是首选的抗血管生成药物。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

影像学原则[1-3]

初始检查/分期

- 胸部、腹部和骨盆 CT
  - 评估肿瘤的局部范围或周围结构的浸润。
  - 评估肺、胸和腹淋巴结、肝脏、腹腔及其他器官的远端转移性疾病。
  - 除非有禁忌证，否则应使用 IV 碘化造影剂和口服造影剂进行 CT 扫描。
  - 胸部 CT 不需要 IV 造影剂（但如果进行腹部 CT 扫描，则通常需要 IV 造影剂）。
  - 如果 IV 碘化造影剂因明显的造影剂过敏而禁用，那么可以改用 IV 钆基造影剂 (GBCA) 进行腹部和骨盆 MR 检查。在没有进行透析的慢性肾衰竭患者（肾小球滤过率 [GFR] <30 mL/min）中，也忌用静脉碘化造影剂，在选定病例中，可以给予 IV GBCA，采用的是钆磷维塞三钠、钆塞酸二钠、钆贝葡胺或钆特醇。
  - 如果碘化和钆造影剂均由于严重过敏或无透析慢性肾功能衰竭而忌用，则考虑无 IV 造影剂的 MR 或考虑 PET/CT 成像。
- 考虑用腹部/骨盆 MRI 帮助诊断直肠癌和结肠癌（ 例如，低位乙状结肠肿瘤 ）。直肠位于一条虚拟线以下，从骶骨岬到耻骨联合的上边缘，如 MRI 所示。
- 肝转移如果潜在可切除，考虑进行肝脏 MRI。
- PET/CT 通常不适用。
  - PET/CT 不能代替造影剂增强型诊断 CT 或 MR，而且仅应用于评价造影剂增强型 CT 或 MR 扫描上不明确的结果，或用于具有很严重的 IV 造影剂禁忌证的患者。
  - 考虑 PET/CT（颅底至大腿中部）
    - ◊ 如果为选定病例中可手术根治的 M1 期疾病。
    - ◊ 在考虑影像指导肝导向治疗（即消融术、放射性栓塞术）的选定患者中。[4-8]
- 如果考虑行肝导向疗法或手术，采用静脉常规细胞外或肝胆 GBCA 的肝 MRI 优于 CT，以评估转移灶的确切数目和分布，以便制定局部治疗计划。

监测

- 胸部、腹部和骨盆造影剂增强型 CT
  - 在辅助治疗之前，以评估对初始治疗或切除的反应
  - 在重新评估转化至可切除性疾病过程中
- 可考虑使用 PET/CT 评估影像指导下的肝定向疗法（ 即消融术、放射性栓塞术 ）后的缓解和肝复发

续

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

影像学原则[1-3]

监测

- **I 期疾病**
  - **影像学检查通常不适用，而且应仅基于复发/转移性疾病的症状和临床关注点。**
- **II & III 期疾病**
  - **胸部、腹部和骨盆 CT 检查，每 6-12 个月1次（频率 <12 个月为 2B 类），共计 5 年。**
  - **PET/CT 不适用。**
- **IV 期疾病**
  - **胸部、腹部和骨盆 CT 扫描，每 3-6 个月1次（频率 <6 个月 为2B 类），持续 2 年，然后每 6-12 个月1次，共计 5 年。**
  - **可考虑使用 PET/CT 评估影像指导下的肝定向疗法（即消融术、放射性栓塞术）后的缓解和肝复发情况或随访期间CEA持续升高。**

1 Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.Radiology 2010;257:674-684.
2 van Kessel CS, Buckens CF, van den Bosch MA, et al.Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2012;19:2805-2813.
3 ACR Manual on Contrast Media v10.3 https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf.2017 年 5 月 25 日访问。
4 Mauri G, Gennaro N, De Beni S, et al.Real-time US- ^{18} FDG-PET/CT image fusion for guidance of thermal ablation of ^{18} FDG-PET-positive liver metastases: the added value of contrast enhancement.Cardiovasc Intervent Radiol 2019;42:60-68.
5 Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, et al.The utility of PET/CT in the management of patients with colorectal liver metastases undergoing laparoscopic radiofrequency thermal ablation. Ann Surg Oncol 2012;19:850-855.
6 Shady W, Kishore S, Gavane S, et al.Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: a comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. Eur J Radiol 2016;85:1224-1231.
7 Shady W, Sotirchos VS, Do RK, et al.Surrogate imaging biomarkers of response of colorectal liver metastases after salvage radioembolization using 90Y-loaded resin microspheres. AJR Am J Roentgenol 2016;207:661-670.
8 Cornelis FH, Petre EN, Vakiani E, et al.Immediate postablation ^{18} F-FDG injection and corresponding SUV are surrogate biomarkers of local tumor progression after thermal ablation of colorectal carcinoma liver metastases. J Nucl Med 2018;59:1360-1365.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则

在内窥镜下切除恶性息肉

- 恶性息肉的定义是指肿瘤侵袭整个粘膜肌层并侵入粘膜下层（pT1）。pTis 并不视为“恶性息肉”。
- 良好的组织学特征：1 或 2 级，无血管淋巴管浸润，切缘阴性。关于阳性切缘的构成定义尚未达成共识。阳性切缘被定义为：
  1）肿瘤距横切缘 < 1 mm；
  2）肿瘤距横切缘 < 2 mm；
  3）肿瘤细胞在横切缘的透热疗法范围内[1-4]。
- 不良的组织学特征：3 或 4 级，血管淋巴管浸润，或“切缘阳性”。参见上述的阳性切缘定义。在几项研究中，已显示肿瘤出芽是与不良结局相关的不良 组织学特征，可能排除息肉切除术作为内窥镜下切除恶性息肉的充分治疗方法。
- 对于无蒂形态的恶性结直肠息肉能否通过内窥镜切除成功治疗还存在争议。文献似乎表明，内窥镜切除无蒂恶性息肉的不良结局（残余病、复发性疾病、死亡、血行转移，但不包括淋巴结转移）发生率明显高于有蒂恶性息肉。然而，我们仔细观察这些数据时可发现，构形本身并不是不良结局的重要变量，而且内窥镜下切除组织学为 I 级或 II 级的恶性无蒂息肉、阴性切缘、无淋巴血管浸润等都可以通过内窥镜下息肉切除术成功治疗。[3-7]

适合切除的结肠癌

- 原发性结肠恶性肿瘤的组织学确认

病理分期

- 应报告以下的参数：
  - 癌症分级
  - 穿透深度

(T)

  - 已评估的淋巴结数量和阳性数量 (N)
  - 近端、远端、径向和肠系膜边缘的状态[8-9] 参见分期（ST-1）
  - 淋巴血管浸润[10,11]
  - 周围神经浸润 (PNI)[12-14]
  - 肿瘤沉积[15-18]

关于 COL-B (2/8) 的病理学分期（续）
关于 COL-B (3/8) 的淋巴结评估
关于 COL-B (4/8) 的 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测
关于 COL-B (5/8) 的 HER2 检测和 *NTRK* 融合

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®），保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则

病理学分期（续）

- 径向（环周）边缘评估 - 浆膜表面（腹膜的）不构成手术切缘。在结肠癌中，环周（径向）缘是最接近肿瘤最深穿透的外膜软组织，是通过钝性或锐性腹膜后切开的手术方式形成的，具有非腹膜被覆表面的所有结肠段均应评估径向边缘。环周切缘对应未被间皮细胞浆膜层覆盖的任何结肠部分，必须从腹膜后切开来移除内脏。病理检查很难划分腹膜被覆表面和非腹膜被覆表面。因此，鼓励外科医生用夹子或缝线标记非腹膜被覆表面的部位。肠系膜切缘是完全被腹膜包裹的节段中唯一相关的环周边缘。[10-11]
- PNI - PNI 的存在与预后明显较差相关。在多变量分析中，已显示 PNI 是癌症特异性、总体和无病存活的独立预后因素。对于 II 期肿瘤，相比没有 PNI 的患者，具有 PNI 的患者的 5 年无病存活率显著较低（29% 比 82% [P = 0.0005]）。[12-14]
- 肿瘤沉积 - 在离肿瘤前缘较远的结肠周围或直肠周围脂肪中有不规则的离散肿瘤沉积，未见残余淋巴结组织，但在原发癌的淋巴引流内，被视为瘤周种植或卫星结节，而且不算作淋巴结被肿瘤替代。多数病例是由于淋巴血管浸润或 PNI（更少见）所致。因为这些肿瘤沉积与无病和总体存活的下降相关，所以应该在手术病理学报告中记录其数量。在 III 期肿瘤患者中也注意到这种较差的结局。[15-18]
- 肿瘤出芽 - 近年来，肿瘤出芽已被确定为结肠癌的新预后因素。最近，有一个关于肿瘤出芽报告的国际共识会议。[19] 肿瘤芽被定义为单个细胞或 ≤ 4 个细胞的细胞簇，由苏木精和伊红（H&E）在浸润性癌的前缘检测到。应报告尺寸为 0.785 mm 的选定热点的肿瘤芽总数（在大多数显微镜中采用的是 20 倍目镜/通过换算因子）。出芽分成三层：低层（0-4 个芽）、中层（5-9 个芽）和高层（10 个或更多芽）。使用该评分系统的两项最近的研究[20,21]表明，肿瘤出芽是 II 期结肠癌的独立预后因素。ASCO II 期结肠癌指南将肿瘤出芽列为不良（高风险）因素。[22] 多项研究表明，pT1 结直肠癌中的高层肿瘤出芽，包括恶性息肉，与淋巴结转移的风险增加有关；然而，评估肿瘤出芽和分层的方法却并不统一。[23-27]

内窥镜下切除恶性息肉和关于 COL-B (1/8) 的适合切除的结肠癌
关于 COL-B (3/8) 的淋巴结评估
关于 COL-B (4/8) 的 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测
关于 COL-B (5/8) 的 HER2 检测和 *NTRK* 融合

参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®），保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则

淋巴结评估

- AJCC 和美国病理学家协会建议检查最少 12 个淋巴结，以准确地对结肠癌进行分期。[8,9,28] 文献对准确识别 II 期癌症的最小淋巴数量没有达成一致意 见。据报道，最小的淋巴结数量为 >7、>9、>13、>20 和 >30。[29-37] 被检出的淋巴结数目因患者的年龄、性别、肿瘤级别和肿瘤部位而异。[30] 对于 II 期（pN0）结肠癌，如果最初识别出少于 12 个淋巴结，则建议病理学医师重新检查标本，重新提交更多的潜在淋巴结组织。如果仍没有识别出 12 个淋巴 结，报告中的注释应表明已对淋巴结进行了广泛的检查。病理学医师应试图尽可能多地检出淋巴结。已有研究表明，阴性淋巴结数量是 IIIB 期和 IIIC 期 结肠癌患者的独立预后因素。[38]

前哨淋巴结和通过免疫组织化学法检测微转移

- 通过严密的组织学和/或免疫组织化学检查法进行淋巴结（前哨的或常规的）检查，有助于检测是否存在转移性疾病。通过免疫组织化学法（IHC）或通过 多种 H&E 水平和/或 <0.2 mm 的肿瘤细胞团检测单个细胞，被视为孤立的肿瘤细胞 (pN0)。第 8 版的 AJCC 癌症分期手册和指南39将直径 ≥0.2 mm 且 ≤2 mm 的肿瘤细胞团块或 10-20 个肿瘤细胞的细胞簇定义为微转移，并建议将这些微转移视为标准的阳性淋巴结 (pN+)。
- 目前，前哨淋巴结的使用和仅用免疫组织化学法检测孤立的肿瘤细胞应该被视为试验性的，在临床管理决策中应谨慎使用这些结果。[40-49] 一些研究表明，在 II 期（N0）结肠癌中检测到 IHC 细胞角蛋白阳性细胞（由 H&E 定义）具有较差的预后，而其他研究未能显示这种存活差异。在部分研究中，目 前被定义为孤立的肿瘤细胞的情况被视为微转移。[45-50] 近期的荟萃分析51证明了微转移（≥0.2 mm）是重要的不良预后因素。可是，另一项近期的 I 期或 II 期疾病的多中心前瞻性研究（通过 H&E）表明，IHC 检出的孤立肿瘤细胞（<0.2 mm）的存活率下降了10%，但仅见于有 pT3–pT4 疾病的患者。[52]

内窥镜下切除恶性息肉和关于 COL-B (1/8) 的适合切除的结肠癌
关于 COL-B (2/8) 的病理学分期
关于 COL-B (4/8) 的 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测
关于 COL-B (5/8) 的 HER2 检测和 *NTRK* 融合

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则

检测方法

- 检测可基于福尔马林固定的石蜡包埋组织（首选）或血液。

***KRAS*、*NRAS*和 *BRAF* 突变检测**

- 所有转移性结直肠癌患者都应该有 *RAS*（*KRAS* 和 *NRAS*）和 *BRAF* 突变基因型的肿瘤组织，单独或作为 NGS 组的一部分。具有任何已知 *KRAS* 突变（外显子 2、3、 4）或 *NRAS* 突变（外显子 2、3、4）的患者不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗进行治疗。[53-55] *BRAF* V600E 突变使得对帕尼单抗或西妥昔单抗有反应的可能性极低，除非与 *BRAF* 抑制剂共同给药。[56-58]
- 还可以进行免疫组化 *BRAF* V600E 突变检测。
- *KRAS*、*NRAS 和 BRAF* 突变的检测仅应在经 1988 年临床实验室改进修正案（CLIA-88）认证的实验室中进行，这些实验室有资格进行*高度复杂*的临床实验室（分子病理学）检测。不推荐特定的方法（如测序、杂交）。
- 该检测可在原发性结直肠癌和/或转移癌上进行，因为文献表明 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变在两种样 本类型中相似。[59]

微卫星不稳定性或错配修复检测

- 通用的 MMR[a] 或 MSI[a] 检测被推荐用于所有新确诊的结肠癌患者。遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines：结直肠癌。
- 在 MLH1 缺失的情况下，*BRAF* V600E 突变的存在将可以在大多数病例中排除林奇综合征（LS）的诊断。可是，具有 *BRAF* V600E 突变（以及失去 MLH-1）的大概 1% 的癌症都是 LS。在 *BRAF* V600E 突变的情况下，在排除有很强的家族史影响的病例进行生殖细胞系筛查时应谨慎。[60]
- II 期高 MSI (MSI-H) 患者可能拥有良好的预后，无法从 5-FU 辅助治疗中获益。[61]
- MMR 或 MSI 检测仅应在 CLIA 认证的实验室进行。
- MSI 检测可以通过聚合酶链反应（PCR）或经验证的 NGS 组来完成，后者特别适用于需要 *RAS* 和 *BRAF* 基因分型的转移性疾病患者。
- 免疫组织化学（IHC）是指对肿瘤组织进行染色，以检测已知在 LS 中发生突变的四种 MMR 基因的蛋白表达（*MLH1*、 *MSH2*、*MSH6 和 PMS2*）。正常的 IHC 检验表明，所有四种 MMR 蛋白均正常表达（保留）。四种 DNA MMR 蛋白中的一种或多种表达丧失（缺失）通常被报告为 IHC 异常或阳性。当 IHC 被报告为阳性时，应谨慎行事，以确保阳性指的是不存在错配表达，而非存在这种表达。注：正常是指存在阳性蛋白染色（保留/完整），异常是指蛋白染色呈阴性或缺失。在任何一个 MMR 基因中，IHC 导致蛋白表达缺失，这为进一步的基因检测（对未观察到蛋白表达的基因进行的突变检测）提供了指导。MLH1 IHC 异常后，应进行 *BRAF* V600E 突变或 *MLH1* 启动子甲基化的肿瘤检测。*BRAF* V600E 突变或 *MLH1* 启动子甲基化的存在与散发性癌症是一致的。 然而，在家族史影响很强的情况下，根据 *BRAF* V600E 突变排除某些病例进行生殖细胞系筛查时应谨慎。[60]

关于 COL-B (5/8) 的 HER2 检测和 *NTRK* 融合

[a]适用于MMR 的 IHC 和适用于 MSI 的 DNA 分析是不同的测定方法，可测量由 MMR功能缺陷引起的不同生物效应。

参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则

HER2 检测

- 通过免疫组织化学法、荧光原位杂交法 (FISH) 或 NGS 进行诊断检测。
- 通过免疫组织化学法呈阳性是指：在超过 50% 的肿瘤细胞中是 3+ 染色。3+ 染色是指强烈的膜染色，可以是环周的、基底外侧的或外侧的。HER2 评分为 2+ 的情况应进行 FISH 检测。[62-64] 当 50% 以上的细胞中 HER2：CEP17 比值 ≥ 2 时，通过 FISH 进行的 FISH 扩增被视为阳性。[62-64] NGS 是检测 HER2 扩增的另一种方法。[65]
- 抗 HER2 疗法仅适用于同样是 *RAS* 和 *BRAF* 野生型的 HER2 扩增肿瘤。

***NTRK* 融合**

- *NTRK* 融合在结直肠癌中极其罕见。[66] 在 2314 例结直肠癌患者中，总发病率约为 0.35%，*NTRK* 融合仅限于泛野生型 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 的肿瘤。在包括 8 例含 *NTRK* 融合的结直肠癌的一项研究中，其中 7 例是属于 dMMR (MLH-1)/MSI-H 的小部分。[67] *NTRK*融合在dMMR患者中更常见。
- *NTRK*抑制剂只在NTRK融合的情况下有活性，而在NTRK点突变的情况下没有活性。 。
- 检测 NTRK 融合的方法包括 IHC、[68] FISH、基于 DNA 的 NGS 和基于 RNA 的 NGS。[66,69] 在一项研究中，基于 DNA 的测序法显示检测 *NTRK* 融合时 的整体灵敏度和特异性分别为 81.1% 和 99.9%，相比基于 RNA 的测序法和免疫组织化学法显示的整体灵敏度为 87.9%，特异性为 81.1%。由于经 IHC 鉴定为有 *NTRK* 融合的大约五分之一肿瘤将会是假阳性，所以经 IHC 检测呈阳性的肿瘤应通过 RNA NGS 进行确认。同一项研究还表明，基于 RNA 的测序法似乎是检测 *NTRK* 融合的最佳方法，因为内含子的剪接简化了充分覆盖的技术要求，而且因为 RNA 水平融合的检测提供了功能性转录的直接证据。[69] 可是，选择 *NTRK* 融合检测的合适测定法取决于肿瘤类型和所涉及的基因，以及对其他因素的考量，例如可用的材料、各种不同的临床测定法的 可及性、以及是否需要同时进行全面的基因组检测。[69]

关于 COL-B (4/8) 的 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 突变检测

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则 - 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 and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. Gut 1984;25:437-444.
6 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985;89:328-336.
7 Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. Scand J Gastroenterol 1997;323:915-916.
8 Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. Ca Cancer J Clin 2004;54:295-308.
9 Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.
10 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.
11 Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition. Springer NY, 2010.
12 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.
13 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.
14 Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rect 2008;51:53-507.
15 Goldstein NS and Turner JR. Percolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma. Cancer 2000;88:2228-2238.
16 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.
17 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.
18 Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20:843-855.
19 Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol 2017;30:1299-1311.
20 Lee VWK, Chan KF. Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer. Pathol Res Pract 2018;214:402-407.
21 Romiti A, Roberto M, Marchetti P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. Int J Colorectal Dis 2019;34:905- 913.
22 Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. J Glob Oncol 2019;5:1-19.
23 Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colrectal cancer – ready for diagnostic practice? Hum Pathol 2016;47:4-19.
24 Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy 2013;45:827-834.
25 Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. J Clin Pathol 2016;69:292-299.
26 Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic factors associated with need for surgery in patients with pedunculated T1 colorectal carcinomas. Gastroenterology 2018;154:1647-1659.
27 Pai RK, Chen YW, Jakubowski MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Mod Pathol 2017;30:113-122.
28 Sobin HL, and Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. Cancer 2001;92:452.

续

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则 - 参考文献

29 Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survery of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-2919.
30 Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer 2005;41:272-279.
31 Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 2003;10:65-71.
32 Caplin 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;83:666-672.
33 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;82:1482-1486.
34 Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. Dis Colon Rectum 1998;41:839-845.
35 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.
36 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.
37 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.
38 Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. J Clin Oncol 2006;24:3570-3575.
39 AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al. (editors) Springer, New York, 2017.
40 Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinal and nonsentinal lymph nodes. Arch Pathol Lab Med 2003;127:673-679.
41 Saha S, Van AG, Beutler T, et al. Sentinal lymph mapping techniques in colorectal cancer. Sem Oncol 2004;31:374-1381.
42 Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinal node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis. J Gastrointest Surg 2002;6:322-330.
43 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.
44 Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, et al. Sentinal node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. Ann Surg 2004;240:624- 630.
45 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.
46 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.
47 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.
48 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;41:1244-1249.
49 Greenson JK, Isenhart TCE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in pericolonic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival. Cancer 1994;73:563-569.
50 Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999;86:2668-2673.
51 Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastasis and isolated tumor 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.
52 Protic M, Stojadinovic A, Nissam A, et al. Prognostic effect of ultra-staging node negative colon cancer without adjuvant therapy. A prospective National Cancer Institute-Sponsored Clinical Trial. J Am Coll Surg 2015;221:643-631.
53 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.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

病理学检查原则 - 参考文献

54 Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitunumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1626- 1634.
55 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.
56 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.
57 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.
58 Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of *BRAF* mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta- analysis. Eur J Cancer 2015;51:587-594.
59 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.
60 Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumor *BRAF* mutations and MLH-1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation
status: a literature review accessions utility of tumor features for MMR variant classification. J Med Genet 2012;49:151-157.
61 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.
62 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.
63 Evaluation of Trastuzumab in Combination With Lapatinib or Pertuzumab in Combination With Trastuzumab-Emtansine to Treat Patients With HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer (HERACLES). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03225937
64 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.
65 Cenaj O, Ligon AH, Hornick JL, et al. Detection of ERBB2 amplification by next-generation sequencing predicts HER2 expression in colorectal carcinoma. Am J Clin Pathol 2019;152:97-108.
66 Solomon J, Hechtman JF. Detection of *NTRK* fusions: Merits and limitations of current diagnostic platforms. Cancer Res 2019;79:3163-3168.
67 Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated MLH1 promotor and wild-type *BRAF/KRAS* are enriched for targetable
kinase fusions. Cancer Res 2019;79:1047-1053.
68 Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of *NTRK* fusions. Am J Surg Pathol 2017;41:1547-1551.
69 Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. *NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol 2020;33:38-46.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

手术原则

结肠切除术

- **淋巴切除术**
  - **应找出供血血管起源处的淋巴结，进行病理学检查。**
  - **如果可能的话，应该对切除范围外的可疑的临床阳性淋巴结进行活检或摘除。**
  - **遗留的阳性淋巴结表明不完全切除 (R2)。**
  - **最少需要检查 12 个淋巴结才能确定 N 期。[1]**
- **可根据以下标准考虑微创方法[2]：**
  - **外科医生有进行腹腔镜辅助结直肠手术的经验。[3,4]**
  - **对于局部进展期癌症或急性肠梗阻或因癌症导致的穿孔，微创方法一般不适用。**
  - **需要进行彻底的腹部探查。[5]**
  - **考虑术前病变的标记。**
- **对已知或临床疑似的林奇综合征（LS）携带者状态的患者进行管理。**
  - **对具有影响很强的结肠癌家族史的或年轻的（<50 岁）患者，考虑进行更广泛的结肠切除术。** **参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines：结直肠癌。**
- **切除需要完整才能被视为可治愈。**

参见 COL-C（2/3）手术中转移瘤的可切除性标准和局部治疗

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

手术原则
转移瘤的可切除性标准和手术中的局部治疗

肝脏

- 肝切除是治疗结直肠癌的可切除性肝转移的首选方法。[6]
- 完全切除基于解剖基础和病变程度必须是可行的；需要维持充分的肝功能。[7]
- 原发性肿瘤必须切除才能治愈（R0）。不应有不可切除的肝外部位疾病。[8-11] 不建议减瘤切除（小于 R0 切除）的方案。[7]
- 患有可切除的转移性疾病和原发性肿瘤的患者应该切除这两个部位，以达到治愈目的。可以在1次手术中切除，也可以分阶段切除，取决于肝切除术或结肠切除术、合并症、手术暴露和外科医生的专业知识。[12]
- 当肝转移疾病由于残余肝容量不足而无法最佳切除时，可考虑采用术前门静脉栓塞术[13]、分阶段肝脏切除的方法[14]或钇-90 放射性栓塞术[15]。
- 消融技术可考虑单独使用或与切除术联合。所有的疾病原发部位都需要接受消融或切除。
- 动脉导向的经导管治疗，尤其是钇-90 微球选择性内部放射，是适用于患 化疗耐药/难治性疾病和患主要的肝转移的高选择性患者的一种选择。
- 适形外照射放疗可考虑在严格选择的病例或在临床试验环境中进行，而且不应该随意用于可能进行手术切除的患者。
- 选定的患者可以考虑再次切除。[16]

肺

- 完全切除需要基于解剖位置和病变程度，同时需要维持充分的功能。[17-20]
- 原发性肿瘤必须切除才能治愈（R0）。
- 可切除性肺外转移不妨碍切除术。[21-24]
- 选定的患者可以考虑再次切除。[25]
- 对于可切除性疾病，消融技术可考虑单独使用或与切除术联合。所有的疾病原发部位都需要接受消融或切除。
- 当不可切除且可以完全消融时，也可以考虑消融技术。
- 可切除性同步转移癌患者可以同步切除或采用分阶段方法。
- 适形外照射放疗可考虑在严格选择的病例或在临床试验环境中进行，而且不应该随意用于可能进行手术切除的患者。

转化为可切除或可消融性疾病的评估

- 对于不可切除者，应考虑在术前化疗 2 个月 后以及此后每隔 2 个月对切除和消融进行重新评估。[26-29]
- 转化成可切除的可能性较高的疾病是那些最初可转化的疾病，分布在有限的部位。
- 考虑疾病是否已经转化成可切除时，所有的原发部位都需要能够切除。[30]
- 对于患有可能转化的疾病的患者，应该考虑缓解率高的术前化疗方案。[31]

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®），保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

手术原则 - 参考文献

1 LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT- 0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-2919.
2 The Clinical Outcomes of Surgical therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2050-2059.
3 Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. Surg Endosc 1995;9:1179-1183.
4 Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic- assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1995:51-56.
5 Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. Curr Opin Gen Surg 1994:208-213.
6 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239:818-825; 讨论825-827.
7 Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1261-1268. 8 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-946.
9 Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. Int Surg 1987;72:70-72.
10 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230:309-318; 讨论 318-321.
11 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2002;235:759-66.
12 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.
13 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.
14 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, viii.
15 Teo JY, Allen JC, Jr, Ng DC, et al. A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. HPB (Oxford) 2016;18:7-12.
16 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 1997;225:51-62.
17 McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann Thorac Surg 1992;53:780-785; discussion 785-786.
18 Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. Ann Thorac Surg 1998;66:214-218; discussion 218-219.
19 Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2000;70:380-383.
20 Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 2001;119:1069-1072.
21 Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:906-912.
22 Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. Can J Surg 2001;44:217-221.
23 Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1998;82:274-278.
24 Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:875-879.
25 Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. Acta Chir Belg 2001;101:267-272.
26 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001;8:347-353.
27 Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2002;95:2283-2292.
28 Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006;24:2065-2072.
29 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg 2007;11:860-868.
30 Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol 2006;24:3939-3945.
31 Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006;13:1284- 1292.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

连续治疗 - 进展期或转移性疾病的全身治疗[a,b]

推荐强化治疗

初始治疗[c]

- FOLFOX[d] ± 贝伐珠单抗[e] → 进展 → COL-D (2/13)
- 或 CAPEOX[d] ± 贝伐珠单抗[e] → 进展 → COL-D (2/13)
- 或 FOLFOX[d] + (西妥昔单抗或帕尼单抗)[f,g] (仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型) → 进展 → COL-D (2/13)
- 或 FOLFIRI[h] ± 贝伐珠单抗[e] → 进展 → COL-D (3/13)
- 或 FOLFIRI[h] + (西妥昔单抗或帕尼单抗)[f,g] (仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型) → 进展 → COL-D (3/13)
- 或 FOLFOXIRI[d,h,i] ± 贝伐珠单抗[e] → 进展 → COL-D (4/13)
- 或 ([纳武利尤单抗 ± 伊匹木单抗] 或帕博利珠单抗[首选]*)[j,k,l,m] (仅适用于 dMMR/MSI-H)[f] → 进展 → COL-D (5/13)

不推荐强化治疗

- 5-FU ± 亚叶酸钙 ± 贝伐珠单抗[e]
- 或 卡培他滨 ± 贝伐珠单抗[e]
- 或 (西妥昔单抗或帕尼单抗)[f,g] (2B 类) (仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型)
- 或 (纳武利尤单抗或帕博利珠单抗 [首选])[j,k,l,m] (仅适用于 dMMR/MSI-H)[f]
- 或 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗[j,k,l,m] (仅适用于 dMMR/MSI-H) (2B 类)
- 或 (曲妥珠单抗[n] + [帕妥珠单抗或拉帕替尼])[o] (HER2 扩增以及 *RAS* 和 BRAF 野生型)[f]

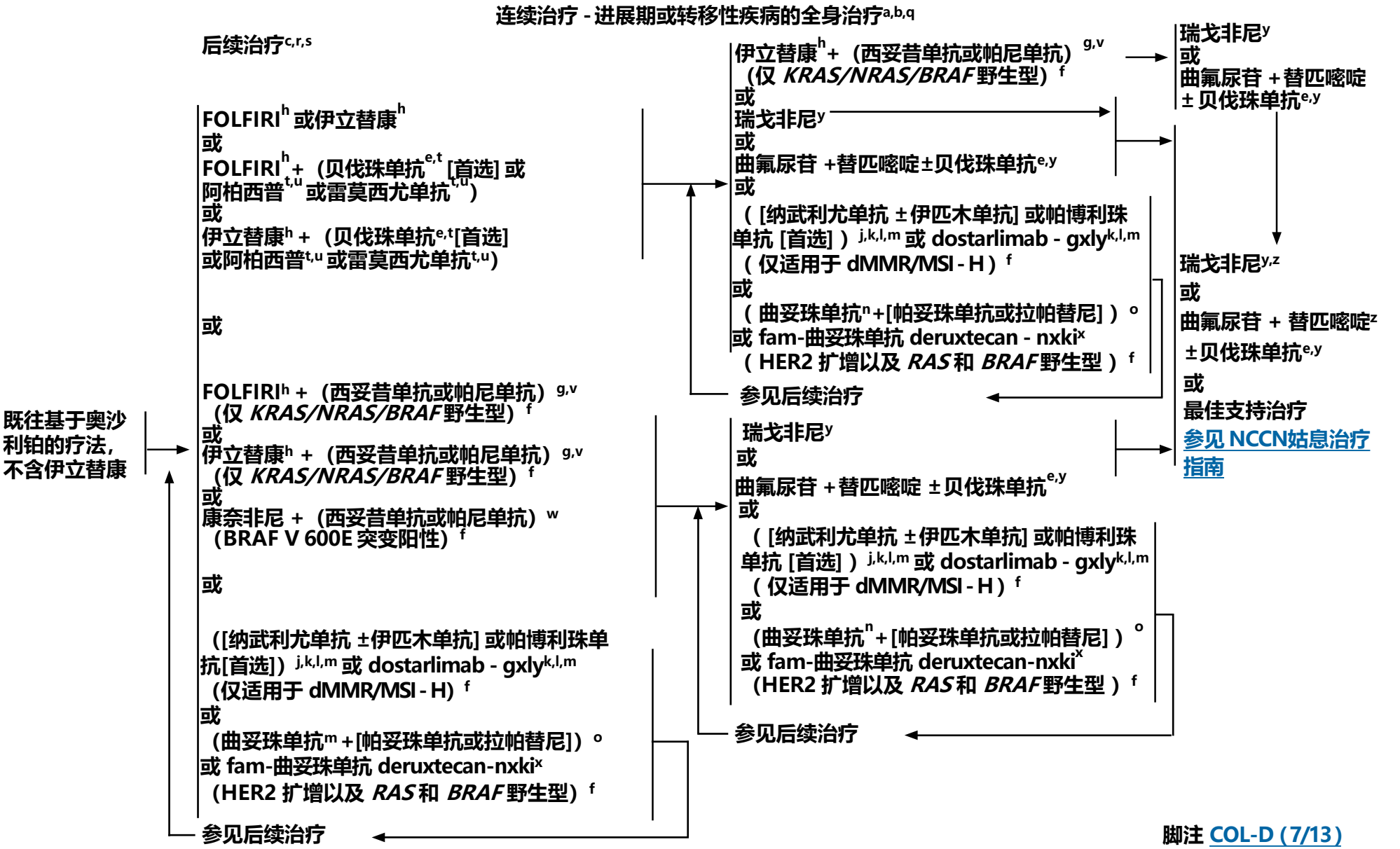
→ 进展
- 功能状态改善 → 考虑上述的初始治疗[p] 或 如果既往使用氟尿嘧啶，COL-D (5/13)
- 无功能状态改善 → 最佳支持治疗 参见NCCN姑息治疗指南

脚注 COL-D (7/13)

*患者应予密切随访10周，评估疗效。

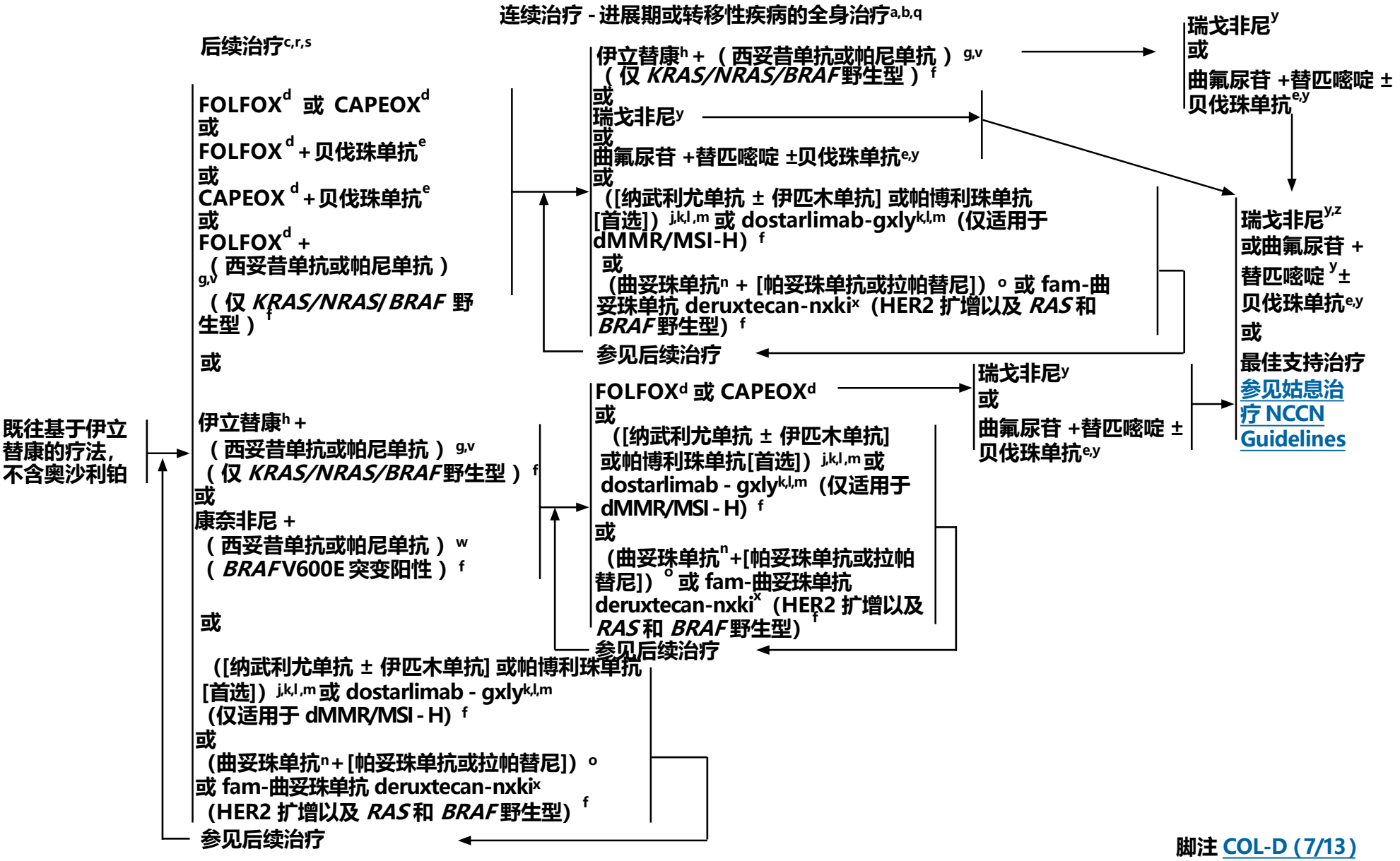
注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。



注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

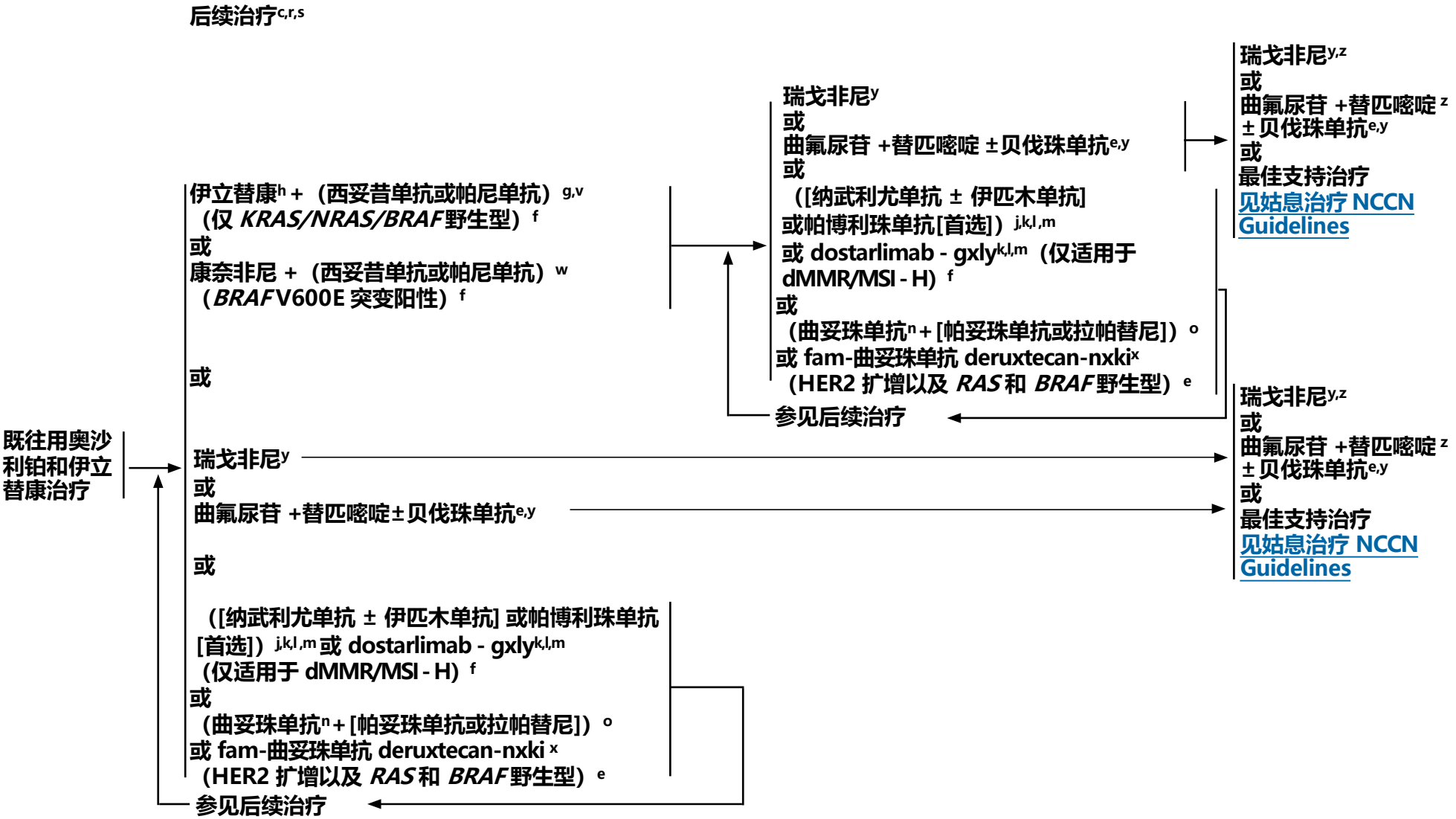


脚注 COL-D (7/13)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

连续治疗 - 进展期或转移性疾病的全身治疗[a,b,q]

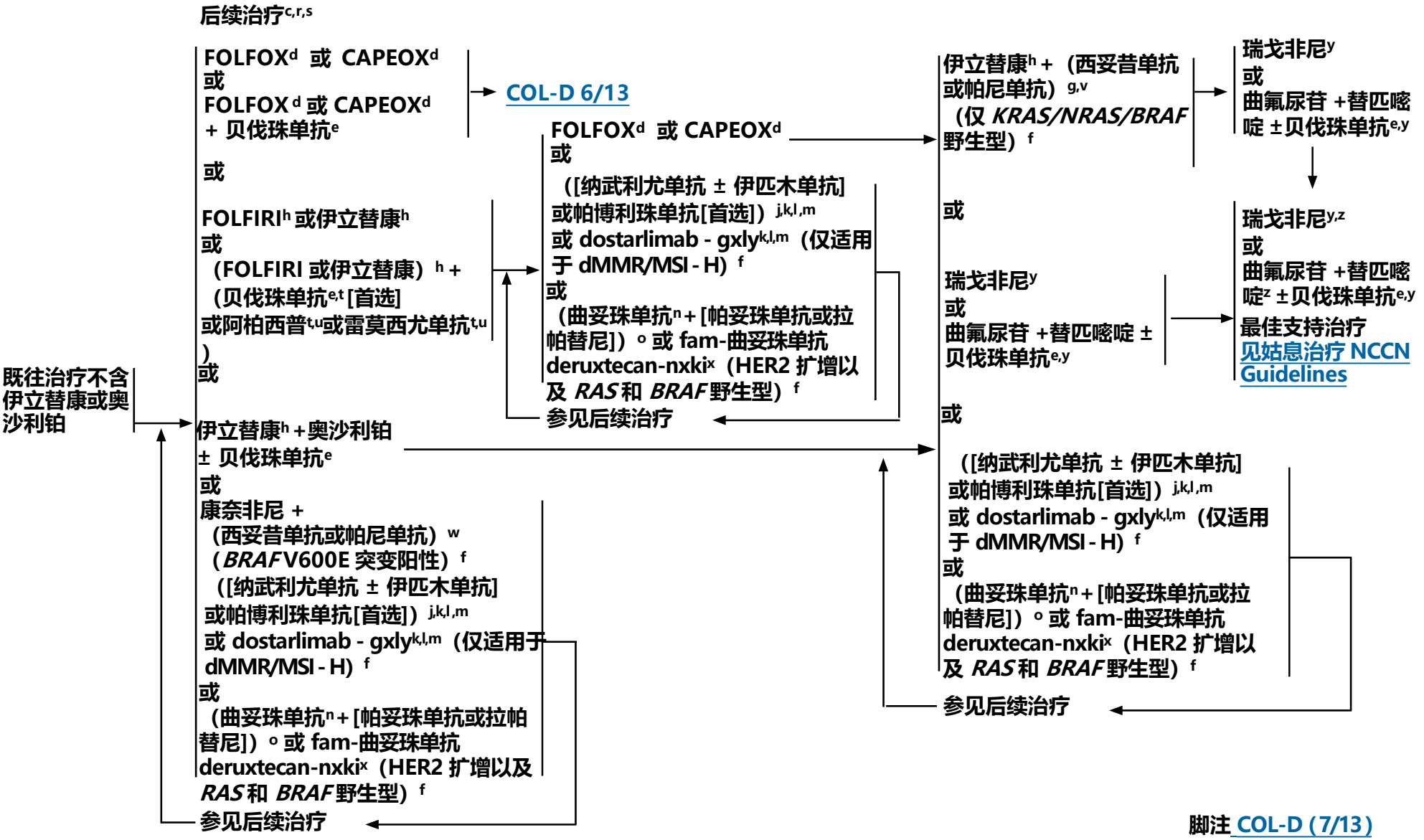


脚注 COL-D (7/13)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

连续治疗 - 进展期或转移性疾病的全身治疗[a,b,q]



脚注 COL-D (7/13)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

连续治疗 - 进展期或转移性疾病的全身治疗[a,b,q]

后续治疗[c,r,s]
随后治疗不含伊立替康或奥沙利铂

FOLFOX[d] 或 CAPEOX[d]
或
FOLFOX[d] 或 CAPEOX[d]
+ 贝伐珠单抗[e]

→

伊立替康[h] ± （西妥昔单抗或帕尼单抗）[g,v]（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型）[f]
或
Encorafenib +（西妥昔单抗或帕尼单抗）（*BRAF* V600E 突变阳性）[f]
或
（[纳武利尤单抗 ± 伊匹木单抗]或帕博利珠单抗[首选]）[j,k,l,m]
或 dostarlimab - gxly[k,l,m]（仅适用于 dMMR/MSI - H）[f]
或
（曲妥珠单抗[n] + [帕妥珠单抗或拉帕替尼]）[o] 或 fam-曲妥珠单抗 deruxtecan-nxki[x]（HER2 扩增以及 *RAS* 和 *BRAF* 野生型）[f]
参见后续治疗

→

伊立替康[h] ± （西妥昔单抗或帕尼单抗）[g,v]（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型）[f]
或
瑞戈非尼[y]
或
曲氟尿苷 +替匹嘧啶 ± 贝伐珠单抗[e,y]
或
（[纳武利尤单抗 ± 伊匹木单抗]或帕博利珠单抗[首选]）[j,k,l,m]
或 dostarlimab - gxly[k,l,m]（仅适用于 dMMR/MSI - H）[f]
或
（曲妥珠单抗[n] + [帕妥珠单抗或拉帕替尼]）[o] 或 fam-曲妥珠单抗 deruxtecan-nxki[x]（HER2 扩增以及 *RAS* 和 *BRAF* 野生型）[f]
参见后续治疗

→

瑞戈非尼[y]
或
曲氟尿苷 +替匹嘧啶 ± 贝伐珠单抗[e,y]

→

瑞戈非尼[y,z]
或
曲氟尿苷 +替匹嘧啶[z] ± 贝伐珠单抗[e,y]
最佳支持治疗
见姑息治疗 NCCN Guidelines

脚注 COL-D (7/13)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 脚注

[a] 对于化疗的参考文献，参见化疗方案和参考文献 (COL-D [8/13])。
[b] 对于靶向疗法的感染风险、监测和预防建议，参见癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines。
[c] 胸部/腹部/盆腔造影剂增强型 CT，或造影剂增强型胸部 CT 以及腹部/骨盆 MRI监测治疗的进展。不应使用 PET/CT。参见影像学原则 (COL-A)。
[d] 在治疗 3 至 4 个月后强烈建议停用奥沙利铂（或因不可接受的神经毒性作用更早停止），同时维持其他治疗直到病情进展。如果奥沙利铂因神经毒性而不是疾病进展而停用，可重新引入。
[e] FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。
[f] 病理学检查原则 (COL-B 4/8)。
[g] 西妥昔单抗或帕尼单抗应仅用于左侧肿瘤。该组将左侧结肠定义为脾曲至直肠。有证据表明，起源自于右侧结肠（肝曲-盲肠）的肿瘤患者不太可能对西妥昔单抗和帕尼单抗有反应。缺乏患有起源自于横结肠（肝曲-脾曲）的原发性肿瘤的患者对西妥昔单抗和帕尼单抗的反应数据。
[h] 对于患 Gilbert 综合征或血清胆红素升高的患者，应慎用伊立替康。市场上提供 *UGT1A1* 测试。尚未制定临床使用指南。
[i] 对于体能状态极好的患者，应特别考虑使用 FOLFOXIRI。
[j] 这些疗法经 FDA 批准，可治疗接受氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后发生疾病进展的结直肠癌。可是，临床试验中的一些患者没有接受过所有这三种先前的全身治疗。37% 的患者接受了纳武利尤单抗单药疗法，24% 的患者接受了一线或二线的伊匹木单抗/纳武利尤单抗联合疗法，还有 28% 和 31% 的患者分别在用纳武利尤单抗或 伊匹木单抗/纳武利尤单抗治疗之前，没有接受过所有这三种先前的疗法。
[k] 参见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines。
[l] 如果有疾病缓解，则考虑治疗 2 年后停用检查点抑制剂。
[m] 如果既往没有使用检查点抑制剂治疗。
[n] FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。
[o] 如果既往没有使用 HER2 抑制剂治疗。
[p] 在接受含氟尿嘧啶的治疗方案时疾病发生进展后，使用卡培他滨单药治疗已被证明是无效的；因此，不建议这样做。
[q] 动脉导向的经导管治疗，尤其是钇 90 微球选择性内部放射，是适用于患化疗耐药/难治性疾病和患主要的肝转移的高选择性患者的一种选择。参见手术原则 (COL-C)。
[r] 拉罗替尼或 Encorafenib 是适用于转移性结直肠癌（*NTRK* 基因融合阳性）患者的治疗方案。
[s] 如果患者因除了疾病进展之外的原因而停止治疗（例如，蓄积毒性、选择性治疗中断、患者偏好等），则在发生疾病进展时可选择再接受治疗。
[t] 基于毒性和/或成本，贝伐珠单抗是首选的抗血管生成药物。
[u] 目前没有数据表明 FOLFIRI-阿柏西普或 FOLFIRI-雷莫西尤单抗在使用 FOLFIRI-贝伐珠单抗时出现疾病进展的患者中具有活性，反之亦然。阿柏西普和雷莫西尤单抗仅在与 FOLFIRI 联合使用时，才会在未接受过 FOLFIRI 的患者中表现出活性。
[v] 建议西妥昔单抗或帕尼单抗与基于伊立替康的疗法联合使用，或作为单药疗法，治疗无法耐受伊立替康的患者。
[w] 在 *BRAF* V600E 突变阳性肿瘤的二线治疗中，有关于靶向疗法疗效优于 FOLFIRI 的 3 期证据。
[x] 既往 HER2 靶向治疗方案后已发现一些活性。由于有肺毒性（间质性肺疾病致死报告率 2.6%），因此不适用于有基础肺疾病的患者。
[y] 瑞戈非尼或曲氟尿苷 + 替吡嘧啶联合或不联合贝伐珠单抗是适用于通过所有可用疗法后仍然出现疾病进展的患者的治疗方案。
[z] 如果既往未用过。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 化疗方案

mFOLFOX 6 [1,2,3]
奥沙利铂 85 mg/m², IV，第 1 天[aa]
亚叶酸钙 400 mg/m², IV，第 1 天[bb]
5-FU 400 mg/m²，在第 1 天静脉推注，然后 1200 mg/m²/d，持续 2 天（在 46-48 小时内共 2400 mg/m²），持续输注。
每 2 周重复给药

mFOLFOX 7[4]
奥沙利铂 85 mg/m², IV，第 1 天[aa]
亚叶酸钙 400 mg/m², IV，第 1 天[bb]
5-FU 1200 mg/m²/天，持续 2 天（在 46-48 小时内共 2400 mg/m²） 持续静脉输注
每 2 周重复给药

FOLFOX + 贝伐珠单抗[5,e,dd]
贝伐珠单抗 5 mg/kg， IV，第 1 天
每 2 周重复给药

FOLFOX + 帕尼单抗[6]**（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）**
帕尼单抗 6 mg/kg，第 1 天输注时间大于 60 分钟，每 2 周重复给药

FOLFOX + 西妥昔单抗[7]**（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）**
西妥昔单抗 400 mg/m²，首次静脉输注 时间大于2 小时，然后 250 mg/m²，静脉输注时间大于60 分钟，每周1次
或西妥昔单抗 500 mg/m²，第 1 天，静脉输注时间大于 2 小时，2 周/次（首选每 2 周 1 次）

CAPEOX[8]
奥沙利铂 130 mg/m², IV，第 1 天[aa]
卡培他滨 1000[cc] mg/m²，一天两次，口服，持续 14 天
每 3 周重复给药

CAPEOX + 贝伐珠单抗 [8,e,dd]
奥沙利铂 130 mg/m², IV，第 1 天[aa]
卡培他滨 1000[cc] mg/m²，口服，一天两次，持续 14 天 贝伐珠单抗 7.5 mg/kg， IV，第 1 天
每 3 周重复给药

FOLFIRI[9,10]
伊立替康 180 mg/m²，第 1 天在 30-90 分钟内 IV
亚叶酸钙[bb]400 mg/m²，静脉输注，配合伊立替康输注的持续时间，第 1 天
5-FU 400 mg/m²，在第 1 天静脉推注，然后 1200 mg/m²/d，持续 2 天（在 46-48 小时内共 2400 mg/m²），持续输注
每 2 周重复给药

FOLFIRI + 贝伐珠单抗[11,e,dd]
贝伐珠单抗 5 mg/kg， IV，第 1 天
每 2 周重复给药

FOLFIRI+西妥昔单抗（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
西妥昔单抗 400 mg/m²，首次静脉输注 2 小时，然后 250 mg/m²，静脉输注 60 分钟，每周1次
或西妥昔单抗 500 mg/m²，第 1 天，静脉输注时间大于 2 小时，2周/次（首选每 2 周 1 次）

[e] FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。
[aa] 奥沙利铂可在 2 小时内给药，或在更短的时间内输注，输注速率为 1 mg/m²/min。亚叶酸钙输注应配合奥沙利铂的输注时间。
Cercek A, Park V, Yaeger R, et alFaster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min.J Oncol Pract 2016;12:e548-553.
[bb] 亚叶酸钙 400 mg/m²相当于左亚叶酸钙 200 mg/m²。
[cc] 这种治疗方案的大部分安全性和有效性数据是在欧洲获得的，其中，卡培他滨起始剂量 1000 mg/m²，2次/d，持续给14 天，每 21 天重复给药，是标准治疗方案。有证据表明，北美患者使用卡培他滨（以及使用其他氟尿嘧啶）的毒性比欧洲患者更严重，所以可能需要较低剂量的卡培他滨。
[dd] 贝伐珠单抗的安全给药速率为 0.5 mg/kg/min（在 10 分钟内 5 mg/kg，在 15 分钟内 7.5 mg/kg）。

续
参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 化疗方案

FOLFIRI + 帕尼单抗 [14] （仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
帕尼单抗 6 mg/kg，IV 大于60 min，第1天
每 2 周重复给药

FOLFIRI + 阿柏西普[15]
阿柏西普 4 mg/kg，IV 大于60 min，第1天
每 2 周重复给药

FOLFIRI + 雷莫西尤单抗[16]
雷莫西尤单抗 8 mg/kg，IV 大于60 min，第1天
每 2 周重复给药

FOLFOXIRI[17,ee]
奥沙利铂 85 mg/m^2，[aa] IV，第 1 天[aa]；亚叶酸钙 400 mg/m^2， IV大于2小时，第 1 天；伊立替康 180 mg/m^2，IV 30-90 min，第 1 天；氟尿嘧啶 400 mg/m^2，IV 推注第 1 天，然后 1200 mg/m^2/d，持续 2 天（ 46小时内共 2400 mg/m^2），持续输注。每 2 周重复给药

调量的FOLFIRINOX[18，ee]奥沙利铂 85 mg/m^2，IV，第 1 天[aa]；亚叶酸钙 400 mg/m^2，IV大于 2 小时，第 1 天；伊立替康 150 mg/m^2，IV 30-90 min,第1天；氟尿嘧啶 1200 mg/m^2/d，持续 2 天（ 46小时内共 2400 mg/m^2），持续输注,每 2 周重复给药

FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX+贝伐珠单抗[19,e,dd]
贝伐珠单抗 5 mg/kg，IV，第 1 天,每 2 周重复给药

FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX +西妥昔单抗[19]
（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
西妥昔单抗 500 mg/m^2，IV 时间大于 2 h，第 1 天，每 2 周重复给药（首选）
或
西妥昔单抗 400 mg/m^2，首次静脉输注 2 小时，然后 250 mg/m^2，静脉输注 60 分钟，每周1次

FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX +帕尼单抗[20]
（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
帕尼单抗 6 mg/kg，第 1 天在 60 分钟内 IV
每 2 周重复给药

IROX[21]
奥沙利铂 85 mg/m^2，IV[aa]
接着是伊立替康 200 mg/m^2，IV 30-90 min，每 3 周1次

IROX +贝伐珠单抗[e,dd]
贝伐珠单抗 7.5 mg/kg， IV，第 1 天
每 3 周重复给药

静脉推注或静脉输注 5-FU /亚叶酸钙
Roswell Park 治疗方案[22]
亚叶酸钙 500 mg/m^2，IV 大于 2 h，第 1、8、15、22、29 和 36 天
5-FU 500 mg/m^2，静脉推注，开始接受亚叶酸钙后 1 小时给药，
第 1、8、15、22、29 和 36 天
每 8 周重复给药

[e] FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

[aa] 奥沙利铂可在 2 小时内给药，或在更短的时间内输注，输注速率为 1 mg/m^2/分钟。亚叶酸钙输注应配合奥沙利铂的输注时间。
Cercek A, Park V, Yaeger R, et al.Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m^2/min.J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

[dd] 贝伐珠单抗的安全给药速率为 0.5 mg/kg/分钟（在 10 分钟内 5 mg/kg，在 15 分钟内 7.5 mg/kg）。

[ee] 建议用FOLFIRINOX代替f FOLFOXIRI，因为f FOLFOXIRI使用高剂量的氟尿嘧啶(48小时内3200mg/m^2)。美国 (U.S.) 的患者使用氟尿嘧啶具有更大的毒性。氟尿嘧啶的剂量(46小时内2,400mg/m^2)是与FOLFOX或FOLFIRI 推荐剂量一致的起始剂量，强烈推荐用于美国患者。

续
参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 化疗方案

简化版每两周1次输注 5-FU/LV (sLV5FU2)[9]
亚叶酸钙[bb] 400 mg/m² 第 1 天静脉输注 2 小时，
然后 5-FU 推注，400 mg/m²，随后 1200 mg/m²/d，持续 2 天（在 46-48 小时内共 2400 mg/m²）持续输注
每 2 周重复给药
每周 1次
亚叶酸钙 20 mg/m² 第 1 天，IV 2 小时，开始接受亚叶酸钙后 1 小时后静脉推注5-FU 500 mg/m²。每周重复给药[23]
或5-FU 2600 mg/m²，24 小时输注，加亚叶酸钙 500 mg/m²
每周重复给药[23]

推注或输注型 5-FU +贝伐珠单抗[e,dd]
贝伐珠单抗 5 mg/kg， IV，第 1 天
每 2 周重复给药

卡培他滨[24,cc]
卡培他滨 850-1250 mg/m²，口服，一天两次，持续 14 天
每 3 周重复给药

卡培他滨 +贝伐珠单抗[25,e,dd]
贝伐珠单抗 7.5 mg/kg， IV，第 1 天
每 3 周重复给药

伊立替康
伊立替康 125 mg/m²，IV 30-90 min，第 1 天和第 8 天
每 3 周重复给药[26,27]
或伊立替康 180 mg/m²，IV 30-90 min，第 1 天
每 2 周重复给药
或伊立替康 300-350 mg/m²，IV 30-90 min，第 1 天，
每 3 周重复给药

伊立替康 +西妥昔单抗（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
西妥昔单抗 400 mg/m²，首次输注，然后 250 mg/m²， IV
每周1次[28]
或西妥昔单抗 500 mg/m²，第 1 天在 2 小时内 IV ，每 2 周 1 次[13]
(首选每 2 周1次)

伊立替康 +帕尼单抗[14,29]
（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
帕尼单抗 6 mg/kg，IV 60 min，每 2 周 1 次

伊立替康 +贝伐珠单抗[30,e,dd]
伊立替康 180 mg/m²， IV ，第 1 天
贝伐珠单抗 5 mg/kg， IV，第 1 天
每 2 周重复给药 或
伊立替康 300-350 mg/m²， IV ，第 1 天
贝伐珠单抗 7.5 mg/kg， IV，第 1 天
每 3 周重复给药

伊立替康 +雷莫西尤单抗[16]
雷莫西尤单抗 8 mg/kg，IV 60 min，每 2 周1次

伊立替康 +阿柏西普
伊立替康 180 mg/m²， IV ，第 1 天
阿柏西普 4 mg/kg， IV，第 1 天
每 2 周重复给药

西妥昔单抗（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
西妥昔单抗 400 mg/m²，首次输注，然后 250 mg/m²，IV，每周 1 次[28]

或西妥昔单抗 500 mg/m²，IV 2 小时,第 1 天在 ，每 2 周 1 次[13]

[e] FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。
[bb] 这种治疗方案的大部分安全性和有效性数据是在欧洲获得的，其中，卡培他滨起始剂量 1000 mg/m²，一天 2 次，持续给药 14 天，每 21 天重复给药，是标准治疗方案。有证据表明，北美患者使用卡培他滨（以及使用其他氟尿嘧啶）时相比欧洲患者出现更严重的毒性，所以可能需要较低剂量的卡培他滨。
[cc] 贝伐珠单抗的安全给药速率为 0.5 mg/kg/分钟（在 10 分钟内 5 mg/kg，在 15 分钟内 7.5 mg/kg）。

续
参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 化疗方案

帕尼单抗[31]
（仅 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型及左侧肿瘤）
帕尼单抗 6 mg/kg，IV 60 min，每 2 周 1 次

瑞戈非尼
瑞戈非尼 160 mg，口服，1 次/d，第 1-21 天[32]
或
第 1 周期：瑞戈非尼 80 mg，口服，1次/d，第 1-7 天，然后 120 mg，口服，1次/d，第 8-14 天，然后 160 mg，口服，1次/d，第 15-21 天[33]
后续周期：瑞戈非尼 160 mg，口服，1次/d，第 1-21 天
每 28 天重复给药

曲氟尿苷 +替匹嘧啶 ±贝伐珠单抗[e, 34,35]
曲氟尿苷 +替吡嘧啶起始剂量为 35 mg/m^2，增至最大剂量为 80 mg/剂（基于曲氟尿苷成份）
口服，一天两次，第 1-5 天和第 8-12 天
贝伐珠单抗 5 mg/kg 第 1 天和第 15 天
每 28 天重复给药

帕博利珠单抗[36]（仅适用于 dMMR/MSI-H）
帕博利珠单抗 2 mg/kg IV，每 3 周给药1次
帕博利珠单抗 200 mg IV，每 3 周给药1次
或帕博利珠单抗 400 mg IV，每 6 周给药1次

纳武利尤单抗[37]（仅适用于 dMMR/MSI-H）
纳武利尤单抗 3 mg/kg，每 2 周给药1次
或纳武利尤单抗 240 mg，IV，每 2 周1次
或纳武利尤单抗 480 mg，IV，每 4 周1次

纳武利尤单抗 +伊匹木单抗[38]（仅适用于 dMMR/MSI-H）
纳武利尤单抗 3 mg/kg（30 min IV）和伊匹木单抗 1 mg/kg（30 min IV），每 3 周1次，共给药4次，然后纳武利尤单抗 3 mg/kg IV或纳武利尤单抗 240 mg IV，每 2 周1次或纳武利尤单抗480 mg IV，每 4 周1次

Dostarlimab-gxly[39] (仅dMMR/MSI-H)
Dostarlimab-gxly 500 mg IV，每 3 周 1 次，共 4 次
随后 1000 mg IV 每6周1次

曲妥珠单抗[ff] +帕妥珠单抗[40]
（HER2扩增及*NRAS/BRAF*野生型）
曲妥珠单抗 8 mg/kg，IV ,在第 1 周期的第 1 天给予负荷剂量，然后 6 mg/kg IV，每 21 天1次
帕妥珠单抗 840 mg，IV ,在第 1 周期的第 1 天给予负荷剂量，然后 420 mg，IV，每 21 天1次

曲妥珠单抗[ff] +拉帕替尼[41]
（HER2 扩增以及 *RAS* 和 BRAF 野生型）
曲妥珠单抗 4 mg/kg，IV 在第 1 周期的第 1 天给予负荷剂量，然后 2 mg/kg IV，每周1次
拉帕替尼1000 mg PO，1次/d

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki[42]
Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 6.4 mg/kg，IV，第 1 天，每 21 天重复给药

Encorafenib +西妥昔单抗[43-45]（*BRAF*V600E 突变阳性） Encorafenib 300 mg，口服，1次/d
西妥昔单抗 400 mg/m^2，随后 250 mg/m^2，每周1次

Encorafenib + 帕尼单抗[43-45]（*BRAF*V600E 突变阳性） Encorafenib 300 mg，口服，一天1次
帕尼单抗 6 mg/kg，静脉输注，每 14 天1次

拉罗替尼[46]（*NTRK*基因融合阳性） 100 mg PO 2次/d

Entrectinib[47]（*NTRK*基因融合阳性） 600 mg，口服，1次/d

参考文献

[e] FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

[ff] FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 参考文献

1 deGramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced rectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-2947.
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.
3 Maindrault-Goebel F, 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. Ann Oncol 2000;11:1477-1483.
4 Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. Ann Oncol 2014;25:1172-1178.
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 HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wildtype advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial. JAMA 2017;317:2392-2401.
8 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatinbased chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-2019.
9 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35:1343-1347.
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.
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 randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075.
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 colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:4706-4713.
15 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499-3506.
16 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:499-508.
17 Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2021;22:702-715.
18 Bennouna J, Andre T, Campion L, et al. Rationale and design of the IROCAS study: multicenter, international, randomized phase 3 trial comparing adjuvant modified (m) FOLFIRINOX to mFOLFOX6 in patients with high-risk stage III (pT4 and/or N2) colon cancer-A UNICANCER GI-PRODIGE Trial. Clin Colorectal Cancer. 2019;18:e69-e73.
19 Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015;16:1306-1315.
20 Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A randomized phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:529-536.
21 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:4544-4550.
22 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.

续

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

进展期或转移性疾病的全身治疗 - 参考文献

23 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.

24 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001;19:4097-4106.

25 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1077-1085.

26 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.

27 Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:807-814.

28 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Intrapatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: The Randomized EVEREST Study. J Clin Oncol 2012;30:2861-2868.

29 Andre T, Blons H, Mabro M, et al. Panitumumab combined with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. Ann Oncol 2013;24:412-419.

30 Yildiz R, Buyukberber S, Uner A, et al. Bevacizumab plus irinotecan-based therapy in metastatic colorectal cancer patients previously treated with oxaliplatin-based regimens. Cancer Invest 2010;28:33-37.

31 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.

32 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303-312.

33 Bekaii-Saab, TS, Ou F-S, Ahn DH, et al. Regorafenib-dose optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (reDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2019;20:1070-1082.

34 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;372:1909-1919.

35 Pfeiffer PP, Yilmaz M, Moller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:412-420.

36 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.

37 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:1182-1191.

38 Overman MJ, Lonardi S, Wong K et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair–deficient/microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2018;36:773-779.

39 Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability–high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. J Clin Oncol 2021;39:15_suppl, 2564-2564.

40 Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol 2019;20:518-530.

41 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.

42 Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: DESTINY-CRC01. J Clin Oncol 2020;38(suppl; abstr 4000).

43 Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol 2019;37:1460-1469.

44 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019;381:1632-1643.

45 Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC) [abstract]. J Clin Oncol 2020;38,(suppl 4;abstr 8).

46 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.

47 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

放疗和放化疗原则

一般原则

- 对于最初无法切除或医学上不能手术的非转移性 T4 结肠癌患者，可考虑新辅助放疗同时联合基于氟尿嘧啶的化疗，以帮助癌症切除。
  - 输注型 5-FU + 放疗[1]
    5-FU 225 mg/m^2，在 24 小时内 IV，放疗期间 5 或 7 天/周
  - 卡培他滨 + 放疗[2,3]
    卡培他滨 825 mg/m^2，口服，一天两次，放疗期间 5 天/周
  - 推注 5-FU/亚叶酸钙 + 放疗[1,a]
    5-FU 400 mg/m^2，静脉推注 + 亚叶酸钙 20 mg/m^2，静脉推注，放疗的第 1 周和第 5 周期间每周持续 4 天。
- 对于肝或肺转移数量有限的患者，在严格选择的病例或在临床试验环境中，可考虑进行转移部位的消融放疗。放疗不能代替手术切除。放疗应以高度适形的方式进行。相关技术包括 3D 适形放疗、调强放疗 (IMRT)、或立体定向体部放疗 (SBRT)。

治疗信息

- IMRT 应在特殊的临床情况下首选使用，如既往治疗过的复发性疾病患者的再照射和独特的解剖情况，IMRT 有助于输送推荐的靶区剂量，同时遵循可接受的正常组织剂量-体积限制（如覆盖髂外或腹股沟淋巴结或避开小肠）。
- 对于寡转移性疾病患者，可考虑 SBRT。
- 在 IMRT 和 SBRT 治疗过程中，应常规使用包含千伏 (kV) 成像或锥形束 CT 成像的影像介导放疗 (IGRT)。
- 动脉导向的经导管治疗，尤其是钇 90 微球选择性内部放射，是适用于患化疗耐药/难治性疾病和患主要的肝转移的高选择性患者的一种选择。
- 如果可用的话，术中放疗 (IORT) 应考虑用于患 T4 或复发性癌症的患者，作为额外的增强方案。
- 靶区
  - 放射治疗区域应包括肿瘤床，应由术前放射成像和/或手术夹来确定。
  - 放射剂量应为：45-50 Gy，25-28 次。
    - ◊ 在评估邻近危险器官的累积剂量后，考虑对接近或阳性切缘或无法切除病例进行加量。
    - ◊ 小肠剂量应限制为 50 Gy。
    - ◊ 大肠、胃和肝是关键的结构，应在剂量-体积直方图 (DVH) 上进行评估。
    - ◊ 以氟尿嘧啶为基础的化疗应与放疗同时进行。
- 考虑 对于术后穿透固定结构的 T4 进行放射治疗。

[a]推注5-FU/亚叶酸钙/放疗是适用于不能耐受卡培他滨或输注型5-FU的患者的一种选择。

续

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

放疗和放化疗原则

支持治疗

- **如适用，应考虑为患者使用扩阴器，应对其进行阴道狭窄症状的相关指导。**
- **有生育潜力的患者应了解过早绝经的影响，并考虑转诊以讨论激素替代策略。**
- **有生育潜力的患者应被告知，经过放射治疗的子宫不能孕育足月胎儿。**
- **在治疗前，应告知患者有关性功能障碍、未来潜在的低睾酮水平、不孕症风险，并提供有关精子库或卵母细胞、卵子或卵巢组织库的适当信息。**

1 Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, et al.Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130.J Clin Oncol 2004;15:3277-3283.
2 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.
3 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：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

II 期疾病的风险评估原则[1,2,3]

- **患者/医生讨论治疗的潜在风险与潜在获益的比较，包括预后。应包括证据支持型治疗的讨论、从间接证据中获益的假设、与治疗有关的发病情况、高风险特征以及患者偏好。**
- **决定是否应该进行辅助治疗时，应考虑以下内容：**
  - **手术后分析检查的淋巴结数量 (<12)**
  - **不良预后特征（例如，组织学分化不良 [不包括那些 MSI-H 的情况]；淋巴管/血管浸润；肠梗阻；PNI；局部穿孔；边缘接近、模糊或阳性）**
  - **其他合并症和预期寿命的评估。**
- **辅助化疗的益处并不能使存活率提高超过 5%。**
- **MSI 或 MMR 检测** **(参见 COL-B 4/8)**

1 Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al.American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer.J Clin Oncol 2004;16:3408-3419.
2 Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al.Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the cancer care ontario program in evidence-based care’ s gastrointestinal cancer disease site group.J Clin Oncol 2004;16:3395-3407.
3 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al.Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22:1797-1806.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

辅助治疗原则

- 对于 III 期结肠癌患者，CAPEOX 或 FOLFOX 优于 5-FU/亚叶酸钙。[1,2]
- 对于 III 期结肠癌患者，卡培他滨似乎等效于推注 5-FU/亚叶酸钙。[3]
- 在 II 期结肠癌中，向 5-FU/亚叶酸钙治疗添加奥沙利铂的存活益处尚未得到证实。[4] FOLFOX 对于具有多种高危因素的 II 期患者是合理的，但不适用于良好或中等风险的 II 期结肠癌患者。
- 在 70 岁及更年老的患者中，添加奥沙利铂至 5-FU/亚叶酸钙的获益尚未得到证实。[4]
- 尚未证明 CAPEOX 3 个月相比 6 个月的非劣效性，但 CAPEOX 3 个月在 5 年总生存率的数值上与 CAPEOX 6 个月相似 (82.1% vs. 81.2%; HR, 0.96)，且毒性明显较小。[5]这些结果支持在大多数 III 期结肠癌患者中使用 CAPEOX 3 个月辅助治疗，而不是 CAPEOX 6 个月辅助治疗。在 T1–3、N1（低风险的 III 期）期的结肠癌患者中，对于无病存活期而言，3 个月的 CAPEOX 不劣于 6 个月的 CAPEOX；3 个月对比 6 个月 FOLFOX 的非劣效性尚未得到证实。在 T4、N1–2 或 T 任何、N2（高风险的 III 期）期的结肠癌患者中，对于无病存活期而言，3 个月的 FOLFOX 劣于 6 个月的 FOLFOX，然而 3 个月对比 6 个月 CAPEOX 的非劣效性尚未得到证实。相比 6 个月治疗，接受 3 个月治疗的患者的 3+ 级神经毒性率较低（对于 FOLFOX 为 3% 对比 16%；对于 CAPEOX 为 3% 对比 9%）(Grothey A, et al.N Engl J Med 2018;378:1177-1188)。[6]
- 在 IDEA 协作网中对高危 II 期患者的汇总分析显示，与 6 个月的辅助治疗相比，3 个月未显示出非劣效性。与 III 期相似，治疗的持续时间与 CAPEOX 3 个月和 6 个月之间的微小（不具有统计学意义）DFS 差异有关。3 个月治疗的 3-5 级毒性显著少于 6 个月。[7]

参见辅助治疗原则 - 关于 COL-G (2/2) 的化疗方案和参考文献

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;350:2343-51.
2 Andre T, Boni C, Navarro M, et al.Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trail. J Clin Oncol 2009;27:3109-3116.
3 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-2704.
4 Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al.Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial.J Clin Oncol 2012;30:3353-3360.
5 André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2020;21:1620-1629.
6 Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al.Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer.N Engl J Med 2018;378:1177-1188.
7 Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m} for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC) [abstract]. J Clin Oncol 2019;37:3501-3501.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

辅助治疗原则 - 化疗方案和参考文献

mFOLFOX 6
奥沙利铂 85 mg/m²， IV，第 1 天[a]
亚叶酸钙 400 mg/m²， IV，第 1 天[b]
5-FU 400 mg/m²，在第 1 天静脉推注，然后 1200 mg/m²/d，持续 2 天（46-48 小时内共 2400 mg/m²），持续输注。
每 2 周重复给药。[1,2,3]

卡培他滨[4]
卡培他滨 1000-1250[c] mg/m²，口服，一天两次，连续 14 天，每 3 周重复给药，持续 24 周。

CAPEOX[5]
奥沙利铂 130 mg/m²， IV [a]，第 1 天
卡培他滨 1000[c] mg/m²，口服，一天两次，连续 14 天，每 3 周重复给药，持续 24 周。

5-FU/亚叶酸钙
- **亚叶酸钙 500 mg/m²，2 小时输注给药，每周重复给药，持续 6 周。5-FU 500 mg/m²，静脉推注，开始接受亚叶酸钙后 1 小时给药，每周重复给药，持续 6 周。每 8 周重复给药，持续 4 个周期。[6]**
- **已简化，每两周1次，输注型 5-FU/LV (sLV5FU2)[7]**
  亚叶酸钙 400[b] mg/m²， IV，第 1 天，接着是 5-FU 推注，400 mg/m²，然后 1200 mg/m²/d，持续 2 天（46-48 小时内共 2400 mg/m²），持续输注。每 2 周重复给药。

脚注

[a]奥沙利铂可在2小时内给药，或在更短的时间内输注，输注速率为1 mg/m²/min。亚叶酸钙输注应配合奥沙利铂的输注时间。Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m² /min. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

[b]亚叶酸钙 400 mg/m² 相当于左亚叶酸钙 200 mg/m²。

[c]这种治疗方案的大部分安全性和有效性数据是在欧洲获得的，其中，卡培他滨起始剂量为1000 mg/m²，一天两次，持续给药14天，每21天重复给药，是标准治疗方 案。有证据表明，北美患者使用卡培他滨（以及使用其他氟尿嘧啶）时相比欧洲患者出现更严重的毒性，所以可能需要较低剂量的卡培他滨。

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;350:2343-2351.
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.
3 Maindrault-Goebel F, 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. Ann Oncol 2000;11:1477-1483.
4 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.N Engl J Med 2005;352:2696-2704.
5 Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al.Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al.Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471.
6 Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS Mayer RJ.Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089.J Clin Oncol 2005:23:8671-8678.
7 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al.CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer.Eur J Cancer 1999;35(9):1343-1347.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

生存原则 – 结直肠癌长期随访护理

结直肠癌监测

参见 COL-8

- 应谨慎小心地进行长期监测，结合日常良好的医疗护理和监测，包括癌症筛查、日常医疗保健和预防保健。
- 常规 CEA 监测和常规 CT 扫描不建议超过 5 年。

生存护理计划

肿瘤科医生和初级保健医师在监测期内有明确的职责，即有与患者沟通的职责。[1]

- 制定生存护理计划，包括：
  - 整体治疗概要，包括接受的所有手术、放疗和化疗。
  - 描述急性毒性缓解的可能预期时间、治疗的长期影响和治疗可能的进展期后遗症。
  - 监测建议。
  - 根据初级保健医师和肿瘤科医生的具体职责，确定适当的转诊时间。
  - 健康行为建议。

疾病或治疗的进展期/长期后遗症的管理[2-6]

- 对于与不适、疼痛、神经病变、疲乏或性功能障碍有关的问题，参见生存 NCCN Guidelines。
- 对于慢性腹泻或失禁
  - 考虑使用止泻剂、大便成形剂、饮食控制、骨盆底康复和防护性内衣。
- 造口术的管理
  - 考虑参加造口术支持小组或与专门从事造口术护理的医疗保健人员（即造口术护士）配合协作进行护理
  - 检查身体变化带来的不适（参见痛苦管理 NCCN Guidelines）和参与体力活动的注意事项（参见生存 NCCN Guidelines 中的 SPA-C 页。
- 对于奥沙利铂引起的神经病变
  - 度洛西汀仅可考虑用于治疗疼痛性神经病变，对麻痹、刺痛或寒冷敏感性无效。[7]
  - 考虑非药物治疗，如热疗法或针灸疗法。
  - 不建议使用普瑞巴林或加巴喷丁。

关于健康生活方式和健康状况的咨询[8]

参见生存 NCCN Guidelines

- 根据国家指南进行所有年龄和性别适当的癌症和预防性健康筛查。
- 终生保持健康体重。
- 采取积极运动的生活方式（一周中大部分时间进行至少 30 分钟中等强度活 动）。活动建议可能需要根据治疗后遗症（即，造口术、神经病变）进行 调整。
- 健康饮食，多吃植物性食物。饮食建议可根据肠道功能障碍的严重程度进行调整。
- 考虑每天服用 325 mg 阿司匹林作为二级预防。
- 杜绝或限制喝酒，女性喝酒不超过 1 杯/天，男性喝酒不超过 2 杯/天。
- 酌情接受戒烟辅导。

应根据指征，在初级保健医生的护理下，进行其他健康监测和免疫接种。鼓励存活者终生与初级保健医生保持治疗关系。

参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

生存原则 – 参考文献

1 Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, D.C.:The National Academies Press; 2006.
2 Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer. Cancer 2007;110:2075-2082.
3 Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 1995;38:361-369.
4 Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:987-994.
5 DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. Eur J Cancer 2006;15:244-251.
6 McGough C, Baldwin C, Frost C, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. Br J Cancer 2004;90:2278- 2287.
7 Lavoie Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. JAMA 2013;309:1359-1367.
8 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：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

美国癌症联合委员会（ AJCC ）结肠癌 TNM 分期分类第 8 版，2017 年

表 *1.* T、N、M 的定义

T	**原发性肿瘤**
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌：黏膜内癌（累及固有层，没有扩散至粘膜肌层）
T1	肿瘤侵袭黏膜下层（通过黏膜肌层，但没有侵入固有肌层）。
T2	肿瘤侵袭固有肌层
T3	肿瘤通过固有肌层侵入结直肠周围组织
T4	肿瘤侵袭*脏层腹膜或侵袭或粘附**邻近器官或结构
T4a	肿瘤侵袭*整个脏层腹膜（包括肠道穿过肿瘤的严重穿孔，以及肿瘤穿过炎症区域直达脏层腹膜表面的持续侵袭）
T4b	肿瘤直接侵袭*或粘附**邻近器官或结构

N	**区域淋巴结**
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	一个至三个区域淋巴结呈阳性（淋巴结中的肿瘤大小 ≥ 0.2 mm），或存在任何数量的肿瘤沉积，而且所有可识别的淋巴结均呈阴性
N1a	一个区域淋巴结呈阳性
N1b	两个或三个区域淋巴结呈阳性
N1c	无区域淋巴结呈阳性，但在浆膜下层、肠系膜或非腹膜被覆的结肠周围或直肠周围/直肠系膜组织中有肿瘤沉积。
N2	四个或更多区域淋巴结呈阳性
N2a	四个至六个区域淋巴结呈阳性
N2b	七个或更多区域淋巴结呈阳性

M	**远处转移**
M0	影像显示无远端转移等；在远端部位或器官没有肿瘤的迹象。（这一类不是由病理学医师指定）
M1	已确认转移至一个或多个远端部位或器官或腹膜转移
M1a	已确认转移至一个部位或器官，无腹膜转移
M1b	已确认转移至两个或多个部位或器官，无腹膜转移
M1c	已确认仅转移至腹膜表面，或包含其他部位或器官转移

* T4 的直接侵袭包括其他器官或其他结直肠段的侵袭（由于直接扩散至浆膜），如显微镜检查确认（例如，盲肠癌对乙状结肠的侵袭），或者，对于腹膜后或腹膜下位置中的癌症，由于扩散至固有肌层以外而导致直接侵袭其他器官或结构（即，分别是，降结肠后壁上的肿瘤侵袭左肾或侧腹壁；或者中间或远端的直肠癌，伴有前列腺、精囊、子宫颈或阴道的侵袭）。

** 粘附于其他器官或结构的肿瘤大体上被归类为 cT4b。可是，如果粘附处未见肿瘤，在微观层面上，根据壁侵袭的解剖深度，分类应为 pT1-4a。V 和 L 分类应该用于确 定存在或不存在血管或淋巴管浸润，而 PN 预后因子应该用于周围神经浸润。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017)。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

美国癌症联合委员会 (AJCC)
结肠癌 TNM 分期系统第 8 版，2017 年

表 *2*. 预后组

	T	N	M
分期 0	Tis	N0	M0
I 期	T1, T2	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T4a	N0	M0
IIC 期	T4b	N0	M0
IIIA 期	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB 期	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC 期	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA 期	任何T	任何N	M1a
IVB 期	任何T	任何N	M1b
IVC 期	任何T	任何N	M1c

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版(2017)。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN 对证据和共识的分类	
1 类	基于高水平证据，NCCN —致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN —致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

NCCN Guidelines 版本 1.2022
结肠癌

讨论

该讨论与结肠癌NCCN Guidelines 相对应。
2021 年9 月10 日最后更新

目录

概述 MS-2
文献检索标准和指南更新方法 MS-2
风险评估 MS-2
分期 MS-5
病理学 MS-5
切缘 MS-5
淋巴结 MS-6
肿瘤沉积 MS-7
周围神经浸润 MS-7
肿瘤出芽 MS-7
小肠和阑尾的腺癌 MS-7
非转移性疾病的临床表现和治疗 MS-8
恶性息肉的检查和治疗 MS-8
浸润性非转移性结肠癌的检查和治疗 MS-8
可切除性结肠癌的辅助化疗 MS-10
围手术期的放化疗 MS-19
可切除性结肠癌的新辅助治疗 MS-20
转移性疾病的治疗 MS-20
结直肠转移的手术治疗 MS-20
适用于转移瘤的局部治疗 MS-21
腹膜癌扩散 MS-24
确定可切除性 MS-26
可切除性转化 MS-26
新辅助和辅助治疗用于治疗可切除的转移性疾病 MS-28
进展期或转移性疾病的全身治疗 MS-29
同时性转移性疾病的检查和治疗 MS-56
异时性转移性疾病的检查和治疗 MS-58
进展期 CRC 临床试验的终点 MS-59
治疗后监测 MS-59
局部疾病的监测 MS-59
转移性病变的监测 MS-61
治疗越来越高的CEA 水平 MS-61
生存状况 MS-62
CRC 存活者的健康生活方式 MS-62
CRC 存活者的二级化学预防 MS-64
总结 MS-64
参考文献 MS-65

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

概述

结直肠癌 (CRC) 是美国第四大最常见的癌症，也是癌症死亡的第二大原因。2020 年，预计将出现 104,610 例结肠癌新病例和 43,340 例直肠癌新病例。同年，估计有 53,200 人死于结肠癌和直肠癌合并症。[1] 尽管这些数目很大，但每 100,000 人中结肠和直肠癌的发病率从 1976 年的 60.5 例下降到 2005 年的 46.4 例,最近，2016 年的为 38.7 例。[2,3] 此外，几十年来，CRC 的死亡率一直在下降（自 1947 年以来，女性死亡率下降，自 1980 年以来，男性死亡率下降），并且近期较死亡率峰值下降了 50% 以上。[1,3]CRC 发病率和死亡率的这些改善被认为是癌症预防和早期诊断（通过筛查 和更好的治疗方式）的结果。近期数据显示，65 岁或以上人群的发病率持 续快速下降，2011-2016 年间每年下降 3.3%。[3]

相反，65 岁以下人群的发病率有所增加，50-64 岁人群的发病率每年增加 1%，50 岁以下人群的发病率每年增加 2%。CRC 死亡率也呈年龄依赖性趋势，65 岁及以上人群死亡率每年下降 3%，而 50-64 岁个体死亡率每年下降 0.6%，50 岁以下个体死亡率每年增加 1.3%。[3] 一项 SEER CRC 注册的回顾性定群研究还发现，50 岁以下患者的 CRC 发病率一直在升高。[4] 作者估计，到 2030 年，20 至 34 岁患者结肠癌和直肠癌的发病率将分别增加 90.0% 和 124.2%。造成这一趋势的原因目前尚不清楚。一项综述表明，发 生在年轻人中的 CRC 可能在临床病理和遗传上不同于发生在老年人中的 CRC，尽管这尚未得到广泛确认。如果这一人群的癌症是不同的，则有必 要为这一人群制定特定的治疗策略。[5]

本讨论针对 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 进行了总结。这些指南首先向初级保健医师或胃肠病医师介绍患者的临床表现，然后介绍诊断、病理分期、手术治疗、围手术期治疗、 患者监测、复发和转移性疾病的治疗以及存活情况。在回顾这些指南时，临 床医生应该注意以下几点。首先，这些指南遵循 TNM 分期系统（算法中的 表 1）。[6] 此外，除了在文本或算法中注明外，所有建议均归类为 2A 类。 尽管这些指南被认为是最佳的治疗策略，但专家组认为，在适当的情况下， 患者应该优先被纳入临床试验，而不是接受标准或公认的治疗。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版结肠癌 NCCN Guidelines 之前，对 PubMed 数据库进行了电子 搜索，以获取 CRC 领域的关键文献，使用了以下的搜索词：（结肠癌）或（结直肠癌）或（直肠癌）。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直 都是应用最广泛的医学文献资源，也可以索引同行评审的生物医学文献。[7]

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：III 期临床试验；IV 期临床试验；诊疗指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

来自关键 PubMed 文献以及来自其他资源（被视为与这些指南相关并经过专家组讨论的）的文献的数据，均已纳入本版的讨论章节（如印刷前的电子出版、会议摘要）。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览www.NCCN.org。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

风险评估

大约20% 的结肠癌病例与家族聚集有关，结直肠腺瘤或侵袭性CRC 患者的一级亲属患 CRC 的风险增加。[8-12]CRC 的遗传易感性包括明确的遗传综合征，例如林奇综合征（也称为遗传性非息肉性CRC [HNPCC]）和家族性 腺瘤性息肉病(FAP)。[13-15] 因此，建议询问所有结肠癌患者的家族史，并考 虑进行风险评估，详情请见结直肠癌筛查NCCN Guidelines。随机对照试 验(RCT) 的结果表明，符合以下情况的大部分个人可以每6 年进行 1 次安全的结肠镜检查：无CRC 个人史，且有一位一级亲属在50 岁前确诊患有 CRC 或有两位一级亲属在任何年龄确诊患有CRC。[16]

CRC 是一种异质性疾病。一个国际联盟最近报道了分子分类，定义了四种 不同的亚型：CMS1（MSI 免疫的），超突变且微卫星不稳定（林奇综合征 和微卫星不稳定性，见下），具有很强的免疫激活能力；CMS2（典型的），在上皮且从染色体层面看不稳定，具有明显的WNT 和MYC 信号激 活能力；CMS3（代谢的），在上皮，具有明显的代谢失调；以及CMS4（间叶细胞的），具有显著的转化生长因子β激活，基质浸润和血管生成。[17]但是，该分类尚未被建议用于临床实践。

林奇综合征

林奇综合征是基因决定的结肠癌易感性的最常见形式，占所有CRC 病例的 2% 到4%。[13,14,18,19]这种遗传综合征是由DNA 错配修复(MMR) 基因的种系突变引起（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*）。虽然通过测序确定 MMR 基因中的种系突变对于林奇综合征是确定无疑的，但患者通常通过考 虑家族史和在测序前对肿瘤组织进行初步检测来进行选择。可以对CRC 样 本进行两种不同的初步检测之一，以确定可能患有林奇综合征的个体：1）MMR 蛋白表达的免疫组织化学(IHC) 分析，常因突变而减少；或2) 微卫 星不稳定性(MSI) 的分析，这是由MMR 缺陷导致的，检测依据是肿瘤组织 中重复DNA 元素长度的变化（重复单位的插入或删除所导致）。[20]

当IHC 显示肿瘤中没有 *MLH1* 表达时，则表明需要进行 *BRAF* 基因突变检测。存在 *BRAF* 突变表明，*MLH1* 表达的下调是通过基因启动子区域的体细胞甲 基化进行，而非通过种系突变。[20] *MLH1* 启动子甲基化检测也可用于确定这 一点。

许多NCCN 成员机构和其他综合癌症中心现在对所有新确诊的结直肠癌和子宫内膜癌进行IHC 检测，有时进行MSI 检测，而不考虑家族史，以确定哪些患者应该进行林奇综合征的基因检测。[21-24] 这种方法被称为通用或反射 测试，其成本效益已经在CRC 中得到确认，而且该方法已在CRC 分子生 物标志物指南中得到以下组织机构的认可：美国疾病控制与预防中心(CDC) 的实践与预防中基因组应用评价(EGAPP) 工作组、[25-27] 美国临床病理学会(ASCP)、美国病理学家协会(CAP)、美国分子病理学学会(AMP) 和美国临床肿瘤学会(ASCO)。[28] 美国结直肠癌多社会工作组还建议，要对 所有新确诊CRC 的患者进行通用的肿瘤基因检测，美国胃肠病学协会也建 议这样做。[29,30] 克利夫兰诊所最近报告了其执行这种筛查方法的经验。[31]

NCCN 结肠/直肠癌专家组支持对有结肠或直肠癌个人病史的所有患者进行通用的MMR 或MSI 检测，以确定林奇综合征患者。该检测也与II 期疾病的辅助治疗计划和IV 期疾病的治疗选择相关（见下文微卫星不稳定性和帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单抗治疗一线和非一线治疗中的 *dMMR/MSI-H* 疾病）。需要有公共基础设施来处理任何一种情况下的筛查 结果。更详细的讨论请见结直肠癌筛查NCCN Guidelines。

维生素 D 在 CRC 中的作用

前瞻性研究表明，缺乏维生素D 可能导致CRC 发病和/或补充维生素D 可能降低CRC 风险。[32-38] 此外，几项前瞻性研究表明，维生素 D 水平低与CRC 患者死亡率升高有关。[39-42]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

事实上，对有共计2330 例 CRC 患者的5项研究进行的系统回顾和荟萃分析，比较了维生素D 水平最高和最低类别患者的结果，发现维生素D 水平较高患者的总体存活率(OS)（风险比 [HR] 为0.71；95% CI 为0.55-0.91）和疾病特异性死亡率（HR 为0.65； 95% CI 为0.49-0.86）均更好。[43] 另一项荟萃分析表明维生素D 水平与死 亡率之间的关系呈线性。[44]

然而，最近一项随机、双盲、安慰剂对照试验的结果显示，在2259 名参与者中，补充维生素D 和/或钙对切除腺瘤后3 至5 年内结直肠腺瘤的复发没有影响。[45] 同一研究的随后分析说明，补充维生素D 对进展期腺瘤复发的影 响因维生素D 受体的基因型而有显著差异，表明只有具有特定维生素D 受 体等位基因的个体才能从补充维生素D 预防进展期腺瘤中获益。[46]

此外，还没有研究明确表明补充维生素D 可以改善CRC 患者的结局。几项研究报道，补充维生素D 并不能提高存活率。[47-49] 此外，尽管据随机化、双盲、II 期SUNSHINE 试验报道，相比被随机分配至接受标准治疗和低剂量的维生素D 补充的患者，既往未接受过治疗的转移性CRC (mCRC) 患者（被随机分配至接受标准治疗和高剂量的维生素D 补充）具有更长的无疾病进展生存期(PFS)（13 个月对比11 个月），但这一差异并不显著（HR 为0.64；95% CI 为0-0.90；$P = 0.02$）。[50] 高剂量和标准剂量维生素D 补充对总缓解率(ORR) 或OS 也没有显著差异。在2010 年的一份报告中，美国医学研究所（现称美国国家医学院）得出结论，支持维生素D 作用的数据只对骨骼健康起决定性作用，而对癌症和其他疾病不起决定性作用。[51] 鉴于引用这份报告和缺乏一级证据，专家组目前不建议对CRC 患者进行维生素D 缺乏的常规筛查或补充维生素D。

CRC 的其他风险因素

众所周知，患有炎症性肠病（即，溃疡性结肠炎、克罗恩病）的患者患CRC 的风险增高。[52-54] 其他导致CRC 发生的可能危险因素包括吸烟、吃红肉和加工的肉制品、喝酒、糖尿病、体育活动少、代谢综合征和肥胖/身体质量指数(BMI) 高。[53,55-70] 实际上，在差不多350,000 人的EPIC 组群中，相比遵循 ≤1项因素的人，遵循5 项健康生活方式因素（体重健康、体育活动、不吸烟、限制喝酒和健康饮食）的人患有CRC 的HR 为0.63（95% CI 为0.54-0.74）。[71] 其他大型研究支持这样的结论，即坚持健康的生活方式可以降低CRC 风险。[72,73]

有资料表明，食用乳制品可降低CRC 发生的风险。[70,74,75] 可是，近期对 15 项定群研究（>900,000 受试者；>5200 CRC 病例）的系统回顾和荟萃分析仅发现，男性患结肠癌的风险与食用非发酵乳之间有关联。[76] 与男性患直肠癌或女性患结肠癌或直肠癌没有关联，而且任一性别人群患任一种癌症均与食用固体奶酪或发酵乳没有关联。大型定群研究和荟萃分析表明，其他饮食因素也可能降低CRC 的风险，包括食用鱼肉和豆类。[77-79] 此外，使用阿司匹林或非甾体类抗炎药(NSAID) 也可能降低CRC 的风险。[80-85] 事实 上，USPSTF 建议，年龄在50 到59 岁之间、10 年心血管疾病风险≥10%、预期寿命 ≥10年、且无增加出血风险的成年人，每天服用小剂量阿 司匹林至少 10 年，可用作心血管疾病和CRC 的一级预防。[86]

此外，有资料表明，吸烟、代谢综合征、肥胖和食用红肉/加工的肉制品均与不良预后有关。[57,87-91] 相反，诊断后食用鱼肉可能与更好的预后相关。[92] 有CRC 家族史会增加风险，同时可改善预后。[93] 关于乳制品摄入对CRC 诊断后预后的影响的数据相互矛盾。[94,95]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

糖尿病和CRC 之间的关系非常复杂。鉴于糖尿病和胰岛素的使用可能增加患CRC 的风险，但使用二甲双胍治疗似乎可以降低风险，至少对女性是如此。[96-105] 小型随机研究的结果表明，在以前切除了结直肠腺瘤或息肉的非糖尿病患者中，使用低剂量二甲双胍治疗1 年，可降低继发腺瘤或息肉的可能性。[106] 此外，虽然CRC 和糖尿病患者的预后比非糖尿病患者差，[107,108] 但使用二甲双胍治疗的CRC 和糖尿病患者似乎比未使用二甲双胍治疗的患者更有存活优势。[104,109,110] 然而，关于二甲双胍对CRC 发病率和死亡率的影响的数据并不完全一致，一些研究显示没有任何影响。[111,112]

分期

结肠癌的分期以 TNM（肿瘤、淋巴结、转移）系统为基础。TNM 分类显示非常相似的直肠和结肠癌的存活结果；因此这些疾病具有相同的分期系统。[6]

在第8 版的AJCC 分期手册中，T1 肿瘤涉及黏膜下层；T2 肿瘤穿透黏膜 下层进入固有肌层；T3 肿瘤穿透固有肌层；T4a 肿瘤直接穿透脏层腹膜的 表面；还有T4b 肿瘤直接侵袭或粘附于其他器官或结构。[6] 结肠癌分期的T 组分对预后非常重要，因为分析表明患有T4、N0 肿瘤的患者的存活率低于患有T1–2、N1–2 肿瘤的患者。[113-115] 此外，在 1992 年至 2004 年对 109,953 名浸润性结肠癌患者（纳入了SEER 结肠癌数据库）的分析中，患T4a 肿瘤的淋巴结阴性患者(79.6%) 的相对5 年存活率（即，由年龄相关的发病率校正的 5 年存活率）大大高于患T4b 肿瘤的淋巴结阴性患者(58.4%)。[116]

区域淋巴结分类包括N1a（1 个阳性淋巴结）；N1b（2-3 个阳性淋巴结）；N2a（4-6 个阳性淋巴结）；和N2b （7 个或以上阳性淋巴结）。

此外，浆膜下层、肠系膜、或非腹膜被覆的结肠周围或直肠周围组织中的肿瘤沉积，无局部淋巴结转移（即，卫星肿瘤结节），被分类为N1c。在每个T 期内，存活情况与N 期呈负相关(N0、N1a、N1b、N2a 和N2b)。[6]

当仅限于一个部位/实体器官（包括限于原发肿瘤区域引流区外的淋巴结） 的转移癌呈阳性时，转移性疾病被归类为M1a。M1b 用于多个远端部位或 实体器官的转移癌，不包括腹膜癌扩散。第8 版的 AJCC 癌症分期手册包括 M1c 类：适用于伴有或不伴有血源性脏器转移的腹膜癌扩散。[6] 与未累及 腹膜的患者相比，腹膜转移患者的PFS 和OS 较短。[117]

病理学

通常在腹部手术探查和手术样本病理检查后对CRC 进行分级。应纳入病理 评估报告的一些标准包括以下：癌症分级；穿透和扩散至邻近结构的深度 (T)；已评估的区域淋巴结数目；阳性区域淋巴结数目(N)；对其他器官、腹膜或腹部结构或非区域淋巴结是否存在远端转移的评估(M)；近端、远端、径向和肠系膜边缘的状态；淋巴血管浸润；周围神经浸润(PNI)；以及肿瘤沉积。[6,118-126] TNM 分期中使用的前缀“P”和“yp”分别表示“病理分期”和“新辅 助治疗及手术后的病理分期”。[6]

切缘

在结肠癌中，径向缘（或环周切缘，CRM）是最接近肿瘤最深处穿透的外 膜软组织。它是通过钝性或锐性腹膜后切开的手术方式形成的，它对应未被 间皮细胞浆膜层覆盖的任何结肠部分。[6] 必须从腹膜后切开，以移除内脏。 浆膜（腹膜）表面不构成手术切缘。具有非腹膜被覆表面的所有结肠段均应 评估径向边缘。在完全被腹膜包裹的结肠段中，例如横结肠，肠系膜切除缘 是唯一相关的径向切缘。[6] 病理检查很难划分腹膜被覆表面和非腹膜被覆表面。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

因此鼓励外科医生用夹子或缝线标记非腹膜被覆表面的部位。[6]在一项 含有608 例直肠癌患者的研究中，经显示，阳性径向切缘是局部复发和OS 的阴性预后因素。[127]进行CRM 阳性切除的患者局部复发率为38.2%，而 CRM 阴性切除的患者局部复发率为10.0%。[127]

淋巴结

重要的是，要注意病理报告上经评估的淋巴结数目。对Intergroup 试验 INT-0089 患者的二次分析显示，已检查的淋巴结数量的增加与患淋巴结阴性和淋巴结阳性疾病患者生存期的增加相关。[128]此外，基于人群的研究结果显示，存活期的增加与检查的淋巴结数量大于或等于12 之间存在关联。[129,130]这种相关性的机制目前尚不清楚。据推测，对更多淋巴结进行分析将导致分期更准确，从而更好地定制治疗，但最近的结果表明，这种想法并不正确。[131-133]反而，与检出淋巴结相关的其他因素可能对存活优势很重要。例如，手术切除的范围和质量会影响淋巴结检出。[134]从手术样本中获得的区域淋巴结的数量也随着患者的年龄、性别、肿瘤分级或部位而有所不同。[128,129,135,136]此外，有研究表明，在抗癌免疫反应较强的患者中更容易发现淋巴结，且这些患者的预后更好。[137]另一种可能性是，潜在的肿瘤生物学同时影响淋巴结检出和预后。例如，MSI 和野生型 *KRAS/BRAF* 与预后更好和淋巴结检出增多均有关联。[138,139]

不管观察到的相关性机制如何，专家组建议检查最少 12 个淋巴结。该建议得到了 CAP[140] 和第 8 版 AJCC 癌症分期手册的支持，[6]该手册也规定要对 最少 12 个淋巴结进行病理检查。值得注意的是，新出现的证据表明，在某 些情况下，可能需要检查更多的淋巴结，尤其是对于 T4 病变，以充分评估 疾病分期。[141]对于II 期(pN0) 结肠癌，如果最初发现的淋巴结少于12 个，建议病理学医师重新检查样本，提交更多的潜在淋巴结组织。如果患者被视为患有N0 疾病但只检查了少于12 个淋巴结，则患者处于亚最佳分期，应被认为具有较高的风险。

也对阳性淋巴结与已检查淋巴结总数的比率进行评估，以了解可能的预后影响。病例系列表明，淋巴结比率为0.1、0.2 或0.25 是OS 或PFS 的预后指标。[142-145]对33 项研究（包括超过75,000 例患有淋巴结阳性CRC 的患者）进行系统回顾和荟萃分析，得出的结论是，淋巴结比率较高与OS 和无 病存活期(DFS) 较短显著相关。[146]然而，对SEER 数据库的分析表明，淋 巴结比率不能充分反映阳性淋巴结数量和已检查的淋巴结数量的不同影响。[147]

前哨淋巴结评估对结肠癌的潜在益处主要是通过检测前哨淋巴结的微转移疾病来提供更准确的淋巴结病理分期。[148]相关研究评估微转移疾病的前哨淋巴结，采用的方法是使用苏木精和伊红(H&E) 染色来识别肿瘤细胞的小病灶，以及通过IHC 来识别特定的肿瘤抗原，研究结果已经报道。[148-153]

对微转移灶和分离的肿瘤细胞进行区域淋巴结评估也有潜在益处。[151,154-157] 第8 版AJCC 癌症分期手册认为10-20 个肿瘤细胞簇，或直径至少 0.2 mm，但小于2 mm 的肿瘤团块为微转移。[6]这种微转移已被证明为一项不良预后因素。一项含312 例连续的pN0 疾病患者的研究发现，细胞角蛋白染色阳性与较高的复发风险相关。[158]14% 的阳性淋巴结患者复发，而阴性淋巴结患者复发的比例为4.7%（HR 为3.00；95% CI 为1.23-7.32；$P = 0.013$）。2012 年的一项系统回顾和荟萃分析得出了类似的结论，发现 pN0 肿瘤患者的存活期减少，IHC 或逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR) 证据可证明肿瘤细胞存在于局部淋巴结中。[159]2014 年的一项荟萃分析还发现，微转移的存在增加了疾病复发的可能性。[160]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

肿瘤沉积

肿瘤沉积，也称为淋巴结外肿瘤沉积、瘤周沉积或卫星结节，是在结肠周围或直肠周围脂肪中不规则的离散肿瘤沉积，未见残余淋巴结组织，但在原发肿瘤的淋巴引流内。它们不算作淋巴结被肿瘤替代。大多数肿瘤沉积被认为是淋巴血管浸润造成的，有时被认为是PNI 造成。[161,162] 肿瘤沉积的数量应记录在病理报告中，因为它们已显示与DFS 和OS 的减少有关。[125,126,163,164] 一项研究的多变量存活分析显示，无卫星结节的pN0 肿瘤患者的5 年存活率为91.5%，相比有卫星结节的pN0 肿瘤患者的5 年存活率为37.0% (P < 0.0001)。[126]

周围神经浸润

几项研究表明，PNI 的存在与预后明显较差相关。[122-124,163,165-168] 例如，对269 例连续患者（在一家机构切除了结直肠肿瘤）进行的一项回顾性分析发现，没有PNI 的患者的5 年存活率比肿瘤侵袭了邻近神经结构的患者高4 倍。[123] 对II 期直肠癌患者的多变量分析显示，PNI 患者的5 年DFS 相比无PNI 的患者明显较差（29% vs. 82%；P = 0.0005）。[124] 类似的结果也出现在III 期疾病患者身上。[122] 一项包括58 项研究和22,900 例患者的荟萃分析还发现，PNI 与较差的5 年OS（相对风险[RR] 为2.09；95% CI 为1.68-2.61）以及5 年DFS 相关（RR 为2.35；95% CI 为1.66-3.31）。[166] 因此，PNI 被列为全身性复发的高风险因素。

肿瘤出芽

肿瘤出芽是指在浸润性癌的进展边缘通过H&E 染色检测到存在单个细胞或≤4个的肿瘤细胞簇。根据2016 年国际肿瘤出芽共识会议(ITBCC) 的规定，应报告检测为0.785 mm^2 的选定热点的肿瘤芽总数。[169] 出芽分成三层：低（0-4 个芽）、中（5-9 个芽）和高（≥10 个芽）。

多项研究表明，尽管评估肿瘤出芽的方法并不统一，pT1 结直肠癌或恶性息肉中的高级别肿瘤出芽与淋巴结转移风险增加相关。[170-174] 研究还支持肿瘤出芽是II 期结肠癌的独立预后因素。一项根据ITBCC 标准评估135 例II 期结肠癌标本肿瘤出芽的回顾性研究表明，肿瘤出芽与生存结局相关。[175] 低层肿瘤出芽的疾病特异性生存率(DSS) 为89%，中层为73%，高层为 52% (P = 0.001)。另一项回顾性研究评价了174 例II 期结肠癌标本的肿瘤 出芽。[176] 这项研究还使用了ITBCC 标准，并发现肿瘤出芽与DSS 独立相 关(P = 0.01)；具体来说，对于所有患者，低层肿瘤出芽的5 年DSS 为 96%,而高层肿瘤出芽为92%。对于那些未接受辅助化疗的患者来说，这种 差异更加显著。对于这些患者，低层肿瘤出芽的5 年DSS 为98%，而高层 肿瘤出芽为80% (P = 0.008)。因此，将肿瘤出芽纳入复发的高危因素，并可能为辅助治疗相关的决策提供信息。

小肠和阑尾的腺癌

有关小肠腺癌的治疗建议，参见小肠腺癌NCCN Guidelines。

阑尾腺癌是一种罕见的癌症，NCCN Guidelines 没有提供关于该癌症的指南。阑尾腺癌治疗的资料相当有限。大多数患者接受肿瘤减灭手术以及全身或腹膜内治疗（腹膜内治疗在下文腹膜癌扩散中有进一步讨论）。病例系列表明，对进展期疾病患者进行联合全身治疗，所产生的缓解率与进展期CRC 的缓解率相似。[177-179] 近期对NCCN 结果数据库的分析发现，以氟尿嘧啶为基础 的治疗是NCCN 成员机构中最常使用的全身治疗。[180] 在99 例记录有最佳缓解的患者中，缓解率为39%，PFS 中位数为1.2 年。

确认缺乏高水平的数据，根据这些结肠癌NCCN Guidelines，专家组建议采用全身性疗法治疗阑尾腺癌。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

非转移性疾病的临床表现和治疗

恶性息肉的检查和治疗

恶性息肉是指有肿瘤侵袭粘膜下层的息肉 (pT1)。相反，被分类为原位癌 (pTis) 的息肉没有穿透粘膜下层，因此被认为不能发生局部淋巴结转移。[119] 专家组建议，如果外科医生认为有必要的话，可在结肠镜检查过程中或息肉切除术后 2 周内标记息肉部位。应在初步检查期间进行MMR/MSI 检测，以帮助诊断林奇综合征，并在以后出现辅助治疗指征时为治疗决策提供信息。

决定对在内窥镜下切除的腺瘤性息肉或腺瘤进行手术切除之前，医生应回顾病理情况并与患者商量。[181] 在带蒂或无蒂息肉（腺瘤）的侵袭性癌症患者中，如果息肉已完全切除且具有良好的组织学特征，则不需要额外的手术。[182,183] 良好的组织学特征包括：1 或2 级病变，无血管淋巴管浸润，以及切缘阴性。然而，除了观察这一选择外，专家组还纳入了对患者进行结肠切除术这一选择，具有完全切除的单一样本，无蒂息肉具有良好的组织学特征和清晰的切缘。这一选择已纳入在内，因为文献似乎表明，无蒂息肉患者出现不良结果（包括疾病复发、死亡和血行转移）的发生率可能显著高于有蒂息肉患者。发生率升高有可能发生，因为进行内窥镜切除后切缘呈阳性的可能性很高。[184-186]

如果息肉样本呈碎片状，则无法评估切缘；如果样本显示组织病理学情况不佳，则应进行额外检查，包括全血细胞计数(CBC)、化学检查、癌胚抗原 (CEA) 测定、胸部/腹部/盆腔CT 检查，并考虑进行骨盆MRI 检查，以更好地评估疾病的局部分期和程度（参见浸润性非转移性结肠癌的检查和治 疗，了解关于这些检查的更多详情）。进行检查后，如果适当的话，建议进行结肠切除术，整体切除淋巴结。[181,187-189] 腹腔镜手术是一种选择。[190] 恶性息肉的不良组织病理学特征包括：3 或4 级，血管淋巴管浸润，或切缘阳性。[172,191] 值得注意的是，目前关于阳性切缘的构成定义没有一致意见。阳性切缘被定义为在横切缘1 至2 mm 范围内存在肿瘤，或在横切缘的透热疗法范围内存在肿瘤细胞。[181,192-194] 此外，几项研究中已显示，肿瘤出芽是与不良结局相关的不良组织学特征，可能排除息肉切除术作为内窥镜下切除恶性息肉的充分治疗方法。[195-198]

通过经肛门切除术或经腹切除术切除恶性息肉的所有患者，均应行全结肠镜检查，以排除其他同时性息肉，而且随后应进行适当的随访监测内窥镜检查。对于I 期病变的患者，不建议进行辅助化疗。

浸润性非转移性结肠癌的检查和治疗

患有适合切除的浸润性结肠癌的患者需要进行全面的分期检查，包括活检、病理组织检查、全结肠镜检查、全血细胞计数、化学检查、CEA 测定、以及胸部、腹部和骨盆的基线CT 扫描。[199] 在诊断时进行MMR/MSI 检测，以帮助检测林奇综合征，并在出现辅助治疗指征时为治疗决策提供信息。CT 扫描应采用 IV 和口服型造影剂进行。如果腹部和骨盆的CT 检查 不充分，或禁用含静脉造影剂的CT 检查，则应考虑腹部/骨盆造影剂增强 型MRI 加上无造影剂的胸部CT 检查。胸部CT 可以鉴别肺转移，这种情 况出现在大约4% 至9% 的结肠癌和直肠癌患者中。[200-202] 通过一系列的378 例 患者发现，切除肺转移瘤后，3 年无复发存活率为28%，3 年OS 率为 78%。[203] 治疗前应与适当的患者讨论生育风险，如有需要，应进行关于生育能力保留选择的转诊和/或咨询（参见青少年和年轻成人肿瘤学NCCN Guidelines，了解关于该主题的更多信息）。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

专家组的一致意见是，在基线状态下，PET/CT 扫描不适用于术前检查。事实上，PET/CT 扫描通常在没有造影剂和多切片的情况下进行，但并不排除需要造影剂增强型诊断CT 扫描。然而，如果在CT 或MRI 扫描中发现异常，被视为可疑但不确定的转移瘤，如果该信息将改变治疗方法的话，则可 以考虑进行PET/CT 扫描，以进一步确定该异常。PET/CT 扫描不适用于评估亚厘米级病变，因为亚厘米级病变通常在PET/CT 检测水平以下。

对于引起明显梗阻的可切除性结肠癌，可用的选择包括：一期结肠切除术，整体切除局部淋巴结；切除和转变；或转变或支架（在选定病例中），然后进行结肠切除术。支架一般保留用于远端病变的病例，在该情况中支架可以实现近端结肠的减压，稍后进行选择性结肠造口术和一期吻合术。[204] 一项荟萃分析发现，对于手术和对于支架植入后进行择期手术，肿瘤结果是相似的。[205] 这一结果得到了ESCO 试验的支持，这是一项来自欧洲的随机对照试验(RCT)，该试验报告了结肠支架术作为外科手术的桥梁与恶性结肠梗阻的紧急手术之间具有相似结果。[206] 另一项比较研究的荟萃分析将结肠切除术与转变后行结肠切除术进行了比较。[207] 虽然30 天的死亡率和发病率在两组间是相同的，但转变组不太可能进行永久性结肠造口术（OR 为0.22；95% CI 为0.11-0.46）。术前造口教育和由肠造口术治疗医师对该部位进行标记，已显示可以改善结果，因此建议用于预期在手术后接受造口治疗的患者。[208-210]

如果癌症是局部不可切除的或患者在医学上来说无法耐受手术，建议进行全身治疗或放化疗，可能可以将病变转化至可切除的状态。

手术治疗

对于可切除的非转移性结肠癌，首选的手术方法是结肠切除术，整体切除区域淋巴结。[211,212] 结肠切除术的范围应根据肿瘤的位置确定，切除含有区域淋巴结的肠道和动脉连拱部分。其他的淋巴结，如给肿瘤供血的血管起源处的淋巴结（即尖端淋巴结），以及切除范围以外的可疑淋巴结，也应尽可能进行活检或切除。切除必须完全才能被视为可治愈，而遗留的阳性淋巴结表明切除不完全(R2)。[213]

最近大家的一些关注集中在结肠切除术的质量上。[214] 一项回顾性观察研究发现，在结肠系膜平面进行手术的OS 可能优于在固有肌层平面进行手术。[215] 日本和德国的专家外科医生对切除技术的比较表明，与日本D3 高位结扎 手术相比，完全的肠系膜切除(CME) 加中央血管结扎术(CME) 具有更好的肠系膜和淋巴结切除效果。[216] 未报告有结果差异。丹麦的一项基于人群的回顾性研究也支持CME 方法对I-III 期结肠癌患者的益处，进行CME 切除的患者（85.8%；95% CI 为81.4-90.1）和进行常规切除的患者（75.9%；95% CI 为72.2-79.7）之间的4 年DFS 有显著差异(P = 0.001)。[217] 一项 系统综述发现，9 项前瞻性研究中有4 项报道了与非CME 结肠切除术相比，CME 提高了淋巴结的检出量和存活期；其他研究报道了标本质量有所提高。[218]

结肠切除术的微创方法

腹腔镜结肠切除术是结肠癌手术治疗的一种选择。[219-222] 在一项小型的欧洲随机试验（巴塞罗那）中，腹腔镜检查方法似乎与一些不太大的存活优势、恢复明显更快和住院时间更短有关。[223] 最近，一项类似但规模更大的试验（COLOR 试验）将1248 名结肠癌患者随机分为两组，一组采用传统开腹治疗手术，一组采用腹腔镜辅助的治疗手术，结果显示支持开腹结肠切除

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

术的3 年DFS 具有不显著的绝对差异(2.0%)。[224] 由于研究的限制，腹腔镜 方法的非劣效性无法建立。COLOR 试验10 年的结果也显示，开腹手术和 腹腔镜手术之间在DFS、OS 和复发方面具有相似的比率。[225] 在含有794 例 CRC 患者的 CLASICC 研究中，观察到这些手术方法之间的3 年OS、 DFS 和局部复发的比率无统计学显著差异。[226] 对CLASICC 试验参与者的 长期随访显示，在持续参与时长中位数为62.9 个月的组之间，患者的结果没有差异。[227]

在另一项试验（COST 研究）中，872 例结肠癌患者被随机分配至进行开腹或腹腔镜辅助结肠切除术以治疗可治愈的结肠癌，在中位随访7 年后，发现了相似的5 年复发率和5 年OS 率。[228,229] 澳大利亚和新西兰的一项类似RCT 也发现疾病结果无差异。[230] 此外，几项近期的荟萃分析的结果支持这一结论，即这2 种手术方法在结肠癌患者的局部复发和存活期方面具有类似的长期结果。[231-236] 有些因素已经得到确认，这些因素可能证明了随机化研究（比较开腹结肠切除术和腹腔镜辅助结肠癌手术用于治疗结肠癌）的结论有误。[237,238]

COLOR 试验基于医院病例数量评估短期结局（例如，开腹结肠切除术的转化率、采集到的淋巴结数量、并发症的数量），对试验结果的亚分析显示，当在病例量大的医院进行腹腔镜手术时，这些短期结局在统计学上显著更有利。[239] 对18 项研究（6153 例患者）的荟萃分析发现，腹腔镜结肠切除术的心脏并发症发生率低于开腹结肠切除术。[240] 对大型国家数据库的分析也支持腹腔镜检查方法的好处。[241,242]

近年来，围手术期护理有所改善，平均住院时间缩短，术后并发症发生率降低。[243,244] 因此，多中心、随机、对照的EnROL 试验比较了具有适当的增强型恢复方案的常规和腹腔镜结肠切除术。[245] 除了腹腔镜组的中位住院时间显著较短外（5 天对比7 天；$P = 0.033$），两组的患者结局是一样的。

主要是通过观察性定群研究将机器人结肠切除术与腹腔镜方法进行了比较。[246-249] 总的来说，机器人手术方法似乎需要更长的手术时间，成本更高，但失血更少，肠道功能恢复时间更短，住院时间更短，而且并发症和感染的几率更低。

专家组建议，只有在该技术方面有经验的外科医生才能考虑进行微创结肠切除术。作为手术的一部分，需要进行彻底的腹部探查。微创结肠切除术的常规应用一般不建议用于急性梗阻或穿孔的肿瘤或明显对周围结构有局部侵袭性的肿瘤（即，T4）。抑制性腹腔粘连高危患者不应行微创结肠切除术，在探查中发现具有抑制性粘连的患者应改用开腹手术。[190,250,251]

可切除性结肠癌的辅助化疗

对于已切除非转移性结肠癌患者，辅助治疗的选择取决于疾病的阶段：

- I 期疾病患者和高MSI [MSI-H] 的II 期疾病患者不需要任何辅助治疗。
- 微卫星稳定(MSS) 或MMR 功能完整(pMMR) 的低风险II 期疾病患者，无需辅助治疗即可进行观察，或考虑卡培他滨或5-FU/亚叶酸钙(LV) 治疗。根据MOSAIC 试验的结果，[252-254] 以及基于奥沙利铂的化疗的潜在长期后遗症，专家组认为 FOLFOX （输注型5-FU、 LV、奥沙利铂）不是无高危特征的 II 期疾病患者的合适辅助治疗选择。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制

- MSS/pMMR 以及全身性复发高风险的II 期疾病的患者，被定义为具有不良预后特征，包括T4 肿瘤（IIB/IIC 期）；组织学分化不良/未分化；淋巴血管浸润；PNI；肿瘤出芽；肠梗阻；局部穿孔或边缘接近、模糊或阳性边缘病变；或淋巴结采样不充分（<12 个淋巴结），可考虑使用5-FU/LV、卡培他滨或FOLFOX 辅助化疗6 个月或CAPEOX（卡培他滨和奥沙利铂）辅助化疗3 个月。[120,255] 对于此类人群，不含辅助治疗的观察也是一种选择。下面详细讨论II 期辅助治疗的决策因素。

- 对于低风险(T1–3, N1) III 期疾病患者，首选的辅助治疗方案是3 个月疗程的CAPEOX[256-258] 或3 至6 个月疗程的FOLFOX。[252-254,258] 其他治疗方案包括6 个月卡培他滨单药疗法[259] 或5-FU/LV，用于不 适用奥沙利铂疗法的患者。[260-263]

- 对于高风险（T4、N1–2 或任何T、N2）III 期疾病患者，首选的辅助治疗方案是6 个月疗程的FOLFOX[252-254] 或3 至6 个月疗程的CAPEOX。[256-258] 其他治疗方案包括6 个月卡培他滨单药疗法[259] 或5-FU/LV，用于不适用奥沙利铂疗法的患者。[260-263]

人群和机构研究表明，接受辅助治疗的结肠癌切除患者相比未接受辅助治疗的患者具有存活优势。[264-266] 例如，在国家癌症数据库中，根据NCCN Guidelines 治疗的III 期或高危II 期疾病患者相比不遵循这些指南治疗的患者具有存活优势。[264] 对852 例任何结肠或直肠癌阶段的患者（在乔治亚州萨凡纳纪念大学医学中心进行治疗）进行的回顾性定群研究发现，遵循NCCN Guidelines 建议的患者死亡风险较低。[266]

辅助化疗临床试验的终点

辅助结肠癌终点(ACCENT) 合作组评估了结肠癌辅助化疗试验的各种终点的合适性。ACCENT 合作组对18 项随机化结肠辅助治疗临床试验的 20898 例患者的个人患者数据进行分析，结果表明，随访2 年和3 年后的 DFS 是在辅助治疗情况下结肠癌5-FU 化疗治疗的临床试验的合适终点。[267] 该分析的更新显示，大多数复发发生在术后2 年内，5 年后和8 年后的 复发率分别低于每年1.5% 和低于每年0.5%。[268] 然而，最近进一步更新的 数据表明，当患者复发后的存活期假设可延长，以匹配目前从复发到存活的 时间（用现代联合治疗得以实现，时间为2 年）时，2 年或3 年DFS 和5 年OS 之间的关联有所减弱，而且还表明，现在可能需要超过5 年的时间 来评估辅助治疗对OS 的影响。[269]ACCENT 合作组对来自六项试验的 12676 例接受联合治疗的患者的数据进行了新的分析，进一步证实了这一 结果。[270] 该研究已确认，在III 期疾病患者中，2 年和3 年DFS 与5 年和6 年OS 相关，而在II 期疾病患者中则无相关关系。在所有患者中，DFS 与 OS 的相关性在6 年随访时最强，这表明在现代辅助治疗结肠癌试验中，需 要至少6 年时间才能充分评估OS。[270]

II 期疾病的辅助化疗

辅助化疗对II 期结肠癌患者的影响已经在几项临床试验和基于临床实践的研究中得到证实。[120,252-255]2015 年对25 项优质研究的荟萃分析结果显示，未接受辅助治疗的 II 期结肠癌患者的5 年DFS 率为81.4%（95% CI 为75.4-87.4），而接受辅助化疗的II 期结肠癌患者的比率为79.3%（95% CI 为75.6-83.1）。[271] 另一方面，对于III 期结肠癌患者，在未接受和接受辅助化疗的患者中，5 年DFS 率分别为49.0%（95% CI 为23.2-74.8）和 63.6%（95% CI 为59.3-67.9）。这些结果表明，由于淋巴结状态，

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制

在高危患者中，辅助治疗的益处更大。与大多数其他试验的结果形成对比，QUASAR 试验表明，与未接受辅助治疗的患者相比，接受5-FU/LV 治疗的II 期疾病患者的存活获益较小，但具有统计学意义（2 年复发的RR 为 0.71；95% CI 为0.54-0.92；*P* = 0.01）。[272]然而，在该试验中，约64% 患者的淋巴结取样少于12 个，因此实际上可能是更有可能从辅助治疗中 获益的较高危疾病患者。[273]

奥沙利铂用于II 期结肠癌患者辅助治疗的益处也得到了证实。最近对OSAIC 试验的一项事后探索性分析结果显示，对于随访6 年的II 期疾病 患者，FOLFOX 相比5-FU/LV 没有显著的DFS 益处（HR 为0.84；95% CI 为0.62-1.14；*P* = 0.258）。[274]在较长时间的随访后，在II 期亚群中观 察到10 年OS 无差异（79.5% 对比78.4%；HR 为1.00；*P* = 0.98）。[254]此外，接受FOLFOX 的高危II 期疾病（即至少具有下列特征之一的疾病：T4 肿瘤；肿瘤穿孔；肠梗阻；分化不良的肿瘤；静脉侵袭；已检查的淋巴结<10 个）患者相比接受输注型5-FU/LV 的患者，DFS 没有改善（HR 为0.72；95% CI 为0.50-1.02；*P* = 0.063）。此外，在II 期总体人群或具有高危特征的II 期人群中未发现OS 益处。在C-07 试验中也发现了类似的结果，该试验在II 期和III 期疾病患者中将FLOX 与5-FU/LV 进行比较。[275]一项基于人群的大型研究的结果也证明，在辅助治疗方案中添加奥沙利铂对 II 期结肠癌患者没有益处。[276]

临床试验结果得到了社区环境数据的支持。2002 年有人使用SEER 数据库对II 期疾病患者结局进行分析（根据患者是否接受辅助化疗），分析结果显示两组之间的5 年OS 无统计学显著差异（分别为78% 和75%），将接受辅助治疗的患者与未接受治疗的患者进行比较时，患者存活期的HR 为0.91（95% CI 为0.77-1.09）。[277]相比之下，2016 年对来自国家癌症数据库的153,110 例II 期结肠癌患者的分析发现，即使在对合并症和计划外的 再入院进行调整之后，辅助治疗与存活期提高相关（HR 为0.76；*P* < 0.001）。[276]2016 年荷兰发表的另一项人群水平分析的结果表明，在II 期结肠癌患者中，辅助治疗的益处可能仅限于pT4 肿瘤患者。[278]

作出对II 期疾病患者使用辅助治疗的决策时，应将针对该患者的患者/医生讨论包含在内，而且应该包括解释疾病的具体特征及其预后，还有与疗效相关的证据和与治疗相关的可能毒性，以患者的选择为中心。[255,279,280]观察和参与临床试验是应该考虑的选项。一般风险的II 期结肠癌患者预后非常好，因此辅助治疗的可能益处很小。另一方面，传统上认为具有高危特征的 患者更有可能从辅助化疗中获益。然而，目前对高危期II 期结肠癌的定义是显然不充分的，因为许多具有高危特征的患者并不会复发，而一些被视为 一般风险的患者却会复发。[281]此外，没有数据指出可以预测辅助化疗益处的特征，也没有数据表明高危II 期疾病患者的风险特征和化疗选择之间的相关性。

总的来说，NCCN 专家组支持2004 年ASCO 专家组的结论，认为接受III 期疾病的辅助治疗的相对益处作为II 期疾病获益的间接证据是合理的，尤其是对那些具有高危特征的患者。[255]可能影响II 期和/或III 期疾病辅助治疗决策的其他信息（MSI、多基因测定和患者年龄的影响）将在下面讨论。探究其他可能的预测指标的，可能会让我们在未来做出更明智的决策。[282,283]

微卫星不稳定性

在决定是否对II 期疾病患者进行辅助化疗时，MSI 是需要考虑的重要信息。MMR 基因的突变或这些基因的修饰（如甲基化）可导致MMR 蛋白缺陷和MSI（参见上文风险评估）。[284]显示存在有MSI 的肿瘤被分类

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

为 MSI-H 或低 MSI (MSI-L)，取决于所检测的标志物的不稳定性程度，而没有 这种特征的肿瘤则被划分为 MSS。[285] 确定为具有缺陷 MMR (dMMR) 状态的患者与MSI-H 状态的患者在生物学上是相同的人群。

在林奇综合征患者中发现MMR 基因 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和/或 *PMS2* 或 *EpCAM* 的种系突变，这种情况导致了2% 至4% 的结肠癌病例。[13,14,18,19] 据报道，体细胞MMR 缺陷发生于大约19% 的结直肠肿瘤中，[286] 而其他的结直肠肿瘤则报道了 *MLH1* 基因启动子的体细胞超甲基化，这与 *MLH1* 基因失活有关，发生在多达52% 的结肠肿瘤中。[287]

来自PETACC-3 试验的数据表明，具有MSI-H 特征的肿瘤标本在II 期疾病中比在III 期疾病中更常见（分别为22% 与12%；$P < 0.0001$）。[288] 在另一项大型研究中，具有MSI-H 特征的IV 期肿瘤的百分比仅为3.5%。[289] 这些结果表明MSI-H（即dMMR）肿瘤发生转移的可能性降低。事实上，大量证据表明，在II 期疾病患者中，缺乏MMR 蛋白表达或MSI-H 肿瘤状态是更有利的结果的预后标志。[290-292] 相比之下，dMMR 对III 期结肠癌结局的有利影响似乎更为有限，并且可能因原发肿瘤位置而有所不同。[290,293]

同样的一些研究也表明，MMR 蛋白表达或MSI-H 肿瘤状态的缺失可能是疗效益处下降的预测标志，也可能是II 期疾病患者仅使用氟尿嘧啶辅助治疗产生的有害影响。[291,292,294] 一项涉及II 期和III 期疾病患者（根据MSI 肿瘤状态评估）长期随访的回顾性研究显示，具有MSI-L 或MSS 特征的患者接受5-FU 辅助治疗后疗效有所改善。然而，具有MSI-H 特征的肿瘤患者接受术后5-FU 并没有显示出统计学显著的益处，反而比单纯进行手术的患者 的5 年存活率更低。[291] 类似地，Sargent 等人的另一项关于辅助试验汇总数据的回顾性研究结果[292] 表明，在以dMMR 为特征的肿瘤中，辅助5-FU 化疗在II 期疾病患者中似乎是有害的，但在III 期疾病患者中则不然。

然而，与Sargent 等人的发现相反，[292] 对来自QUASAR 研究的1913 例II 期CRC 患者（其中一半患者接受了辅助化疗）进行的一项最新研究表明，尽管dMMR 具有预后作用（dMMR 肿瘤的复发率为11%，而pMMR 肿瘤的复发率为26%），但它并不能预测化疗的益处或有害影响。[273] 最近一项针对CALGB 9581 和89803 试验患者的研究得出了类似的结论。[295] 在II 期结肠癌患者中，MMR 状态具有预后作用，但不能预测辅助治疗（伊立替康加上推注5-FU/LV [IFL 治疗方案]）的益处或有害影响。

专家组建议对具有结肠或直肠癌个人史的所有患者进行通用的MMR 或MSI 检测，以确定林奇综合征患（见上文林奇综合征），了解对转移性疾病患者使用免疫疗法的情况（见下文全身治疗的生物标志物），以及为II 期疾病患者提供决策依据。II 期MSI-H 肿瘤患者可能预后较好，但无法从5-FU 辅助治疗中获益，而且不应对低风险的II 期MSI-H 肿瘤患者给予辅助治疗。应该注意的是，对于II 期疾病患者（其肿瘤是MSI-H），组织学分化不良并不视为高危特征。

多基因测定、Immunoscore 和循环肿瘤 DNA (ctDNA)

目前已经开发了几种测定方法，希望可以提供预后和预测信息，以有助于II 期或III 期结肠癌患者的辅助治疗决策。

Oncotype DX 结肠癌检测可对7 个复发风险基因和5 个参考基因的表达进行定量，作为低、中、高复发可能性的预后分类因素。[296] 对QUASAR[297] 和全国外科辅助治疗乳腺和肠道项目(NSABP) C-07[298] 试验的II 和III 期癌症患者进行临床验证，结果表明复发评分是II 和III 期结肠癌的复发、DFS

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

和OS 的预后指标，但不可预测辅助治疗的益处。对于低、中、高复发风险组，3 年复发率分别为12%、18% 和22%。[297] 多变量分析显示，在II 期和III 期疾病中，复发评分与复发情况相关，与TNM 分期、MMR 状态、肿瘤分级、以及评估的淋巴结数量无关。在最近的一项前瞻性设计的研究中也发现了类似的结果，该研究使用Oncotype DX 结肠癌检测来测试CALGB 9581 试验（II 期疾病）患者的复发评分与复发风险之间的相关性。[299] 另一项前瞻性设计的临床验证研究（患者来自NSABP C-07 试验）发现，检测结果与复发、DFS 和OS 相关。[298] 该研究还发现一些证据，证明复发评分较高的患者可能从奥沙利铂治疗中获得更多的绝对益处，尽管作者注意到复发评分不能预测奥沙利铂的疗效，因为它不能确定哪些患者会或不会获益于奥沙利铂治疗。另一项研究证实了单纯手术治疗的II/III 期结肠癌患者的复发评分。[300]

ColoPrint 量化了18 个基因的表达，作为低与高复发风险的预后分类因素。[301] 在一组206 例I 期至III 期CRC 患者中，对于被分类为低风险和高风险的患者，5 年无复发存活(RFS) 率分别为87.6%（95% CI 为81.5%-93.7%）和67.2%（95% CI 为55.4%-79.0%）。尤其在II 期疾病患者中，高风险组和低风险组之间复发的HR 为3.34 (P = 0.017)。[301] 该分析在416 例II 期疾病患者的合并分析中得到进一步验证，其中301 例被评估为T3/MSS 亚组。[302] 在T3/MSS 亚组中，被分类为低风险和高风险的患者的5 年复发风险（存活直至首次复发或死于癌症）分别为22.4% 和9.9%（HR 为2.41；P = 0.005）。与Oncotype DX 结肠癌检测一样，ColoPrint 确定的复发风险与其他风险因素无关，包括T 分期、穿孔、已评估的淋巴结数量和肿瘤分级。在一项前瞻性试验(NCT00903565) 中，进一步验证了 该检测方法，以了解其对II 期结肠癌患者3 年复发率的预测能力。

ColDx 是一种基于微阵列的多基因测定方法，使用634 个探针来识别具有高复发风险的II 期结肠癌患者。[303] 在144 个样本的独立验证组中，高危疾病患者鉴别的HR 为2.53（95% CI 为1.54-4.15；P < 0.001；针对复发）和2.21（95% CI 为1.22-3.97；P = 0.0084；针对癌症相关的死亡）。一项对C9581 试验患者的定群研究发现，经ColDx 确定为高风险的II 期结肠癌患者的无复发间隔比低风险患者更短（多变量HR 为2.13；95% CI 为1.3-3.5；P < 0.01）。[304] 与此处描述的其他检测方法相似，经ColDx 测定的复发风险与其他风险因素无关。

由癌症免疫治疗协会领导的一项国际研究旨在验证Immunoscore，即一种通过专用软件报告为肿瘤样本预先指定区域CD3 + 和CD8 + 免疫细胞密度百分位数的评分系统，该检测在III 期结肠癌患者中具有预后价值以及其对些患者辅助化疗疗效具有预测价值。[305] 该研究报告称，Immunoscore 最高的患者表现出最低的复发风险；低、中和高Immunoscore 组的3 年无复发生存率分别为56.9%、65.9% 和76.4%（HR [高vs.低]，0.48；95% CI，0.32-0.71；P = 0.0003）。高Immunoscore 也与复发时间、OS 和 DFS 延长相关（所有P < 0.001）。辅助化疗的获益也与高危(P = 0.0015) 和低危(P = 0.0011) 肿瘤的高Immunoscore 相关。同样的情况在低Immunoscore 的肿瘤中并不存在(P > 0.12)。

术后ctDNA 也被研究作为I-III 期结肠癌复发风险升高的标志物。一项前瞻性、多中心研究，130 例I-III 期结肠癌患者通过多重、基于PCR 的新一代 测序(NGS) 检测 ctDNA。[306] 术后 30 天，ctDNA 检测阳性的患者比 ctDNA 阴性的患者经历疾病复发的可能性高7 倍（HR, 7.2; 95% CI, 2.7-19.0;P < 0.001）。同样，在辅助化疗后，ctDNA 阳性的患者疾病复发的可能性高17 倍（HR, 17.5; 95% CI, 5.4-56.5; P < 0.001）。另一项对

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

150 例局限性结肠癌患者的前瞻性研究在术后通过NGS 对ctDNA 进行了检测。[307] 在本研 究中，ctDNA 检测也与DFS 较差相关（术后ctDNA 的HR 为17.56；对数 秩 P = 0.0014，随访期间连续血浆样本中ctDNA 的HR 为11.33；对数秩 P = 0.0001）。其他研究报告了相似的结果。[308]

总之，来自这些检测的信息可以进一步告知复发的风险超过其他风险因素，但专家组怀疑其中增加的价值。此外，缺乏表明化疗潜在益处具有预测价值的证据。因此，专家组认为，没有足够的数据可推荐使用多基因检测、Immunoscore 或术后ctDNA 来评估复发风险或确定辅助治疗。ESMO 发布 了关于这些检测的类似建议，指出其在预测化疗获益中的作用尚不确定。[309]NCCN 专家组鼓励入组临床试验，以有助于获取这些检测的额外数据。

老年患者的辅助化疗

辅助化疗的使用随着患者年龄的增长而减少。[310] 关于化疗在老年患者中的安全性和有效性的问题一直很难回答，因为老年患者在临床试验中的代表性不足。对与这些问题有关的一些数据进行了回顾。[311-313]

人群研究发现，辅助治疗对老年患者有益。对来自SEER-Medicare 相关数据库的7263 例患者的回顾性分析发现，使用5-FU/LV 对65 岁或以上的III 期疾病患者有生存益处（HR 为0.70；P < 0.001）。[314] 对2004 至2007 年间5489 例年龄大于等于75 岁的III 期结肠癌患者（来自4 个数据集，包括SEER-Medicare 数据库和NCCN 患者结局数据库）的另一项分析显示，辅助化疗对该群体有生存益处（HR 为0.60；95% CI 为0.53-0.68）。[310] 该研究还特别观察了辅助治疗中加入奥沙利铂对这些III 期疾病老年患者的益处，仅发现其益处很小，也不显著。对ACCENT 数据库中近12,000 例患者的分析还发现，对于年龄大于或等于70 岁的患者，在辅助治疗情况下将奥沙利铂添加至氟尿嘧啶的益处降低。[315]

主要辅助治疗试验的亚组分析也表明，在老年患者中添加奥沙利铂没有益处。NSABP C-07 试验的亚组分析显示，在年龄大于或等于70 岁的II 期或III 期结肠癌患者(n = 396) 中，在5-FU/LV 中添加奥沙利铂并没有带来存活 益处，存活率有下降的趋势（HR 为1.18；95% CI 为0.86-1.62）。[275] 类 似地，在MOSAIC 试验的亚组分析中，315 例70 至75 岁的II 期或III 期结肠癌患者没有获益于添加了奥沙利铂（OS HR 为1.10；95% CI 为0.73-1.65）。[274]

然而，最近对来自NSABP C-08、XELOXA、X-ACT 和AVANT 试验的个人患者数据进行的汇总分析发现，在70 岁或以上的患者中，辅助CAPEOX 或FOLFOX 对DFS（HR 为0.77；95% CI 为0.62-0.95；P = 0.014）和OS（HR 为0.78；95% CI 为0.61-0.99；P = 0.045）的改善优于5-FU/LV。[316] 同样，III 期TOSCA 试验（IDEA 协作网的一部分）的亚组分析发现，一旦多变量分析校正了性别、体能状态、肿瘤部位、分级、治疗、治疗持续时间和剂量减少量，当接受基于奥沙利铂的辅助治疗时，≥70 岁的患者与 < 70 岁的患者的无复发间期无显著差异(HR, 1.19; 95% CI,0.98-1.44; P = 0.082)。[317]

关于辅助治疗在老年患者中的风险，对ACCENT 数据库中37,568 例辅助 试验患者的汇总分析发现，辅助治疗后早期死亡的可能性随年龄呈非线性增 长(P < 0.001)。[318] 例如，与60 岁患者相比，70 岁和80 岁患者30 天死亡 率的OR 值分别为2.58（95% CI 为1.88-3.54）和8.61（95% CI 为5.34-13.9）。另一方面，50 岁患者相应的OR 值为0.72

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

（95% CI 为0.47- 1.10）。然而，即使是老年患者，早期死亡的绝对风险也很小（80 岁患者 的30 天死亡率为1.8%）。

总的来说，5-FU/LV 作为辅助治疗的益处和毒性在年老和年轻患者中似乎是 相似的。然而，专家组警告说，在70 岁及以上的患者中，将奥沙利铂添加 至5-FU/LV 的益处尚未在II 期或III 期结肠癌中得到证实。

辅助治疗的时机

10 项研究（涉及15,000 例患者）的系统回顾和荟萃分析研究了切除术后辅助治疗时机的影响。[319]该分析结果表明，化疗每延迟4 周，OS 降低 14%，这表明一旦患者的身体状况能够耐受治疗，就应尽快实施辅助治疗。 这些结果与其他类似的分析一致。此外，一项对国家癌症数据库的7794 例 II 期或III 期结肠癌患者的回顾性研究发现，在调整了与临床、肿瘤和治疗 有关因素后，手术和辅助治疗之间延迟>6 周会导致存活率降低。[320]另一项 对来自荷兰癌症注册处的6620 例III 期结肠癌患者的回顾性研究也发现， 在切除术后8 周开始辅助治疗与较差的存活率相关。[321]然而，一些评论者 指出，这种类型的分析是有偏倚的，因为混淆了合并症等因素，在开始化疗前延迟时间较长的患者中，这种情况的频率可能较高。[322]事实上，注册处的研究发现，在8 周后开始治疗的患者更有可能超过65 岁，已经进行了紧急切除，和/或术后住院时间更长。[321]

亚叶酸钙短缺

最近在美国出现亚叶酸钙(LV)短缺。在这种情况下，无具体的数据可用于指导治疗，所有提出的战略都是经验性的。专家组提出了几个可能的选择，以帮助缓解与此短缺有关的问题。一种方法是使用左亚叶酸钙，这在欧洲常用。剂量为200 mg/m^2 的左亚叶酸钙的相当于400 mg/m^2 标准亚叶酸钙。只有在亚叶酸钙短缺期间，才应考虑使用左亚叶酸钙，因为左亚叶酸钙比亚叶酸钙贵很多。

另一种选择是，诊所或相关机构对所有患者的所有剂量均使用较低剂量的亚叶酸钙，因为专家组认为，根据几项研究，低剂量可能与高剂量一样有效。QUASAR 研究发现，与推注5-FU 一起作为辅助治疗用于CRC R0 切除术后的患者时，给予175 mg 的亚叶酸钙的存活率和3 年复发率与25 mg 的亚叶酸钙相似。[323]另一项研究表明，对于接受推注5-FU 的mCRC 患者，高剂量(500 mg/m^2) 或低剂量(20 mg/m^2) 亚叶酸钙导致的缓解率或存活期 没有差异。[324]此外，梅约诊所和美国中北部癌症治疗组(NCCTG) 确定，联 合推注5-FU 用于治疗进展期CRC 时，使用高剂量(200 mg/m^2) 或低剂量 (20 mg/m^2) 亚叶酸钙之间没有治疗差异，尽管5-FU 剂量在各治疗组中并不 相同。[325]最后，如果以上方案都不可用，那么不含亚叶酸钙的治疗也是合 理的。对于耐受此疗法且没有II 级或更高毒性的患者，可以考虑适度增加 5-FU 剂量（在10% 范围内）。

辅助型 FOLFOX 和输注型 5-FU/LV

欧洲MOSAIC 试验比较了FOLFOX 和5-FU/LV 在2246 例完全切除II 期和III 期结肠癌的患者中的辅助治疗疗效。虽然这项初步试验是用FOLFOX4 进行的，但mFOLFOX6 一直是美国国家癌症研究所(NCI) 所有 最近和当前的CRC 辅助研究的对照药物组，而且专家组认为mFOLFOX6 是辅助和转移性治疗的首选FOLFOX 治疗方案。该研究的结果已经报道， 中位随访时间高达9.5 年。[252-254]对于III 期疾病患者，5-FU/LV 组的5 年 DFS 率为58.9%，而FOLFOX 组的是66.4% (P = 0.005)，相比接受5-FU/LV 的患者，接受FOLFOX 的III 期疾病患者的10 年OS 的增长具有统计学意义（67.1% vs. 59.0%；HR 为0.80；P =

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

0.016）。[254] 虽然接受 FOLFOX 的患者的3 级周围感觉神经病变的发生率为12.4%，而接受 5-FU/LV 治疗的患者的发生率仅为0.2%，但长期安全性结果显示，这些患 者大多数都逐渐恢复。然而，15.4% 经检查的患者在4 年生存期时出现了 神经病变（大多为1 级），这表明奥沙利铂引起的神经病在某些患者中可 能不是完全可逆的。[253]

对5 个观察性数据来源（包括SEER-Medicare 和NCCN 患者结局数据 库）的分析表明，将奥沙利铂添加至5-FU/LV 给社区治疗的一般III 期结肠 癌人群带来了存活优势。[326] 另一项基于人群的分析发现，奥沙利铂对III 期 结肠癌的医保人群带来的危害在合理范围内，即使75 岁或以上的患者也是如此。[327] 此外，对来自四项RCT 的个人患者数据的汇总分析显示，将奥沙利铂添加至卡培他滨或5-FU/LV 可以改善III 期结肠癌患者的结局。[328] 此外，对ACCENT 数据库中辅助结肠癌试验的12233 例患者的数据进行分 析，分析结果证明奥沙利铂对III 期疾病患者有益处。[329]

辅助的卡培他滨和 CAPEOX

在X-ACT 试验中，口服卡培他滨单药作为辅助治疗用于III 期结肠癌患者，经显示，DFS 和OS 至少与推注5-FU/LV（梅约诊所治疗方案）相当，各自的HR 分别为0.87（95% CI 为0.75-1.00；$P < 0.001$）和0.84（95% CI 为 0.69-1.01；$P = 0.07$）。[259] 最近报道了该试验的最终结果。[330] 中位随 访 6.9 年后，DFS 和 OS 在所有亚组中均保持相等，包括 70 岁或以上的人群。

在NO16968 试验中，对卡培他滨作为辅助治疗联合奥沙利铂(CAPEOX)用于III 期结肠癌进行了评估，与5-FU/LV 相比，3 年DFS 率有所提高（66.5% vs. 70.9%）。[256,257] 该试验的最终结果表明，与5-FU/LV 组相比，CAPEOX 组在7 年时的OS 有所提高（73% vs. 67%；HR 为0.83；95% CI 为0.70-0.99；$P = 0.04$）。[331] 另一项III 期试验在408 例III 期或高危II 期结肠癌患者中将CAPEOX 与mFOLFOX6 进行比较。[332]3 年DFS 和3 年OS 均无显著差异。此外，对来自四项RCT 的个人患者数据的汇总 分析显示，将奥沙利铂添加至卡培他滨或5-FU/LV 可以改善III 期结肠癌患 者的结局。[328]

辅助治疗持续时间

IDEA 合作探究了将辅助治疗限制为3 个月疗程的FOLFOX 或CAPEOX（可以显著降低神经病变的发病率）是否会有损肿瘤学结果。IDEA 在一项国际研究中纳入了12,834 例患者，该研究汇集了六项同时开展的随机III 期试验的数据，以评估3 个月相比6 个月疗程的辅助FOLFOX 或CAPEOX 在III 期结肠癌患者中的非劣效性。[258] 中位随访时间为39 个月。重要的是，3 个月治疗组相比6 个月治疗组的3+ 级神经毒性率较低（对于FOLFOX，3% vs. 16%；对于CAPEOX，3% vs. 9%；$P < 0.0001$），2 级神经毒性率的情况也是如此（对于FOLFOX，14% vs. 32%；对于CAPEOX，12% vs. 36%；$P < 0.0001$）。治疗持续时间较短的话，2 级和 3/4 级腹泻率也较短（对于FOLFOX，$P < 0.0001$；对于CAPEOX，$P = 0.01$）。

尽管0.9% 的绝对差异很小（3 个月的为74.6%，6 个月的为75.5%； HR: 1.07；95% CI：1.00-1.15），其具有的临床意义值得怀疑，但3 年 DFS 的主要终点没有达到总体人群的预先设定的非劣效性临界值。然而， 在某些亚组中观察到非劣效性。具体而言，在低风险(T1-3, N1) 亚组中， 3 个月疗程CAPEOX 的DFS 不差于6 个月疗程CAPEOX 的DFS（HR 为0.85；95% CI 为0.71-1.01），而3 个月对比6 个月疗程FOLFOX 的非劣

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

效性未能得到证明（HR 为1.10；95% CI 为0.96-1.26）。在高风险（T4 和/或N2）亚组中，3 个月疗程FOLFOX 的DFS 差于6 个月疗程FOLFOX 的DFS（HR 为1.20；95% CI 为1.07-1.35），而3 个月相比6 个月疗程CAPEOX 的非劣效性未能得到证明（HR 为1.02；95% CI 为0.89-1.17）。

在72 个月的总中位生存期随访后，报告了IDEA 的最终分析结果。[333] 在最终分析中，治疗3 个月的5 年OS 为82.4%，而6 个月为82.8%（HR，1.02；95% CI，0.95-1.11；$P = 0.058$）。3 个月的5 年DFS 为69.1%，6 个月为70.8%（HR，1.08；95% CI，1.01-1.15；$P = 0.22$）。CAPEOX 组5 年OS 的HR 为0.96（3 个月对比6 个月），FOLFOX 组为1.07（3 个月对比6 个月）。另外，CAPEOX 组长期DFS 的HR 为0.98（3 个月对比6 个月），FOLFOX 组为1.16（3 个月对比6 个月）。本研究的作者得出结论，虽然OS 的差异不符合非劣效性的统计假设，但应将5 年OS 的总体0.4% 差异置于临床背景下，特别是考虑到与较短治疗持续时间相关的毒性显著降低。

在IDEA 协作网中，对高危II 期结肠癌患者的汇总分析显示，根据5 年DFS（3 个月的为80.7%，6 个月的为84.0%；HR 为1.18；80% CI，1.05-1.31），不存在3 个月相比6 个月辅助治疗的非劣效性。与III 期相似，治疗的持续时间与CAPEOX 的3 个月和6 个月疗程之间的微小、非统 计学显著的5 年DFS 差异（81.7% 对比82.0%）有关。3 个月治疗的3-5 级毒性显著少于6 个月治疗（26% vs. 40%；$P < 0.0001$）。[334]

IDEA 协作网内已发表的两项试验报告了高危II 期疾病具有相似结果。对于TOSCA 试验，发现CAPEOX 治疗3 个月和6 个月之间的5 年RFS 相似，而FOLFOX 治疗3 个月和6 个月之间的差异更为明显（差异为 8.56%，FOLFOX 治疗6 个月更优）。[335] 在希腊肿瘤研究小组(HORG)- IDEA 试验中，FOLFOX 治疗3 个月与6 个月的3 年DFS 分别为76.7% 和79.3%（HR，1.21；95% CI，0.54-2.70），CAPEOX 治疗3 个月与6 个月则分别为85.4% 和83.8%（HR，0.99；95% CI，0.59-1.67）。[336]

ACHIEVE 是另一项III 期试验，对1313 例亚洲III 期结肠癌患者辅助治疗持续时间的类似问题进行了研究。[337] ACHIEVE 结果与IDEA 一致，且发现辅助治疗3 个月的长期周围神经病变发生率显著低于6 个月（3 年后9.7% 对比24.3%；$P < 0.001$）。3 个月和6 个月组的DFS 率相似（HR， 0.95；95% CI，0.76-1.20）。

基于这些数据，指南中将CAPEOX 治疗3 个月或FOLFOX 治疗3-6 个月列为低危III 期结肠癌患者的首选辅助治疗方案。将CAPEOX 治疗6 个月或FOLFOX 治疗6 个月列为高危III 期结肠癌患者的首选辅助治疗方案。纳入六个月疗程的输注型5-FU/LV 或卡培他滨单药作为另一种辅助治疗方案，用于治疗低或高风险的III 期结肠癌。对于全身复发高风险的II 期结肠癌，辅助治疗的推荐选择是接受6 个月卡培他滨、5-FU/LV 治疗或接受FOLFOX 治疗或接受3 个月CAPEOX 治疗。观察也可能为高危II 期疾病的适当选择。在该人群中，无优于其他人群的辅助治疗选择。

不建议使用的辅助治疗方案

已研究用于治疗早期结肠癌的其他辅助治疗方案包括结合了伊立替康的5-FU 疗法。CALGB 89803 试验评估了IFL 治疗方案对比单独5-FU/LV 的方案在III 期结肠癌中的情况。[338] 相比接受5-FU/LV 的患者，在接受IFL 的患者中观察到OS ($P = 0.74$) 或DFS ($P = 0.84$) 均没有提高。然而，IFL 与更严重的中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少性发热和死亡有关。[338,339] 类

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

似结果在一项随机 III 期试验中也观察到，该试验在 II/III 期结肠癌中将推注 5-FU/LV 和 IFL 方案进行比较。[340] 此外，FOLFIRI（输注型 5-FU/LV/伊立替康）在辅助治疗情况中并没有显示出优于 5-FU/LV。[341,342] 因此，数据不支持使用含伊立替康的方案治疗II 期或III 期结肠癌。

在II 或III 期结肠癌患者中，NSABP C-08 试验将6 个月mFOLFOX6 与 6 个月mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗、以及额外的6 个月贝伐珠单抗单药进行比较，发现增加贝伐珠单抗后3 年DFS 益处并没有统计学意义（HR 为 0.89；95% CI 为0.76-1.04；*P* = 0.15）。[343] 中位随访5 年后，观察到相似的结果。[344]III 期AVANT 试验评估了类似方案中辅助治疗情况下的贝伐珠单抗，试验结果也没有表明在II 或III 期CRC 的辅助治疗中具有与贝伐 珠单抗有关的益处，实际上，试验结果表明了添加贝伐珠单抗的有害影响趋势。[345,346] 此外，开放标签、随机化III 期QUASAR 2 试验结果表明，被添加至卡培他滨后，贝伐珠单抗在辅助结直肠治疗情况下没有益处。[347] 因此，贝伐珠单抗在II 期或III 期结肠癌的辅助治疗中没有作用。

NCCTG Intergroup III 期试验N0147 评估了在III 期结肠癌辅助治疗中将西妥昔单抗添加至FOLFOX 的效果。在具有野生型或突变型*KRAS* 的患者中，西妥昔单抗不具有额外的益处，并且与3/4 级不良事件(AE) 的增加有关。[348] 此外，所有接受西妥昔单抗治疗的患者亚组均出现3/4 级 AE 有所增加。开放标签、随机化III 期PETACC-8 试验也比较了FOLFOX 联合和和不联合西妥昔单抗的情况。[349] 对野生型*KRAS* 外显子2 亚群的分析发现，两组的DFS 相似（HR 为0.99；95% CI 为0.76-1.28），而 AE（即皮疹、腹泻、粘膜炎、输液相关反应）在西妥昔单抗组更为常见。然而，探究*KRAS*、*NRAS* 和*BRAF* 突变的PETACC-8 试验的最新分析发现，对于将西妥昔单抗添加至FOLFOX，患有*RAS* 野生型/*BRAF* 野生型肿瘤的患者 DFS 有所提高的趋势并不显著（HR 为0.76）。[350] 因此，西妥昔单抗目前在结肠癌的辅助治疗中也没有作用，但进一步的试验可能会确定有一部分患者可能在辅助治疗中受益于西妥昔单抗。

一项随机III 期试验(NSABP C-07) 比较了2407 例II 或III 期结肠癌患者使用 FLOX 和推注5-FU/LV 的疗效。虽然FLOX 显示4 年和7 年DFS 的发 生率明显较高，[275,351] 但在比较这两组时，OS 或结肠癌特异性死亡率并无 统计学显著的差异。此外，接受奥沙利铂的患者组在疾病复发后的存活期明 显较短（HR 为1.20；95% CI 为1.00-1.43；*P* = 0.0497）。[275] 与 5-FU/LV 相比，使用 FLOX 的 3 级神经毒性、腹泻和脱水发生率更高，[275] 并且，当进行交叉研究比较时，使用 FLOX 的 3/4 级腹泻发生率似乎大大高于FOLFOX。例如，在MOSAIC 试验中，接受FOLFOX 和输注型 5-FU/LV 的患者的3/4 级腹泻率分别为10.8% 和6.6%，[252] 而在NSABP C-07 试验中，接受 FLOX 和推注 5-FU/LV 时，分别有 38% 和 32% 的患者报告出现 3/4 级腹泻。[351] 由于这些原因，FLOX 不再被推荐作为结肠癌的辅助治疗。

围手术期的放化疗

新辅助或辅助放疗(RT) 与基于5-FU 的化疗同时进行，可考虑用于经精心筛选的患者（所患疾病的特征为T4 肿瘤，穿透至固定结构），或用于患有复发性疾病的患者。[352]RT 范围也应包括术前放射成像和/或手术夹所确定的肿瘤床。如果可用的话，术中RT (IORT) 应考虑用于这些患者，作为额外的增强方案。[353,354] 如果IORT 不可用，额外的10 至20 Gy 的外照射RT (EBRT) 和/或近距离放疗可考虑使用有限的量。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

放化疗也可用于局部不可切除性疾病患者或身体状况无法耐受手术的患者。在这种情况下，可以考虑含有或不含 IORT 的手术，或者可以采用其他的全身治疗。

如果要采用 RT，则适形射束放疗应该是常规选择；调强RT (IMRT)，使用计算机辅助的反向治疗计划对肿瘤部位进行集中辐射，并可能降低对正常组织的毒性，[355] 或立体定向体部放疗（SBRT；也称为立体定向消融放疗[SABR]）应考虑用于独特的临床情形，例如对以前治疗过的复发性疾病患者进行再辐射，或相关的解剖情形，其中IMRT 可促进给予建议的靶区剂 量，同时遵循可接受的正常组织剂量-体积限制。[356]

可切除性结肠癌的新辅助治疗

对于体积较大的淋巴结疾病或临床T4b，可考虑在术前使用FOLFOX 或CAPEOX 进行新辅助治疗。随机化III 期FOxTROT 试验正在评估这种方法是否可以改善DFS (NCT00647530)。于2012 年报道了该试验可行性阶段的结果。[357] 患有T3（≥5 mm 的肿瘤浸润，在固有肌层之外）或T4 肿瘤的患者被随机分配至接受3 个周期的术前治疗（5-FU/LV/奥沙利铂）、手术、9 个额外周期的相同治疗，或分配至接受手术，外加术后进行12 个周 期的相同治疗。与术后治疗相比，术前治疗显著降低了疾病分期(P = 0.04)，且毒性可接受。一份2019 年的摘要报告了1052 例FOxTROT 试验患者的更成熟的数据。[358]59% 接受新辅助治疗的患者出现组织学消退，包 括4% 的病理完全缓解。与术后治疗相比，新辅助治疗还显著降低了疾病组织学分期，和减少了不完全切除（5% vs. 10%；P = 0.001）。新辅助治疗也改善了2 年复发率或持续性疾病（2 年失败率），尽管这种差异没有统计 学意义（14% vs. 18%；HR 为0.77；P = 0.11）。这些结果支持了新辅助治疗作为结肠癌治疗方案的可行性。

转移性疾病的治疗

约50% 至60% 的CRC 确诊患者出现结直肠癌转移，[359-361]80% 至90% 的这些患者患不可切除的转移性肝病。[360,362-365] 转移性疾病最常于接受局部CRC 治疗后发生，具有异时性，肝脏是最常见的受累部位。[366] 然而，20% 至34% 的CRC 患者出现同时性肝转移。[365,367] 有证据表明，与异时出现的转移性结直肠肝脏疾病相比，同时性转移性结直肠肝脏疾病与更广泛的播散性疾病状态和更差的预后相关。在一项回顾性研究中，155 例患者进行肝切除术治疗结直肠肝转移，相比确诊为异时性肝转移的患者，同时性肝转移的患者有更多的肝脏受累部位(P = 0.008) 和更多的双叶转移(P = 0.016)。[368]

据估计，过半数死于CRC 的患者在尸检时出现了肝转移，大多数患者的死亡原因是转移性肝病。[369] 对CRC 死亡患者尸检报告的回顾显示，三分之一的患者只有肝脏是唯一的转移性疾病部位。[364] 此外，几项研究表明，没有接受手术的转移性肝病患者的5 年存活率较低。[360,370] 某些临床病理因素，例如出现肝外转移、存在>3 个肿瘤、无病间隔小于12 个月等，均与CRC 患者预后不良有关。[367,371-375]

其他小组，包括ESMO，已经制定了mCRC 治疗指南。[376] 下面讨论NCCN 建议。

结直肠转移的手术治疗

对手术切除结直肠肝转移的选定患者的研究表明，在这一人群中治愈是可能的，并且应该是大量此类患者的目标。[360,377] 报告显示，在接受肝转移瘤切除术的患者中，5 年DFS 发生率约为20%，[372,375] 最近的荟萃分析报告显示，患者5 年存活率中位数为38%。[378] 此外，回顾性分析和荟萃分析显示，孤立性肝转移患者进行切除术后5 年OS 率高达71%。[379-381] 因此，有关患者

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

的适宜性、或潜在的适宜性以及后续选择转移性结直肠手术的决定是 转移性结直肠肝病治疗的关键（在确定可切除性中进一步讨论）。[382]

结直肠转移性疾病有时发生在肺部。[359] 讨论的大多数转移性结直肠肝病的治疗建议也适用于结直肠肺转移的治疗。[203,383,384] 对一系列 378 例患者的观察发现，切除肺转移瘤后，3 年无复发存活率为 28%，3 年 OS 率为 78%。[203] 已在经精心筛选的病例中进行可切除的转移性疾病的肺和肝合并切除，[385-389] 对接受肝切除后再进行肺切除的患者的分析显示了良好的结果。[390]

支持切除mCRC 患者肝外转移的证据有限。近期对同时接受肝脏及肝外病变完全切除的患者的回顾性分析显示，5 年存活率低于无肝外病变的患者，而且几乎行肝外转移瘤切除的所有患者都出现了疾病复发。[391,392] 然而，最近对1629 例结直肠肝转移患者的国际分析显示，中位随访26 个月时，171 例(10.4%) 接受肝外和肝脏疾病同时切除的171 例患者(10.4%) 中有16% 的人仍然是无病状态，表明同时切除可能对精选的患者（即，总转移数较少的患者）有重大益处。[389] 最近的一项系统性综述得出了类似的结论，即精心挑选的患者可能会获益于这种方法。[393]

资料显示，手术方法治疗孤立于肝脏的复发性肝病是安全可行的。[394-399] 然而，在一项回顾性分析中，5 年存活率在随后每1次治愈目的性手术中都有所下降，并且手术时肝外疾病的出现与预后不良无关。[395] 在最近对43 例因复发性疾病而进行重复肝切除术的患者的回顾性分析中，5 年OS 和PFS 率分别为73% 和22%。[394] 最近对27 项研究（包括少于7200 例患者）的荟萃分析发现，无病间隔时间较长的患者、属于肿瘤单发、较小或单叶性的复发患者、以及无肝外病变的患者，在重复肝切除术中获益更多。[400] 专家组一致认为，可以考虑在精心挑选的患者中再次切除肝或肺转移。[384,398,401]

对于患可切除的原发性结肠肿瘤和可切除的同时性转移瘤的患者，可以通过分阶段或同时切除进行治疗，如下文可切除的同时性肝或肺转移所述。对于出现无法切除的转移和完整的原发病灶未发生急性阻塞的患者，很少建议行姑息性切除原发病灶，全身治疗是首选的初始疗法（在不可切除的同时性肝或肺转移中进一步讨论）。[402]

适用于转移瘤的局部治疗

可切除的转移性疾病患者的标准治疗是手术切除。影像介导消融历来用于非手术患者，[403-405] 但也适用于可采用边缘治疗的小转移，可以结合手术或单独使用，只要所有可见疾病均可得到治疗。[406] 对于不能切除或消融的患者，SBRT 是合理的选择，如下文所述。[363,407,408] 然而，许多患者并不是合适的手术对象，并且/或者他们的疾病不能通过清晰的边缘行消融切除[405] 或不能用SBRT 安全治疗。在患仅肝转移或肝脏为主的转移性疾病（无法切除或消融）的患者中，可以提供其他局部的、动脉导向的治疗方案。[409-411]

对90 项研究的荟萃分析表明，肝动脉灌注化疗(HAIC)、钇-90 微球放射性栓塞术和经导管动脉化疗栓塞术(TACE) 对不可切除的结直肠肝转移患者具有相似的疗效。[412] 下面将更详细地介绍局部治疗。非根治性局部治疗在结直肠癌转移治疗中的确切作用或时间仍有争议。

肝动脉灌注

在肝切除手术干预期间，放置肝动脉泵或植入式泵，随后通过肝动脉向肝转移进行化疗输注（即HAIC），这是一种选择（2B 类）。在行肝切除术患者的一项随机研究中，通过HAIC 给予氟尿苷和地塞米松以及 IV 5-

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

FU（包含或不含亚叶酸钙）在无肝病的2 年存活期方面优于单独使用相似的全身性化疗方案。[364,413]这项研究没有为长期存活提供支持，但是在随后的随访中，HAIC 组有更佳长期结果的趋势（不显著）。[364,414]其他几项临床试验显示，与全身性化疗相比，HAIC 在疾病缓解或肝脏疾病进展的时间方面有显著改善，尽管大多数临床试验未显示出HAIC 带来的生存益处。[364]一些研究的结果还表明，HAIC 可能有助于患者从肿瘤不可切除状态转化为可切除状态。[415,416]

关于患者术前化疗选择的一些不确定性也与HAIC 的应用有关。[377]使用HAIC 的限制包括潜在的胆道毒性[364]和需要特定的技术性专门知识。专家组一致认为，应该有选择地考虑HAIC，并且只考虑于在该程序的手术和医学肿瘤方面有丰富经验的机构进行。

动脉导向栓塞治疗

经肝动脉化疗栓塞术

TACE 包括肝动脉导管插入，以进行局部化疗，接着进行动脉阻塞术。[410]一项随机试验比较了伊立替康载药的药物洗脱珠(DEBIRI) 的动脉释放，并报告了DEBIRI 相比全身性FOLFIRI 的OS 获益（22 个月对比15 个月； $P = 0.031$）。[417]2013 年对5 项观察性研究和1 项随机试验进行荟萃分析，得出的结论是，尽管DEBIRI 似乎对不可切除的结直肠癌肝转移患者是安全和有效的，但还需要进行更多的试验。[418]一项新近的试验随机将30 例 结直肠癌肝转移患者分配至FOLFOX/贝伐珠单抗组，以及将30 例患者分 配至FOLFOX/贝伐珠单抗/DEBIRI 组。[419]DEBIRI 改善了缓解率的主要结 果测量指标（2 个月时为78% vs. 54%；$P = 0.02$）。

也对多柔比星洗脱微球也进行了研究；支持其有效性的最可靠数据来自于几项 肝细胞癌的II 期试验。[420-425]一项2013 年的系统综述得出结论，除了作为临床试验的一部分外，数据还不足以支持TACE 用于结直肠癌肝转移的治疗。[426]

放射性栓塞术

一项44 例患者的前瞻性、随机化、III 期临床试验表明，放射性栓塞术联合化疗可延长肝有限的mCRC 患者在初始治疗进展后疾病发生进展时间（2.1 个月对比4.5 个月；$P = 0.03$）。[427]发生肝脏疾病进展的时间对主要终点的影响更为明显（2.1 个月对比5.5 个月；$P = 0.003$）。在一项前瞻性、多中心、II 期研究中，用钇-90 玻璃放射性栓塞术治疗肝转移，对于标准 治疗难治性的结直肠癌原发病患者，PFS 中位数为2.9 个月。[428]在难治 性情况下，初期切除时CEA 水平≥90 和淋巴血管浸润是OS 的阴性预后因 素。[429]其他危险因素包括肿瘤体积、因疾病导致的肝脏更换、以及白蛋白 和胆红素水平、体能状态，还有存在玻璃[430]和树脂[431]微球的肝外病变。几 个大的病例系列报道了钇-90 放射性栓塞术用于治疗难治性不可切除型结直 肠肝转移患者，该技术似乎是安全的，具有一定的临床益处。[430,432,433]据报告，化疗难治性环境中放射栓塞后的中位生存期为9-15.1 个月。[428-433]基于肝外疾病、肿瘤体积大、分化差、CEA 和ALT 较高以及白蛋白水平较低等风险因素的积累，强化预治疗患者放射栓塞后1 年的生存率差异较大。[431]

已报告了来自III 期随机对照SIRFLOX 试验（钇-90 树脂微球联合 FOLFOX +/-贝伐珠单抗对比FOLFOX +/-贝伐珠单抗）的结果。[434]本试验 对钇-90 放射性栓塞术作为一线疗法用于530 例结直肠癌肝转移患者的安全 性和有效性进行了评估。虽然没有达到主要终点，即FOLFOX +/- 贝伐珠单 抗组的PFS 为10.2，对比FOLFOX/钇-90 组的为10.7 个月（HR 为 0.93； 95%

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

CI 为 0.77-1.12；*P* = 0.43），但已经证实研究组的肝脏 PFS 有 所延长（FOLFOX/钇-90 组为 20.5 个月，单用化疗组为 12.6 个月；HR 为 0.69；95% CI 为0.55-0.90；*P* = 0.002）。

FOXFIRE 和FOXFIRE 全球研究是以与SIRFLOX 试验相同的方式进行 的，目的是汇集所有数据并评估更大的群组的肿瘤学结果。[435] 这3 项前瞻 性试验的1103 例患者的汇总数据显示了与SIRFLOX 试验（放射性栓塞治疗组的肝PFS 延长）类似的结果，但OS 和PFS 无差异。值得关注的是， 与单纯化疗相比，放射性栓塞术加化疗在右侧原发性病灶患者亚组中发现中 位OS 获益（22.0 vs. 17.1 个月；HR，0.641；*P* = 0.008）。[436] 基于这些 数据，我们需要开展进一步的研究，以确定在疾病早期时行放射性栓塞术对 右侧原发性病灶患者的作用。

虽然很少有数据显示对患者存活的影响，而且支持其疗效的数据有限，但放射性栓塞术的毒性相对较低。[434,437-439] 专家组成员一致认为，动脉导向的经导管治疗，尤其是钇-90 微球选择性内部放射，是适用于患化疗耐药/难治性 疾病和患主要的肝转移的高选择性患者的一种选择。

肿瘤消融

切除术是可切除的转移性疾病局部治疗的标准方法。然而，肝或肺低转移患者也可以考虑肿瘤消融治疗，特别是在可能不适合切除的情况下。[440,441] 消融技术包括射频消融(RFA)、[405,442] 微波消融(MWA)、冷冻消融和电凝（不可逆电穿孔）。[443] 有大量证据表明，RFA 可用作合理的治疗方案，用于非手术治疗的合适患者，以及用于治疗肝切除术后的复发性疾病（具有小型肝转移，可通过清晰的边缘进行治疗）。[405,442,444-446]

少数较早期的回顾性研究比较了RFA 和切除术用于治疗肝或肺转移。[380,447-450] 这些研究大多表明，在局部复发和5 年OS 方面，RFA 相对来说 差于切除术。[447,451] 对于接受RFA 治疗的肝转移患者相比单纯采用切除术 的患者，观察到的结果差异是否来自于患者选择的偏差、缺乏基于边缘实现能力的治疗评估、RFA 的技术限制或这些因素的组合，目前仍不清楚。[449]

2012 年的一项II 期临床试验随机分配了119 例患者接受单独的全身治疗（FOLFOX 加不加贝伐珠单抗）或全身治疗加RFA 伴或不伴切除。[452] 最初未见OS 有差异，但3 年后RFA 组的PFS 有所改善（27.6% 对比 10.6%；HR 为0.63；95% CI 为0.42-0.95；*P* = 0.025）。在该II 期RCT 中，对相同人群进行长时间随访后的后续分析表明，联合治疗组的OS 得到了改善（HR 为0.58；95% CI 为0.38-0.88，*P* = 0.01），联合治疗组的 3 年、5 年和8 年的OS 分别为56.9%、43.1% 和35.9%，而单独化疗组则为55.2%、30.3% 和8.9%。[406] 该研究还显示，相比仅接受化疗治疗的患者，接受了RFA 外加化疗的患者具有长期存活益处。

除了RFA 以外，消融技术的数据也在增长。[441,453-460] 然而，在RFA 与MWA 的比较中，对于边缘大于10 mm (A0) 的消融转移瘤，结果相似，无 局部肿瘤进展，而且使用MWA 对血管周围肿瘤的控制也相对较好(*P* = 0.021)。[460] 类似地，2 项近期的研究和专家组提供的一份意见书表明，对于选定的患者（患小型肝转移，可通过足够的边缘进行消融切除），消融治疗可能具有可接受的肿瘤学结果。[404,405,448] 同样地，2018 年的一项系统性综述确认，MWA 具有类似于切除术的肿瘤学结果。[461] 最近的发表物表明，边缘的形成对*RAS* 突变转移尤为重要。[462-464]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

关于肺消融，两个法国癌症中心的大型前瞻性数据库入组了566 例连续患者伴1037 处肺转移（大多数为结直肠起源）接受了RFA 初始治疗， 136 例患者(24%) 接受了重复RFA。[465] 第1-4 年的PFS 率分别为40.2%、23.3%、16.4% 和13.1%。根据风险因素，CRC 肺消融RFA 后的5 年OS 范围为40.7%-67.5%。在最近几年内，MWA 的使用越来越多，近 期一份报告显示边缘至少为5 mm 的小肿瘤消融无任何局部进展。[466]

近期一项多中心、前瞻性II 期研究(SOLSTICE) 纳入了128 例患者伴224 处转移性肺肿瘤，通过肺冷冻消融进行靶向治疗。[467] 在这项试验中，研究者证实消融肿瘤在1 年和2 年时的局部缓解率分别为85.1% 和 77.2%。使用二次冷冻消融治疗复发性肿瘤后，1 年和2 年局部肿瘤控制率 分别达到91.1% 和84.4%。在本研究中，1 年和2 年生存率分别为97.6%和86.6%。3 级和4 级并发症发生率较低，分别为4.7% 和0.6%。

消融的紧急适应证是在控制寡转移性肺病的同时停止化疗。[466,468] 中位无化疗生存期（消融和重新开始化疗或无化疗死亡之间的时间间隔）为12.2 个月。无肺外转移患者的中位无化疗生存期长于没有的患者（20.9 vs. 9.2 个月）。[468]

切除或消融（单独或联合切除术）应保留用于转移性疾病（疾病完全可以进行局部治疗，具有充分的边缘）患者。除了在临床试验范围内之外，不建议使用手术、消融或两种方式的结合来实现不完全根除所有已知部位疾病的目的。

肝或肺定向外照射放疗

转移部位的EBRT 可考虑用于高度选择的病例，其中，这些患者有有限数量的转移（包括肝或肺转移），或者患者有症状或在临床试验中。它应该以高度适形的方式进行，不应该用来代替手术切除。可能的技术包括三维适形RT (CRT)、SBRT [363,407,408,469] 和 IMRT，后者使用计算机辅助的反治疗计划对肿瘤部位进行集中辐射，并可能降低对健康组织的毒性。[355,470-473]

虽然已证明结直肠癌表现出一种相对放射抗拒的组织学，但[474,475] 多项研究已证实使用SBRT 治疗肝[470,476] 和肺[477,478] 转移可有效对其进行局部控制，且毒性极小。此外，正在获取关于使用SBRT 治疗多发性转移病灶获益的 数据。最近在多种癌症类型（包括少量CRC 来源）和多达5 个不同器官转 移病灶中进行的一项随机II 期试验表明，在标准治疗的基础上加用SBRT 可改善OS。[479] 在不适合完全切除或消融的肝脏或肺局限性疾病患者中，在具有专业知识的中心可将SBRT 视为局部治疗。在特定病例中或者作为临 床试验的一部分，可以考虑使用SBRT 治疗肝外疾病。

腹膜癌扩散

大约17% 的mCRC 患者有腹膜癌扩散，2% 的患者仅有腹膜是唯一的转移部位。与未累及腹膜的患者相比，腹膜转移患者的PFS 和OS 一般较短。[117,480] 大多数腹腔/腹膜转移的治疗目标是姑息性而非治愈性的，主要包括全身治疗（参见进展期或转移性疾病的全身治疗），必要时联合姑息性手术或支架植入术，用于治疗梗阻或即将发生的梗阻。[481-483] 然而，如果可以实现R0 切除，则可以考虑在有经验的中心进行孤立性腹膜疾病的手术切除。专家组警告说，在植入了结肠或直肠支架的患者中使用贝伐珠单抗可能增加肠穿孔的风险。[484,485]

肿瘤细胞减灭和腹腔内热灌注化疗

几个手术系列和回顾性分析探讨了细胞减灭手术（即腹膜剥离手术）联合围手术期腹腔内热灌注化疗(HIPEC) 用于治疗无腹腔外转移的腹膜癌扩散的

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

作用。[486-495]在该方法的RCT 中，Verwaal 等人随机选取105 例患者进行标准治疗（5-FU/LV 联合或不联合姑息性手术）或进行侵入性的细胞减灭手 术和丝裂霉素C 的HIPEC；47 例患者中的33 例术后给予5-FU/LV。[496]标 准治疗组的OS 为12.6 个月，HIPEC 组的为22.3 个月(P = 0.032)。然而，治疗相关的发病率很高，HIPEC 组的死亡率为8%，主要与肠漏有关。此外，从随访结果来看，这种治疗似乎并不能改善患者的长期存活情 况。[497]重要的是，该试验没有使用奥沙利铂、伊立替康或分子靶向制剂。 一些专家认为，如果使用了这些药物，观察到的OS 差异可能会小得多（即，对照组会有更好的结果）。[498]

对Verwaal 试验的其他批评意见已经发表。[498]重要的一点是，该试验包括阑尾起源的腹膜癌扩散患者，该组患者采用细胞减灭手术/HIPEC 方法获益更大。[487,491,499,500]一项回顾性多中心定群研究报道，对于结直肠来源和阑尾来源的腹膜癌扩散患者，分别用HIPEC 或用细胞减灭手术和术后早期腹腔内化疗进行治疗，其OS 时间的中位数分别为30 和77 个月。[491]对于腹膜假黏液瘤（由黏液性阑尾癌引起的）患者，在相关文章意见发表时还没有达到患者的OS 时间中位数。据最近的回顾性国际注册研究报道，腹膜假黏液瘤（由黏液性阑尾癌引起，使用细胞减灭手术和HIPEC 治疗）患者的10 年和15 年存活率分别为63% 和59%。[501]该研究显示，HIPEC 与OS 的 改善无关，而细胞减少的完全性与之相关。因此，对于腹膜假黏液瘤患者， 最佳治疗方法仍不明确。[502]

最近，ASCO 2018 年的摘要报告了随机化、III 期多中心PRODIGE 7 试验的结果，该试验包含265 例结直肠腹膜癌扩散患者。[503]在本试验中，患者在细胞减灭手术前和/或后接受全身性化疗的标准治疗，并被随机分配至接受标准治疗加奥沙利铂的HIPEC，或接受单独的标准治疗。该研究表明，OS 无显著差异，HIPEC 组的中位OS 为41.7 个月，相比非HIPEC 组的 为41.2 个月（HR 为1.00；95% CI 为0.73-1.37），而且RFS 也无显著 差异，HIPEC 组的中位RFS 为13.1 个月，相比无HIPEC 组的为11.1 个 月（HR 为0.90；95% CI 为0.69-1.90）。虽然30 天的发病率没有显著差 异，但HIPEC 组的60 天3-5 级发病率显著较高（24.1% 对比13.6%， P = 0.030）。

HIPEC 方法的各个组成部分尚未得到充分研究。事实上，对大鼠的研究表明，该治疗的热疗部分是不相关的。[504]回顾性定群研究的结果也表明，高热可能不会影响该程序方法的结果。[488]此外，一项随机试验将全身性5-FU/奥沙利铂疗法与细胞减灭手术和无热腹膜内5-FU 疗法进行比较。[505]虽然分析由于获益低而提前终止，但分析表明，对于可切除的结直肠腹膜转移患者，细胞减灭手术加IPEC 方法可能优于全身治疗方法（2 年OS，54% vs. 38%；P = 0.04）。

此外，重大的发病率和死亡率与此手术有关。据2006 年2 项随机对照试验和12 项其他研究的荟萃分析报告，发病率范围为23%-44%，死亡率范围为0%-12%。[495]此外，术后复发是很常见的。[506]尽管据报道，这些风险随着时间的推移有所降低（即，最近的研究报告显示，卓越中心的死亡率为1%-5%[492,498]），但该方法的好处尚未明确显示出来，HIPEC 仍然非常有争议。[507-510]

也存在有限的数据表明在腹膜转移灶切除术前后使用围手术期全身治疗。荷兰癌症登记研究的一项观察性定群研究使用了 393 例孤立同步 CRC 腹膜转移患者的数据，以研究辅助化疗的潜在获益。[511]该研究发现，在完成肿瘤细胞减灭术和HIPEC 后，与主动监测相比，辅助全身化疗与中位OS 改善

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

相关（39.2 个月对比24.8 个月；校正HR，0.66；95% CI，0.49-0.88；P = 0.006）。CAIRO6 研究是一项纳入了80 例孤立可切除腹膜CRC 转移患者随机接受HIPEC 细胞减灭术，加或减围手术期全身治疗的正在进行的随机、平行组荷兰试验。[512] 根据本试验的先导性部分，围手术期全身治疗组和对照组完成细胞减灭术/HIPEC (89%对比86%) 和术后严重并发症(22%对比33%) 的患者比例相当。新辅助治疗后，在35% 的患者中观察到≥3级全身治疗相关毒性，且ORR 为28%（放射学缓解）和37%（病理学缓解）。

专家组目前认为，完全肿瘤细胞减灭术和/或腹腔化疗可考虑在有经验的中心进行，适用于患有有限的腹膜转移的选定患者（他们无法进行R0 切除）。然而，与HIPEC 相关的发病率和死亡率非常显著，以及关于临床疗效的数据相互矛盾，使这种方法非常有争议。

确定可切除性

专家组的一致意见是，确诊为患可能可切除的mCRC 的患者应该由多学科团队进行前期评估，包括外科会诊（即，在涉及肝转移的病例中，由经验丰富的肝脏外科医生进行会诊），以评估可切除性状况。确定患者是否适合切除转移性疾病的标准是，是否有可能实现对所有明显疾病的完全切除（手术切缘阴性）和维持充分的肝脏储备功能。[513-516] 当根据横断面成像体积法确认剩余肝体积不够大时，可在术前对所累及的肝脏进行门静脉栓塞术，以扩大将来剩余的肝脏。[517] 值得注意的是，肿瘤切除的禁忌证很少是单纯的大小问题。可切除性与侧重于缓解措施的终点有着根本的不同。反而，可切除性终点关注的是手术治愈疾病的可能性。[518] 除非完全切除所有已知的肿瘤是现实可行的（R0 切除），否则不应进行切除，因为不完全切除或减瘤切除（R1/R2 切除）尚未被证明是有益的。[361,513]

PET/CT 在确定mCRC 患者的可切除性中的作用在下面的同时性转移性疾病的检查和治疗中进行了讨论。

可切除性转化

确诊患有转移性结直肠疾病的大多数患者有不可切除的疾病。然而，对于患肝脏有限性不可切除型疾病的那些患者，由于累及关键的结构，所以除非疾病消退已完成，否则不能进行切除，目前越来越多地考虑在高度选择的病例中进行术前全身治疗，试图缩小结直肠癌转移，并将其转化为可切除的状态。肝或肺内出现大量转移灶部位的患者不太可能仅仅根据对治疗的良好反应而进行R0 切除，因为仅通过全身治疗完全根除转移性肿瘤沉积的可能性较低。这些患者应被视为患有不可切除的疾病，不适合进行转化治疗。然而，在一些高度选择的病例中，对转化治疗有显著反应的患者可以从不可切除状态转化为可切除状态。[451]

任何积极的转移性全身性方案均可用于尝试将患者的不可切除状态转化为可切除状态，因为目标不是专门根除微转移性疾病，而是获得可见转移的最佳消退大小。需切记的重要一点是，伊立替康和奥沙利铂型化疗方案可能分别引起肝脏脂肪性肝炎和窦性肝损伤。[519-523] 有研究报道，化疗相关的肝损伤（包括严重的肝窦性扩张和脂肪性肝炎）与结肠直肠癌肝转移的肝切除术后的发病率和并发症相关。[519,520,523,524] 因此，为了限制出现肝毒性，建议在患者变可切除状态后尽快进行手术。下面将讨论针对各种不同的转化治疗方案的一些试验。

Pozzo 等人的研究报道，伊立替康联合5-FU/LV 的化疗使很大一部分(32.5%) 初期不可切除的肝转移患者可以进行肝切除。[515] 疾病进展时间中位数为14.3 个月，中位随访19 个月时，所有这些患者均存活。在由NCCTG

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

开展的II 期研究中，[362]42 例不可切除的肝转移患者接受了FOLFOX 治 疗。25 例(60%) 患者肿瘤缩小，17 例（40%；68% 的缓解者）例患者能 够进行切除（在中位数为6 个月的化疗期后）。在另一项研究中，1104 例最初不可切除的结直肠肝转移患者接受了化疗，其中大多数病例使用了奥沙利铂，被归类为 良好缓解者" 的138 例(12.5%) 患者接受了二期肝切除。[371] 这138 例患者的5 年DFS 率为22%。此外，对入组Intergroup N9741 随机化III 期试验（评估主要含有奥沙利铂的化疗方案的疗效）的795 例既往未经治疗的mCRC 患者进行回顾性分析，结果显示，24 例患者（3.3%；24 例患者中有2 例出现肺转移）在治疗后能够进行根治性切除。[525] 该组的中位OS 时间为42.4 个月。

此外，在针对不可切除疾病患者的两项随机化临床试验中，将一线疗法FOLFOXIRI（输注型5-FU、亚叶酸钙、奥沙利铂、伊立替康）与FOLFIRI（输注型5-FU、亚叶酸钙、伊立替康）进行了比较。[526,527] 在这两项研究中，FOLFOXIRI 导致了R0 二期切除率的增加: 在Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) 试验中，6% vs. 15%，$P = 0.033$ [526]；以及在HORG 试验中，4% vs. 10%，$P = 0.08$。[527] 在GONO 试验的随访研究中，接受 FOLFOXIRI 的组的5 年存活率更高（15% vs. 8%），中位OS 为23.4 个 月对比16.7 个月($P = 0.026$)。[528]

近期随机化临床试验的有利结果已有报道，这些试验评估了FOLFIRI、FOLFOX 或FOLFOXIRI 联合抗表皮生长因子受体(EGFR) 抑制剂用于将不可切除的疾病转化为可切除的疾病。例如，在CELIM II 期试验中，患者 被随机分配至接受西妥昔单抗，外加FOLFOX6 或FOLFIRI。[529] 回顾性分 析发现，在具有野生型*KRAS* 外显子2 的患者中，在添加了西妥昔单抗的化疗后，两个治疗组的合并可切除性从32% 提高到60% ($P <$ 0.0001)。该试验的最终分析显示，整个群组的OS 中位数为35.7 个月（95% CI 为 27.2-44.2 个月），两组间无差异。[530] 另一项近期的RCT 在不可切除的结 直肠癌肝转移患者中将化疗（mFOLFOX6 或FOLFIRI）加西妥昔单抗与单 独化疗进行了比较。[531] 主要终点是可切除性转化的比率（根据多学科团队 的评估）。经评估，西妥昔单抗组中20/70 例(29%) 和对照组中9/68 例 (13%) 有资格进行治愈性肝切除。西妥昔单抗组的R0 切除率为25.7%，对 照组为7.4% ($P < 0.01$)。此外，与两组中未切除的患者相比，手术改善了 中位存活时间，接受西妥昔单抗的患者的存活时间更长（西妥昔单抗组为 46.4 vs. 25.7 个月；$P = 0.007$，对照组为36.0 vs. 19.6 个月；$P = 0.016$）。

在随机化II 期VOLFI 试验中，比较了mFOLFOXIRI 联合帕尼单抗与单独 使用FOLFOXIRI 治疗*RAS* 野生型（主要是不可切除的mCRC）患者的疗 效和安全性。[532] 在有不可切除的、可能可转化的转移瘤的群组中，75% 的 患者通过FOLFOXIRI + 帕尼单抗治疗最终转化为可切除的肿瘤，相比单独使用FOLFOXIRI 治疗的转化比例为36.4%。与FOLFOXIRI 单独治疗相比，联合治疗的 ORR 也改善，而两种治疗的PFS 相似，OS 在联合治疗中 更优。四项RCT 的近期荟萃分析得出如下结论，即，把西妥昔单抗或帕尼 单抗添加至化疗，用于治疗野生型*KRAS* 外显子2 肿瘤患者，可显著改善 缓解率、R0 切除率（从11% 至18%；RR 为1.59；$P = 0.04$）和PFS， 但OS 没有改善。[533] 该项随机、III 期TRIPLETE 研究将比较mFOLFOXIRI+ 帕尼单抗与mFOLFOX6 + 帕尼单抗作为无法切除的*RAS* 和*BRAF* 野生 型mCRC 患者的初始治疗。[534]

贝伐珠单抗在不可切除疾病患者中的作用也得到了研究，这些患者的疾病被认为随着肿瘤尺寸的减小有可能转化为可切除。数据似乎表明，贝伐珠单抗

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

可稍微提高对伊立替康治疗方案的反应率。[535,536] 因此，当选择以伊立替康为基础的治疗方案，试图将不可切除的疾病转化为可切除时，使用贝伐珠单抗似乎是适当的考虑。在转换为可切除的情况下，贝伐珠单抗与基于奥沙利铂治疗联合使用的数据是混合的。一方面，一项1400 例患者的随机化、双盲、安慰剂对照试验（使用CAPEOX 或FOLFOX，加上或不加贝伐珠单 抗）显示，对于添加了贝伐珠单抗的情况，在缓解率或肿瘤消退方面都完全 没有任何益处，这是由研究者和独立的放射学审查委员会共同衡量的结果。[537] 另一方面，241 例最初无法切除的*RAS*突变CRC 肝转移患者的随机BECOME 试验显示，mFOLFOX6 加用贝伐珠单抗与mFOLFOX6 单药相 比，肝转移的可切除性以及缓解率和生存期改善。[538] 贝伐珠单抗联合治疗 组的R0 切除率为22.3%，而mFOLFOX6 单药治疗组为5.8% ($P < 0.01$)。由于无法提前知道是否可切除，在这种情况下使用贝伐珠单抗联合以奥沙利铂为基础的治疗是可以接受的。

当计划对患有最初不可切除的疾病的患者进行全身治疗时，专家组建议，在开始治疗后2 个月计划进行手术再评估，并建议继续接受全身治疗的患者此后每2 个月进行手术再评估。[523,539-541] 报道的与化疗相关的风险包括可能出现肝窦性扩张、脂肪变性或脂肪性肝炎。[519,524,542] 因此，为了限制出现肝毒性，建议在患者变可切除状态后尽快进行手术。

新辅助和辅助治疗用于治疗可切除的转移性疾病

专家组建议，针对转移性疾病的积极的全身治疗方案，实施时间长达大概6 个月（围手术期治疗的总时间），应考虑用于进行肝或肺切除的大多数患者，以增加将根除残留的微小疾病的可能性（2B 类，适用于生物制剂用于围手术期肿瘤转移的情况中）。虽然可以在切除术前、术中或术后进行全身治疗，但围手术期全身治疗的总时间不应超过6 个月。2012 年的一项荟萃分析确定了三项随机化临床试验，这些试验将单手术与手术加全身治疗进行比较，受试对象是642 例可评估的结直肠癌肝转移患者。[543] 汇总分析显示，化疗对PFS（合并的HR 为0.75；CI 为0.62-0.91；$P = 0.003$）和 DFS（合并的HR 为0.71；CI 为0.58-0.88；$P = 0.001$）有益处，但对OS 无益处（合并的HR 为0.74；CI 为0.53-1.05；$P = 0.088$）。2015 年发表的另一项荟萃分析综合了来自10 项研究的1896 例患者的数据，也发现，对于可切除的结直肠癌肝转移患者，围手术期化疗改善了DFS（HR 为0.81；95% CI 为0.72-0.91；$P = 0.0007$），但没有改善OS（HR 为0.88；95% CI 为0.77-1.01；$P = 0.07$）。[544] 其他近期的荟萃分析也观察到，在可切除的mCRC 中，添加辅助化疗没有统计学显著的OS 益处。[545-547]

III 期TRIBE 和TRIBE2 研究的汇总分析比较了FOLFOXIRI 联合贝伐珠单 抗与化疗二联（FOLFOX 或FOLFIRI）联合贝伐珠单抗治疗寡转移性 mCRC 的情况。[548] 与这些研究的主要结局一致，在寡转移性疾病患者人群 中，使用化疗三联治疗与二联治疗相比的获益仍存在，PFS、OS 和ORR 结局指标的相互作用*P*评分超出了显著性值。因此，这项研究的作者得出 结论，FOLFOXIRI 为寡转移性CRC 提供了益处，包括当作为前期治疗联 合局部治疗时，如切除术。此外，对比较前期FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗 与二联化疗联合贝伐珠单抗的5 项试验的个体患者数据进行分析，报告FOLFOXIRI 组的R0 切除率更高。[549] 基于可用的有限数据，以及其自己的机构实践模式，NCCN 专家组已将FOLFOXIRI 纳入了可切除mCRC 新辅助治疗的选择。该建议的2B 类评级反映了支持该治疗选择的数据相对稀少。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

虽然在这种情况下缺乏数据，但专家组认为帕博利珠单抗或纳武利尤单抗作为单药治疗或与伊匹木单抗联合治疗可作为可切除dMMR/MSI-H mCRC新辅助治疗的选择。虽然无临床试验数据支持这种方法，但一些病例研究报告，当帕博利珠单抗和纳武利尤单抗用作dMMR 进展期或mCRC 的新辅助治疗时出现了显著缓解。[550-552] 专家组指出，应特别谨慎监测进展体征其可能导致既往可切除肿瘤不可切除。尽管这是任何在可切除的mCRC 背景中用作新辅助疗法的方案都需关注的问题，但与传统化疗方案相比，免疫治疗的风险可能更高。

围手术期方案的选择取决于几个因素，包括患者的化疗史、疾病是同步性还是异时性的、以及与治疗方案相关的缓解率和安全性/毒性问题（如指南中所概述）。在围手术期转移情况中，不推荐使用生物制剂，例外情况是用于不可切除的患者（可能转化为可切除状态）的初始治疗。

全身治疗和切除术的最佳顺序仍不清楚。可切除性疾病的患者可先行切除术，然后进行术后辅助化疗。或者，可以采用围手术期（新辅助加术后）全身治疗。[553,554]

术前治疗的潜在优势包括：对微转移性疾病的早期治疗、测定对治疗的反应性（这具有预后作用，并有助于规划术后治疗）、以及避免对具有早期疾病进展的那些患者进行局部治疗。潜在的缺点包括由于可能发生疾病进展或实现完全缓解而错过切除的 机会之窗 ，因此使得难以确定切除的区域。[364,555,556] 事实上，接受术前治疗的 CRC 患者的近期研究结果表明，在 对这些部位进行病理检查时，大多数原来的转移部位仍然存在活癌，尽管经 CT 扫描评估为取得了完全缓解。[556-558] 因此，在术前全身治疗的过程中，必须进行频繁的评估，并在肿瘤医师、放射科医师、外科医师和患者之间保持密切的沟通，以便制定可优化术前方案暴露和促进时机适当的手术干预的治疗策略。[519]

其他报道的与术前治疗方法相关的风险包括，当分别使用基于伊立替康和奥沙利铂的化疗方案时，可能发生肝脏脂肪性肝炎和窦性肝损伤。[519-523] 为了减少出现肝毒性，新辅助治疗期通常限制至2 - 3 个月，患者应由多学科团队仔细监测。

进展期或转移性疾病的全身治疗

目前对播散性转移性结肠癌的治疗涉及各种不同的活性药物，联合使用或作为单药使用。治疗的选择是基于对以下内容的考虑：治疗目标、既往治疗的类型和时间、肿瘤的突变情况以及组成药物的不同毒性情况。尽管指南中列出的具体方案是根据方案是否适合于初始治疗、第1次疾病进展后的治疗或第二次疾病进展后的治疗而指定，重要的是，要阐明这些建议代表连续的治疗，并阐明这些治疗线是模糊而非离散的。[559] 例如，如果奥沙利铂作为初始治疗方案的一部分使用，但在12 周或更早后因神经毒性逐渐升高而停止使用，则剩余治疗方案的继续使用将仍被视为初始治疗。

在治疗开始时要考虑的原则包括：1) 预先制定策略，针对因患者表现出肿瘤反应或疾病显示出稳定或发生进展的特征而改变疗法；2) 调整治疗的计划，适用于出现一定的毒性的患者。例如，在疾病首次进展后，有关治疗选择的决定应部分基于先前接受的治疗（即，将患者接触于一系列细胞毒性药物）。此外，评估这些方案对患者的疗效和安全性时，不仅要考虑组成药物，还要考虑这些药物的剂量、给药计划和给药方法、手术治愈的可能性和患者的体能状态。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

治疗的顺序和时间

很少有研究探究进展期转移性疾病的治疗排序。在使用靶向药物之前，有几项 研究将患者随机分配至接受不同的计划安排。[560-563] 这些试验的数据表明，如果给予一线强化治疗，或者如果先进行较低强度的治疗，然后再进行较高强度的联合治疗，那么在临床结果上几乎没有差别。

一项随机研究评估了FOLFIRI 和FOLFOX 方案作为初始治疗的疗效，并确定了首次疾病进展后使用序贯疗法与替代方案的效果，研究结果显示，这两种顺序关于PFS 或中位OS 均没有显著的优势。[563] 对七项最近的进展期CRC III 期临床试验数据进行综合分析，该分析为中位存活期的增加与在连续治疗的某个点时给予所有三种细胞毒性药物（即，5-FU/LV、奥沙利铂、伊立替康）之间的相关性提供了支持。[564] 此外，未发现OS 与这些药物的接受顺序有关。

对九项试验（在mCRC 治疗的情况下，评估与强化型一线治疗有关的益处和风险）的6286 例患者进行研究，结果显示，与对照组相比，体能状态为2 或1 或更少的患者具有相似的治疗效果。然而，对于体能状态为2 的患者，某些胃肠道毒性(GI) 的风险显著增加。[565]

总的说来，专家组并不认为一种方案比另一种方案更适合作为转移性疾病的初始治疗方案。专家组也没有表明首选生物制剂作为初始治疗的一部分（即，贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗，无）。

治疗复治/再治疗

由于在较后的治疗线中有效的选择很少，大家非常关注再次治疗的可能性，使用早期治疗中所用的全身治疗。大多数关于这种方法的研究都是回顾性的，详细描述了机构使用化疗[566-568] 或靶向治疗（如EGFR 抑制剂）[566,569-573] 再次治疗的情况，研究的结论是，基于反应和/或毒性数据，再治疗方法 是可行的。然而，这些研究主要是小规模的，与其他原因相比，没有区分因疾病进展而停止治疗的患者，限制了这些数据的质量。随机化FIRE-4 试验 (NCT02934529) 目前正在招募中，将设法解决这个问题。

因此，在获得更有力的数据之前，专家组一致认为，对于因非疾病进展原因而停止治疗的患者（例如，用作辅助治疗、累积毒性、治疗中断、患者偏好），可以选择用这种治疗进行再治疗。然而，基于目前缺乏证据，不建议在该治疗方案发生疾病进展后采用该治疗进行复治。

维持治疗

对不可切除的mCRC 进行一线治疗后，使用维持治疗方法的关注度正在增长。一般来说，这种方法涉及强化型一线治疗，然后是较低强度的治疗，直到对初始治疗反应良好的患者发生疾病进展。

CAIRO3 研究是一项开放标签、III 期、多中心的RCT，在558 例mCRC 患者中评估卡培他滨/贝伐珠单抗维持治疗与病情观察，这些患者在接受CAPEOX/贝伐珠单抗一线治疗后病情稳定或好转。[574] 发生首次疾病进展后，两组再次接受CAPEOX/贝伐珠单抗，直到发生第二次疾病进展 (PFS2)。中位随访48 个月后，PFS2 的主要终点在维持组中明显更好（8.5 个月对比11.7 个月；HR 为0.67；95% CI 为0.56-0.81；P < 0.0001），总体上54% 的患者第二次接受CAPEOX/贝伐珠单抗。虽 然维持组23% 的患者在维持治疗期间出现手足综合征，但生活质量没有受到维持治疗的影响。在维护组，OS 改善的趋势不明显（18.1 个月对比21.6 个月；经调整的HR 为0.83；95% CI 为0.68-1.01；P = 0.06）。CAIRO3 的分子亚组分析表明，卡培他滨/贝伐珠单抗维持策略对所有突

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

变亚组（*RAS/BRAF*野生型、*RAS*突变和*BRAF*V600E）均有效，尽管对于*RAS/BRAF*野生型或*BRAF*V600E 突变阳性肿瘤的患者，维持治疗的益处最明显。[575]

AIO 0207 试验是一项开放标签、非劣效性、随机化III 期试验，将472 例患者（在接受诱导FOLFOX/贝伐珠单抗或CAPEOX/贝伐珠单抗时没有发 生疾病进展）随机分配至无维持治疗组，或分配至使用氟尿嘧啶/贝伐珠单抗或单独使用贝伐珠单抗的维持治疗组。[576]计划的方案包括在首次疾病进展后重新引入初级治疗。主要终点是策略失败的时间，定义为从随机化到第二次疾病进展、死亡和开始新药物治疗的时间。中期随访17 个月后，策略失败时间的中位数分别为：无治疗组6.4 个月（95% CI 为4.8-7.6），氟尿嘧啶/贝伐珠单抗组6.9 个月（95% CI 为6.1-8.5），单用贝伐珠单抗组6.1 个月（95% CI 为5.3-7.4）。与氟尿嘧啶/贝伐珠单抗相比，单独使用贝伐珠单 抗具有非劣效性，而缺少维持治疗则不具非劣效性。然而，只有大约三分之 一的试验参与者接受了再诱导治疗，因此限制了对结果的解读。OS 是该试 验的次要终点之一，两组之间无相关差异。

PRODIGE 9 是一项随机化III 期试验，在诱导化疗（12 个周期的FOLFIRI +贝伐珠单抗）后无化疗间隔期间，研究贝伐珠单抗维持治疗相比不治疗的效果。两个组中，肿瘤控制持续时间的中位数均为15 个月。对于贝伐珠单抗维持组和无治疗组，PFS 分别为9.2 个月和8.9 个月，OS 分别为21.7 个月和22.0 个月。因此，该研究的结论是贝伐珠单抗维持治疗并不能改善患者结局。[577]

随机化III 期非劣效性SAKK 41/06 试验解决了在化疗加贝伐珠单抗一线治疗之后继续贝伐珠单抗单药维持治疗的问题。[578]疾病进展时间的主要终点没有达到（对于继续贝伐珠单抗治疗，为4.1 个月，对比不继续治疗则为2.9 个月；HR 为0.74；95% CI 为0.58-0.96），而且OS 无差异（25.4 个月对比23.8 个月；HR 为0.83；95% CI 为0.63-1.1；$P = 0.2$）。因此，停止治疗与贝伐珠单抗维持治疗的非劣效性没有得到证明。

GERCOR DREAM 试验(OPTIMOX3) 是一项国际性、开放标签的III 期研究，将使用贝伐珠单抗治疗无疾病进展的mCRC 患者随机分配至接受贝伐珠单抗或贝伐珠单抗加厄洛替尼的维持治疗。[579]意向性治疗(ITT) 分析显示，使用联合治疗时，有PFS 优势（5.4 个月对比4.9 个月；分层的HR 为0.81；95% CI 为0.66-1.01；$P = 0.06$）和OS 优势（24.9 个月对比 22.1 个月；分层的HR 为0.79；95% CI 为0.63-0.99；$P = 0.04$）。然 而，一项规模较小的随机化试验显示，在*KRAS*野生型肿瘤患者中，贝伐 珠单抗和贝伐珠单抗/厄洛替尼维持治疗之间在PFS 或OS 方面没有差异。[580]荟萃分析确定了三项随机试验（682 例患者），并得出结论，贝伐珠单抗/厄洛替尼维持治疗可显著增加OS 和PFS，且毒性可控。[581]

另一项III 期试验研究了FOLFOX 或CAPEOX 初始治疗后卡培他滨在维持 阶段的作用。[582]在卡培他滨维持组中，主要终点PFS 为6.4 个月，在直至发生疾病进展的观察组中为3.4 个月（HR 为0.54；95% CI 为0.42-0.70；$P < 0.001$）。中位OS 也存在无统计学意义的差异（HR 为0.85；95% CI 为0.64-1.11；$P= 0.2247$）。与卡培他滨维持治疗相关的毒性是可接受的。

对纳入5540 例mCRC 患者的12 项随机临床试验进行的一项系统综述和网络荟萃分析得出结论，氟尿嘧啶伴或不伴贝伐珠单抗的维持策略可显著改善PFS，但未能改善OS。[583]鉴于在一些研究中观察到PFS 获益，但可能缺

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

乏OS 获益，维持治疗可能作为与患者共同决策的一部分进行讨论，且观察结果可能作为可接受的替代方案。

生物仿制药

生物相似物是一种生物产品，与现有的生物疗法高度相似，但没有临床意义上的差异。[584-590] 目前美国市场上有几种生物仿制药，包括结肠癌NCCN Guidelines 中推荐的两种生物制剂的生物仿制药：贝伐珠单抗和曲妥珠单抗。NCCN 专家组已经同意，FDA 批准的生物仿制药可以代替贝伐珠单抗或曲妥珠单抗，只要这些疗法在结肠癌NCCN Guidelines 中获得推荐。

全身治疗的生物标志物

随着靶向治疗对进展期或mCRC 疾病治疗的作用日益突出，NCCN 专家组已 经扩大了其关于生物标志物检测的建议。目前，对于mCRC 患者，建议测 定*KRAS/NRAS*和*BRAF*突变的肿瘤基因状态以及HER2 扩增和MSI/MMR 状态（如果既往未完成）。虽然没有建议使用特定的方法，但可 以对单个基因进行测试，或作为NGS 组的一部分进行。NGS 组的优势是 能够发现罕见的和可操作的基因改变，如神经营养酪氨酸受体激酶(*NTRK*) 融合。关于其中每一种生物标志物的具体信息请见以下章节。

KRAS 和 NRAS 突变

RAS/RAF/MEK/ERK 的MAPK 通路位于EGFR 的下游；该通路组成的突 变目前被确定为强阴性预测标志物，基本上排除了这些治疗的疗效。大量文献表明，*KRAS*或*NRAS*基因外显子2、3 或4 突变的肿瘤对西妥昔单抗 或帕尼单抗治疗基本不敏感。[591-601] 因此，专家组强烈建议，应对所有 mCRC 患者的肿瘤组织（原发肿瘤或转移）进行*RAS*(*KRAS/NRAS)* 基因分型。具有已知*KRAS*或*NRAS*突变的患者不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，单独使用或与其他抗癌药物联合使用均不可，因为它们几乎没有获益的可能性，而且暴露于毒性和费用也不合理。ASCO 发布了一份关于mCRC 患者的扩展*RAS*测试的临时临床意见更新，与NCCN 专家组的建 议一致。[602]ASCP、CAP、AMP 和ASCO 制定的CRC 分子生物标志物指 南还建议*RAS*检测应与NCCN 建议一致。[28]

在这一点上，*RAS* 检测的建议并不意味着优先选择一线治疗方案。相反，这种早期确立的 *RAS* 状态适合于计划连续治疗，以便以非时效性方式获取信息，患者和医疗保健提供者可以讨论*RAS*突变的影响（如果存在的话），而其他治疗方案仍然可用。请注意，由于抗EGFR 药物在I、II 或III 期疾病的治疗中没有作用，因此不建议在这些早期阶段对CRC 进行*RAS*基因分型。

KRAS 突变是 CRC 形成的早期事件，因此原发肿瘤的突变状态与转移之间存在非常紧密的相关性。[603-605] 因此，可以用原发肿瘤或转移瘤的存档标本进行 *RAS* 基因分型。除非无法获得来自原发肿瘤或转移瘤的存档标本，否则不应仅为了进行*RAS*基因分型而获取新鲜活检。

专家组建议，*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*基因检测只能在经1988 年临床实验室改进修正案(CLIA-88) 认证的实验室中进行，这些实验室有资格进行高度复杂的分子病理学检测。[606] 不建议使用特定的检测方法。[607] 这三个基因可以单独检测，或者可以作为NGS 组的一部分进行检测。

就 *KRAS* 突变的预后价值，结果有好有坏。在 Alliance N0147 试验中，相比没有这种突变的患者，具有 *KRAS* 外显子 2 突变的患者的 DFS 更短。[608] 然而，此时，由于预后原因，不建议进行该检验。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

De Roock 等人进行的一项回顾性研究[609]提出了这样一种可能性，即 *KRAS* 的13 号密码子突变(G13D) 可能无法完全预测无应答。另一项回顾性研究显示了类似的结果。[598]然而，最近对三项随机化对照III 期试验的回 顾性分析得出结论，*KRAS* G13D 突变的患者不太可能对帕尼单抗产生反 应。[610]前瞻性II 期单组试验的结果评估了西妥昔单抗单药疗法对12 例难治 性mCRC 患者的益处，这些患者的肿瘤含有*KRAS* G13D 突变。[611]4 个月 无疾病进展率的主要终点未达到(25%)，也未见任何缓解。AGITG II 期 ICE CREAM 试验的初步结果也没有发现西妥昔单抗单药疗法对*KRAS* G13D 突变患者的益处。[612]然而，在接受伊立替康加西妥昔单抗治疗后， 9% 的伊立替康难治性人群出现了部分缓解。八项RCT 的荟萃分析得出了 相同的结论：与其他*KRAS* 突变的肿瘤相比，*KRAS* G13D 突变的肿瘤并 不会更有可能对EGFR 抑制剂有反应。[613]专家组认为，具有任何已知 *KRAS* 突变的患者，包括G13D 突变，都不应该使用西妥昔单抗或帕尼单 抗治疗。

AGITG MAX 研究中，10% 具有野生型*KRAS* 外显子2 的患者发生了*KRAS* 外显子3 或4 突变或者*NRAS* 外显子2、3 和4 的突变。[614]在PRIME 试验中，经发现，641 例没有*KRAS* 外显子2 突变的患者有17% 发生了*KRAS* 外显子3 和4 突变或者*NRAS* 外显子2、3 和4 的突变。对PRIME 试验数据的预定义的回顾性亚组分析显示，在具有任何*KRAS* 或*NRAS* 突变的患者中，接受帕尼单抗加FOLFOX 的患者的PFS （HR 为1.31；95% CI 为1.07-1.60；*P* = 0.008）和OS（HR 为1.21；95% CI 为1.01-1.45；*P* = 0.04）相比仅接受了FOLFOX 的患者有所减少。[600]这些结果表明，帕尼单抗对*KRAS* 或*NRAS* 突变患者没有益处，甚至可能对这些患者产生有害影响。

已发表了FIRE-3 试验的最新分析（在下文一线治疗中的西妥昔单抗或帕尼单抗对比贝伐珠单抗中有讨论）。[615]当考虑所有*RAS* (*KRAS/NRAS*) 突变时，接受FOLFIRI + 西妥昔单抗的*RAS* 突变肿瘤患者的PFS 显著低于接 受FOLFIRI + 贝伐珠单抗的*RAS* 突变肿瘤患者（6.1 个月对比12.2 个月； *P* = 0.004）。另一方面，*KRAS/NRAS* 野生型肿瘤患者的PFS 在两种方案 之间没有差异（10.4 个月对比10.2 个月；*P* = 0.54）。这一结果表明，西 妥昔单抗可能对*KRAS* 或*NRAS* 突变患者产生有害影响。

FDA 更新了帕尼单抗的适应证，指出帕尼单抗不适用于联合奥沙利铂类化疗来治疗 *KRAS* 或 *NRAS* 突变阳性疾病患者。[616]NCCN 结肠/直肠癌专家组认为，*RAS* 突变状态应在诊断 IV 期疾病时确定。具有任何已知 *RAS* 突变的患者都不应使用西妥昔单抗或帕尼单抗进行治疗。

BRAF V600E 突变

虽然*RAS* 突变表明对EGFR 抑制剂没有反应，但含有野生型*RAS* 基因的 许多肿瘤仍然对这些治疗没有反应。因此，有研究已经将*RAS* 下游的因素 作为可预测西妥昔单抗或帕尼单抗反应的可能的额外生物标志物。约5%-9% 的CRC 以*BRAF* 基因(V600E) 的特异性突变为特征。[617,618]出于所有 实际目的，*BRAF* 突变仅限于无*RAS* 突变的肿瘤。[617-619]非突变*BRAF* 基 因的蛋白产物的激活发生在EGFR 通路中已激活的KRAS 蛋白的下游。突 变的BRAF 蛋白产物被认为具有组成性活性，[620-622]从而可以推测绕过了西 妥昔单抗或帕尼单抗对EGFR 的抑制。

mCRC 患者（接受一线治疗）的非计划性回顾性亚组分析的有限数据表 明，尽管*BRAF* V600E 突变无论采用何种治疗都会导致预后不良，但在一线治疗中添加西妥昔单抗可能对具有该突变特征的患者有一些益处。[618,623]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

对PRIME 试验的一项计划性亚组分析还发现，*BRAF* 突变提示预后不良，但不能预测在mCRC 的一线治疗中将帕尼单抗添加至FOLFOX 的益处。[600] 另一方面，随机化III 期医学研究委员会(MRC) COIN 试验的结果表明，西妥昔单抗可能对*BRAF* 突变肿瘤患者（采用CAPEOX 或FOLFOX 一线 治疗）没有作用，甚至产生有害影响。[619]

在后续的治疗中，回顾性证据表明，在转移性疾病的非一线治疗中，突变的 *BRAF* 是抗EGFR 治疗耐药的标志。[624-626]一项对化疗难治性疾病患者的773 个原发性肿瘤样本的回顾性研究表明，*BRAF* 突变导致的对西妥昔单抗的应答率(2/24; 8.3%) 显著低于野生型*BRAF* 肿瘤(124/326; 38.0%;*P* = 0.0012)。[627]此外，多中心随机化对照PICCOLO 试验的数据与该结论 一致，提示在一小部分*BRAF* 突变患者的非一线治疗情况中，将帕尼单抗 添加至伊立替康会造成损害。[628]

2015 年发表的一项荟萃分析确定了9 项III 期试验和1 项II 期试验，这些试验将西妥昔单抗或帕尼单抗与标准治疗或最佳的支持性治疗进行比较，其中包括463 例伴有*BRAF* 突变的转移性结直肠癌患者（一线、二线或难治性治疗）。[629]相比对照组，添加EGFR 抑制剂并没有改善PFS（HR 为 0.88；95% CI 为0.67-1.14；*P* = 0.33）、OS（HR 为0.91；95% CI 为0.62-1.34；*P* = 0.63）或ORR（RR 为1.31；95% CI 为0.83-2.08；*P* = 0.25）。类似地，另一项荟萃分析确定了7 项RCT，发现西妥昔单抗 和帕尼单抗并没有改善*BRAF* 突变患者的PFS（HR 为0.86；95% CI 为 0.61-1.21）或OS（HR 为0.97；95% CI 为0.67-1.41）。[630]

除作为BRAF 靶向治疗的预测标志物外，很明显*BRAF* 突变是强有力的预后标志物。[288,618,619,631-636]一项对来自II 期和III 期结肠癌患者（入组PETACC-3 试验）的组织的前瞻性分析表明，*BRAF* 突变对MSI-L 或MSS 肿瘤患者的OS 具有预后意义（HR 为2.2；95% CI 为1.4-3.4；*P* = 0.0003）。[288]此外，CRYSTAL 试验的最新分析显示，相比具有野生型基因的患者，携带*BRAF* 突变的转移性结直肠肿瘤患者的预后更差。[618]此外，*BRAF* 突变状态可以预测AGITG MAX 试验中的OS，HR 为0.49（95% CI 为0.33-0.73；*P* = 0.001）。[632]COIN 试验中*BRAF* 突变患者的OS为8.8 个月，而*KRAS* 外显子2 突变的患者和野生型*KRAS* 外显子 2 肿瘤患者的OS 时间分别为14.4 个月和20.1 个月。[619]此外，对N0147 和C-08 试验的二次分析发现，*BRAF* 突变与已切除的III 期结肠癌复发后 的存活期较差显著相关，与位于远端结肠的原发性肿瘤有更强的相关性。[637]最近对21 项研究（包括9885 例患者）的系统性综述和荟萃分析的结果 表明，*BRAF* 突变可能伴随特定的高危临床病理特征。[638]尤其，观察到 *BRAF* 突变与近端肿瘤位置（OR 为5.22；95% CI 为3.80-7.17；*P* < 0.001）、T4 肿瘤（OR 为1.76；95% CI 为1.16-2.66；*P* = 0.007）和不良分化（OR 为3.82；95% CI 为2.71-5.36；*P* < 0.001）之间具有相 关性。

总之，专家组认为，越来越多的证据表明，*BRAF* V600E 突变对帕尼单抗或西妥昔单抗（作为单一药物或联合细胞毒性化疗）产生应答的可能性极低，除非作为BRAF 抑制剂方案的一部分给药（见下文在非一线治疗中，康奈非尼 + 西妥昔单抗或帕尼单抗用于*BRAF V600E* 突变阳性疾病）。专家组建议，在诊断IV 期疾病时对肿瘤组织（原发性肿瘤或转移瘤[639]）进行*BRAF* 基因分型。*BRAF* V600E 突变检测可在福尔马林固定的石蜡包埋组织上进行，通常采用PCR 扩增和直接DNA 序列分析的方法进行。等位基因特异性PCR、NGS 或IHC 是检测该突变的其他可接受方法。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

HER2 扩增/过表达

HER2 是与EGFR 相同的信号激酶受体家族的成员之一，在乳腺癌的进展期和辅助治疗中，已可以成功地对其进行靶向攻击。HER2 在CRC 中很少扩增/过表达（总体约为3%），但在*RAS/BRAF* 野生型肿瘤中发生率较高（据报道为5%-14%）。[640,641] 已有人提出将特异性分子诊断方法用于CRC 的HER2 检测，[642] 现在推荐HER2 靶向治疗作为后续治疗方案，用于*RAS/BRAF* 野生型和HER2 过表达的肿瘤患者（见以下*HER2* 扩增性疾病的全身治疗方案）。[640,643] 基于此，NCCN Guidelines 建议对mCRC 患者进行HER2 扩增检测。如果已知肿瘤有*KRAS*/*NRAS* 或*BRAF* 突变，则不需要进行HER2 检测。由于HER2 靶向治疗仍在研究中，鼓励患者参加临 床试验。

证据不支持HER2 过表达的预后作用。[644] 除了作为HER2 靶向治疗的预测标志物外，初步结果表明，HER2 扩增/过表达可能预示着对EGFR 靶向单克隆抗体的耐药性。[641,645,646] 例如，在98 例*RAS/BRAF* 野生型mCRC 患者群组中，不管HER2 状态如何，不使用EGFR 抑制剂治疗的PFS 中位 数均相似。[646] 然而，在使用EGFR 抑制剂治疗中，HER2 扩增的患者的 PFS 明显短于无HER2 扩增的患者（2.8 个月对比8.1 个月；HR 为7.05； 95% CI，3.4-14.9；$P < 0.0001$）。

dMMR/MSI-H 状态

在临床试验中，具有MSI-H (dMMR) 特征的IV 期结直肠肿瘤的比例从3.5% 到5.0% 不等，而在护士健康研究和卫生专业人员随访研究中，这一比例为6.5%。[289,647,648] dMMR 肿瘤包含无数的突变，这些突变可以编码突变蛋白，有可能被免疫系统识别和进行靶向。然而，肿瘤细胞上的程序性死亡配体1 和2（PD-L1 和PD-L2）可通过与T 效应细胞上的程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 受体结合而抑制免疫应答。这一系统会进化，是为了保护宿主免受未经抑制的免疫反应。许多肿瘤上调PD-L1，从而避开免疫系统。[649] 因此假设dMMR 肿瘤可能对PD-1 抑制剂敏感。随后，这一假设在临床试验中得到了证实，导致增加了关于dMMR/MSI-H 疾病检查点抑制剂的建议（见下文一线和非一线治疗中用于治疗*dMMR/MSI-H* 疾病的派姆单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单抗）。NCCN Guidelines 建议，对有结肠或 直肠癌个人史的所有患者进行通用的MMR 或MSI 检测。除了在进展期CRC 中作为免疫疗法的预测标记，MMR/MSI 状态还可以帮助识别林奇综合征患者（参见上文林奇综合征），以及为II 期疾病患者提供辅助治疗决策依据（参见上文可切除性结肠癌辅助化疗下的微卫星不稳定性）。

NTRK 融合

三个*NTRK* 基因编码原肌球蛋白受体激酶(TRK) 蛋白质。TRK 的表达主要在神经系统中，这些激酶有助于调节疼痛、对运动/位置的感知、食欲和记忆。*NTRK* 基因融合引起TRK 融合蛋白的过表达，导致下游信号具有组成性活性。[650] 最近的研究估计大约0.2% 到1% 的CRC 携带*NTRK* 基因融 合。[651,652] 一项2314 个CRC 标本（其中0.35% 有*NTRK* 融合）的研究发 现，*NTRK* 融合限于野生型*KRAS*、*NRAS* 和*BRAF* 癌症。此外，大多数 含有*NTRK* 融合的CRC 也存在MMR 缺陷。[653] 这些结果可能支持将 *NTRK* 融合检测限于野生型*KRAS*、*NRAS* 和*BRAF* 的患者。TRK 抑制剂 是*NTRK* 基因融合阳性的mCRC 患者的治疗选择（见下文非一线治疗中用 于治疗*NTRK 融合阳性疾病的拉罗替尼或 Encorafenib*）。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

肿瘤突变负荷(TMB)

TMB 测量肿瘤基因组给定编码区域内体细胞编码突变的总量，并且可使用NGS 技术进行定量。[654]研究已确定TMB 是免疫治疗反应的潜在生物标志物，并且FDA 已批准帕博利珠单抗用于既往治疗后进展且无令人满意的替代治疗选择的不可切除或转移性高TMB (TMB-H) 实体瘤患者。[655]标签中通过FDA 批准的检测将TMB-H 定义为10 个或更多突变/兆碱基。该批准是基于入组进展期实体瘤患者的2 期KEYNOTE-158 研究结果。[656]接受帕博利 珠单抗治疗的TMB-H 肿瘤患者的ORR 为29%，而非TMB-H 肿瘤患者的 ORR 为6%。然而，在本研究中接受疗效评价的796 例患者中，无患者患有结直肠癌。II 期TAPUR 篮子研究摘要报告了27 例接受帕博利珠单抗治疗的TMB-H 进展期CRC 患者的结果。[657]报告了1 例部分缓解和7 例疾病稳定至少16 周的病例，疾病控制率为28%，ORR 为4%。

基于结直肠癌人群中的有限数据，NCCN 专家组目前不建议进行TMB 生物标志物检测，除非作为临床试验的一部分进行测量。

严重的氟尿嘧啶相关毒性

二氢嘧啶脱氢酶是分解氟尿嘧啶的酶。[658,659]具有二氢嘧啶脱氢酶基因(*DPYD*) 某些变体的患者，在使用标准剂量的氟尿嘧啶后，出现严重的、危及 生命的毒性反应的风险显著升高，因为这些变异导致了截断型蛋白质和长时 间全身性接触氟尿嘧啶。[660-664]所有患者的预处理*DPYD* 检测有可能识别出约 1% 至2% 的等位基因截断人群，可能预示或增加出现严重毒性的风险。[665] 这些患者可以接受减量治疗或提供非氟尿嘧啶方案，但尚不确定这些患者中 的每一例是否都存在风险。[659]两项前瞻性研究表明，*DPYD* 基因分型和氟 嘧啶剂量个体化在临床实践中是可行的，可提高患者安全性，并具有成本效益。[666-668]在一项前瞻性研究中，减少22 例具有*DPYD*2A* 变体等位基因（经筛查的2038 例患者之中；1.1%）的患者的氟尿嘧啶剂量，减幅为17% 至91%（中位数48%）。[668]结果显示，与历史对照相比，≥3 级毒性的风 险显著降低（28% 对比73%；$P < 0.001$）。所有患者均无药物中毒死亡， 相比历史对照组的死亡率为10%。另一项前瞻性研究确定了85 例具有四种 *DPYD* 变体等位基因的任一种的患者（经筛查的1103 例患者中的8%）， 患者的初始氟尿嘧啶剂量减少了25% 或50%，取决于具体的等位基因。[667]该 研究报告称，与历史群组相比，对于所有研究的等位基因的基因型引导剂 量，发生氟尿嘧啶相关的严重毒性的RR 下降了。然而，由于氟尿嘧啶是 CRC 治疗的支柱，并且尚不清楚*DYPD* 变异体是否一定与该风险相关，因 此普遍的治疗前*DPYD* 基因分型仍存在争议，且NCCN 专家组目前对该说 法不支持。

不建议使用的治疗方案

专家组的一致意见是，5-FU 的输注方案似乎比推注方案的毒性更小，任何5-FU 的推注方案与伊立替康或奥沙利铂一起使用均不合适。因此，该小组不再建议在连续治疗的任何时间点使用IFL 方案（相对于BICC-C 试验中的FOLFIRI，该方案经证明与死亡率升高和疗效下降相关，[535,669]而且比不上Intergroup 试验中的FOLFOX[670]）。5-FU 与伊立替康或奥沙利铂联合使用时，应采用两周1次输注给药方案，[261]或卡培他滨可与奥沙利铂联合使用。[671]

荷兰CAIRO 试验显示，在mCRC 的一线治疗中的使用卡培他滨/伊立替康(CapeIRI) 具有令人满意的结果。[561]然而，在美国的BICC-C 试验中，CapeIRI 显示出的PFS 比FOLFIRI 更差（5.8 个月对比7.6 个月；

$P = 0.015$），而且毒性更大，严重呕吐、腹泻和脱水的发生率更高。[535]在该试验中，CapeIRI 组停药了。EORTC 40015 研究也将FOLFIRI 和

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

CapeIRI 进行比较，但在入组了仅仅85 例患者后就停药了，因为确定有7 例死亡与治疗相关（其中5 例在CapeIRI 组）。[672] 几项欧洲研究已经评估了CapeIRI 联合贝伐珠单抗(CapeIRI/Bev) 在一线转移瘤治疗中的安全性 和有效性。一项46 例患者（接受CapeIRI/Bev）的小型西班牙研究显示取得了可喜的结果，耐受性良好。[673] 西班牙研究小组的一项类似试验在77 例 患者中发现类似结果。[674] 在法国开展的一项随机化II 期研究的初步结果已 于2009 年发布，显示在这种情况下CapeIRI/Bev 的毒性是可控的。[675] 此 外，一项随机化III 期HeCOG 试验在一线转移瘤治疗中将CapeIRI/Bev 和FOLFIRI/Bev 进行比较，发现两种方案之间的疗效没有显著差异。[676] 尽管据报道毒性情况有所不同，但毒性似乎在两组中均在合理范围内。最后，AIO 结直肠研究组的一项随机化II 期研究将CAPEOX + 贝伐珠单抗与改良的CapeIRI 方案+ 贝伐珠单抗进行比较，发现了相似的6 个月PFS 和相似的毒性。[677] 由于对CapeIRI 联合方案毒性的担忧（毒性在美国和欧洲患者之间可能存在差异），专家组不建议将CapeIRI 或CapeIRI/Bev 作为mCRC 的一线治疗。

在进展期 CRC 治疗的 III 期试验中产生阴性结果的其他药物组合包括舒尼替尼 + FOLFIRI、西妥昔单抗 +布立尼布、厄洛替尼 + 贝伐珠单抗、布立尼布+ FOLFOX/CAPEOX，还有阿特珠单抗 +考比替尼。[678-682] 这些方案不建议用于治疗CRC 患者。

2 项随机 III 期试验的结果表明，使用一种以上生物制剂的联合治疗与结果有所改善无关，并会导致毒性增加。[683,684] 在 PACCE 试验中，将帕尼单抗加入含有奥沙利铂类或伊立替康类化疗和贝伐珠单抗的方案，与 *KRAS* 外显子2 野生型组及突变基因组中PFS 显著较短以及毒性较高相关。[683] 在CAIRO2 试验中，将西妥昔单抗加入在含有卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗的方案后，也观察到类似的结果。[684] 因此，专家组强烈建议切勿使用同时联合了抗 EGFR 药物（西妥昔单抗或帕尼单抗）和抗血管内皮生长因子(VEGF) 药物（贝伐珠单抗）的疗法。

一线全身治疗

FOLFOX 用于一线治疗

III EORTC 40983 研究评估了对可切除的肝转移患者使用围手术期FOLFOX（术前6 个周期和术后6 个周期）的情况，结果显示，对于所 有符合条件的患者和所有已进行切除的患者，化疗联合手术与单纯手术相比时，3 年PFS 的绝对改善分别为8.1% (P = 0.041) 和9.2% (P = 0.025)。[685] 接受术前FOLFOX 后，部分缓解率为40%，两个治疗组的手术死亡率均低于1%。然而，两组间的OS 并无差异，这可能是因为单纯手术组有77% 的患者接受了二线治疗，而化疗组有59% 的患者接受了二线治疗。[686]

当FOLFOX 被选为初始治疗时，添加贝伐珠单抗是一种选择，[537,687] 对于所患疾病以野生型 *KRAS* 外显子2 为特征的患者，添加帕尼单抗或西妥昔单抗也是一种选择（参见下文关于贝伐珠单抗；西妥昔单抗和帕尼单抗： *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 状态以及原发性肿瘤偏侧性；和一线治疗中的西妥 昔单抗或帕尼单抗对比贝伐珠单抗的讨论）。[593,688,689] 关于用含贝伐珠单抗 的方案或不附加额外生物制剂的化疗来治疗转移性疾病，专家组一致认为 FOLFOX 和CAPEOX 可以互换使用。最近对2000 多例患者进行的注册型 定群分析结果证明了这些组合的等效性。[690]

奥沙利铂的使用与周围感觉神经病变的发生率增高有关。[691]OPTIMOX1 研究的结果显示，使用无奥沙利铂时间间隔的 '断断续续' 方法可降低神经毒

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

性，但不会影响接受FOLFOX 作为转移性疾病初始治疗的患者的OS。[692] 其他的试验也解决了治疗中断的问题，进行或不进行维持治疗，而且发现可以将毒性降低至最低程度，对存活期的影响最小，或甚至没有影响。[693] 最近一项RCT 的荟萃分析也得出结论，与持续治疗相比，间歇性进行全身治疗并不会影响OS。[694] 因此，专家组建议调整给药的计划表/时间，作为限制这种AE 的一种手段。经过3 个月的治疗后，应该强烈考虑停用 FOLFOX 或CAPEOX 中的奥沙利铂，如果出现不可接受的神经毒性，则应尽早停用，并持续使用该方案中的其他药物整整6 个月或直至发生肿瘤进 展。对奥沙利铂产生神经毒性的患者不应接受后续奥沙利铂治疗，直到或除非他们的这种神经毒性得到几乎完全缓解。

在II 期OPTIMOX2 试验中，将患者随机分配至接受OPTIMOX1 方法（在6 个FOLFOX 周期后停用奥沙利铂，以预防或降低神经毒性，持续使用5-FU/LV，然后在出现疾病进展时重新使用奥沙利铂），或接受诱导FOLFOX 治疗方案（6 个周期），然后停止所有化疗，直到肿瘤进展达到基线，然后重新使用FOLFOX。[695] 研究结果显示，接受OPTIMOX1 方案的患者相比接受早期、预先计划的、无化疗间隔的患者，OS 无差异（OS 中位数，23.8 vs. 19.5 个月；$P = 0.42$）。然而，疾病控制的中位时间（即研究的主要终点），在接受维持治疗的患者中为13.1 个月，在具有无化疗间隔的患者中为9.2 个月，达到了统计学意义($P = 0.046$)。[695]

该CONcePT 试验还测试了间歇性奥沙利铂治疗方法用于进展期CRC 患者，结果发现，相比持续性奥沙利铂，该方法可改善急性周围感觉神经病变($P = 0.037$)。[696] 添加奥沙利铂的间断也改善了治疗失败的时间（HR 为0.581；$P = 0.0026$）和出现肿瘤进展的时间（HR 为0.533；$P = 0.047$）。早期数据表明，钙/镁输注可能可以预防奥沙利铂相关的神经毒性。[697-704] 然而，在III 期随机化双盲N08CB 研究中，将353 例接受辅助FOLFOX 的结肠癌患者随机分配至接受钙/镁输注或安慰剂，该研究发现钙/镁并不能降低累积的感觉神经毒性。[705] 因此，专家组建议切勿因此目的而进行钙/镁输注。

CAPEOX 用于一线治疗

卡培他滨和奥沙利铂的联合，称为CAPEOX 或XELOX，已被研究作为mCRC 患者的一种有效的一线治疗。[706-710] 在一项随机化III 期试验里，在2034 例患者中比较CAPEOX 和FOLFOX，两种治疗方案的PFS 间隔时间中位数相似，分别为8.0 和8.5 个月，而且经确认，CAPEOX 在转移性疾 病的一线治疗中并不逊色于FOLFOX。[706] RCT 的荟萃分析还表明， CAPEOX 和FOLFOX 对mCRC 患者有类似的益处。[711,712]

奥沙利铂的使用与周围感觉神经病变的发生率增高有关（参见上文 *FOLFOX*）。[713] 经过3 个月的治疗后，应该强烈考虑停用FOLFOX 或CAPEOX 中的奥沙利铂（OPTIMOX1 方法[692]），如果出现不可接受的神经毒性，则应尽早停用，并持续使用该方案中的其他药物直至发生肿瘤进展。最近的一项土耳其肿瘤学组试验表明，这种断断续续的方法在CAPEOX/贝伐珠单抗的一线治疗中是安全有效的。[714] 对奥沙利铂产生神经毒性的患者不应接受后续奥沙利铂治疗，直到或除非他们的这种神经毒性得到几乎完全缓解。专家组建议切勿使用钙/镁输注来预防奥沙利铂相关的神经毒性。[705]

关于与使用卡培他滨有关的毒性，专家组注意到：1) 肌酐清除率降低的患者可能会积累一定水平的药物，因此可能需要修改剂量[715]；2) 对比5-

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

FU/LV 的推注或输注方案，接受含卡培他滨方案的患者手足综合征的发生率有所增加[687,715]；3) 与其他国家的患者相比，北美患者使用一定剂量的卡培他滨可能会造成AE 发生率较高。[716]这些毒性问题可能导致需要改变卡培他滨的剂量。[687,715,717]应密切监测使用卡培他滨的患者，以便在出现某些副作用（例如手足综合征）的最早迹象时可调整剂量。有趣的是，最近对AIO 的KRK-0104 试验和曼海姆直肠癌试验的患者进行的分析发现，卡培他滨相关的手足皮肤反应与OS 有所改善相关联（75.8 vs. 41.0 个月；*P* = 0.001；HR 为0.56）。[718]

如果选择CAPEOX 作为初始治疗，则添加贝伐珠单抗是一种选择。[537,687]关于用含贝伐珠单抗的方案或不附加额外生物制剂的化疗来治疗转移性疾病，专家组的一致意见是FOLFOX 和CAPEOX 可以互换使用。最近对2000 多例患者进行的注册型定群分析结果证明了这些组合的等效性。[690]

FOLFIRI 用于一线治疗

FOLFOX 和FOLFIRI 疗效相当的证据来自一项交叉研究，在该研究中，患者接受FOLFOX 或FOLFIRI 作为初始治疗，然后在出现疾病进展时转换其他方案。[563]当这些方案用作一线治疗时，获得了相似的缓解率和PFS 时 间。一项III 期试验的结果进一步支持了该结论，该试验比较了FOLFOX 和FOLFIRI 方案对先前未治疗的mCRC 患者的疗效和毒性。[719]治疗组之间在缓解率、PFS 时间和OS 方面均无差异。

一项随机化III 期研究在老年mCRC 患者一线治疗中将FOLFIRI 与5-FU/LV 进行比较。[720]在年龄≥75 岁的患者人群中，加入伊立替康后3-4 级毒性有所增加（52.2% vs. 76.3%），但PFS 或OS 无改善。

与伊立替康有关的毒性包括早期和进展期腹泻、脱水和严重的中性粒细胞减少症。[721,722]尿苷二磷酸 葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 可以使伊立替康失活，这也涉及将胆红素等底物转化为更可溶的形式（通过与某些糖基结合）。UGT1A1 缺陷可能由某些遗传多态性引起，并会导致与未结合的高胆红素血积累相关的疾病，例如I 型和II 型Crigler-Najjar 综合征和吉尔伯特综合征。因此，对于患吉尔伯特综合征或血清胆红素升高的患者，伊立替康应慎用且剂量应减少。同样，UGT1A1 基因编码中的某些遗传多态性可导致伊立替康活性代谢物的葡萄糖醛酸化水平降低，引起药物积累和毒性风险增加，[722-724]尽管并非具有这些多态性的所有患者都出现与伊立替康相关的严重毒性。[724]剂量探索和药代动力学研究的结果表明，伊立替康的剂量应根据UGT1A1 基因型进行个性化调整。[725]在*1/*1、*1/*/28、*28/*28 基 因型的患者中，每3 周 IV 伊立替康的最大耐受剂量分别为850 mg、700 mg、400 mg。

商业试验可用来检测UGT1A1*28 等位基因，该等位基因与基因表达下降有关，因此，UGT1A1 表达水平降低。此外，还在伊立替康的标签上添加了警告，提示对于已知为UGT1A1*28 纯合子的患者，应减少该药的起始剂量。[721]对于接受伊立替康的患者，使用UGT1A1*28 等位基因检测的实用方法已经提出，[724]尽管在临床实践中使用该检测的指南尚未制定。此外，不建议对出现伊立替康毒性的患者进行UGT1A1 检测，因为不管UGT1A1 检测结果如何，他们都将需要减少剂量。

最近对209 例mCRC 患者（接受贝伐珠单抗联合FOLFIRI 作为一线治疗）进行的IV 期试验结果表明，这种联合治疗与贝伐珠单抗联合其他5-FU 治疗一样有效且耐受性良好。[726]日本的一项III 期试验也表明，FOLFIRI + 贝伐珠单抗在PFS 方面并不逊于mFOLFOX6 + 贝伐珠单抗。[727]因此，将

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

贝伐珠单抗添加至FOLFIRI 被推荐作为初始治疗的一种选择；另外，西妥昔单抗或帕尼单抗（仅适用于以野生型*RAS/BRAF*为特征的左侧肿瘤）也可以加入到该方案中（参见下文关于贝伐珠单抗；西妥昔单抗和帕尼单抗：*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*状态以及原发性肿瘤偏侧性；和一线治疗中的西妥昔单抗或帕尼单抗对比贝伐珠单抗的讨论）。[599,618,688,728,729]

输注型5-FU/LV 和卡培他滨用于一线治疗

对于对侵入性初始治疗耐受不良的患者，指南建议将输注5-FU/LV 或卡培 他滨联合或不联合贝伐珠单抗作为一种选择。[261,671,687,730-732]转移性癌症患 者在接受这种低强度初始治疗后，功能状态没有改善，则应接受最佳支持治 疗。对于显示功能状态改善的患者，应采用指定用于进展期或转移性疾病初始 治疗的其中一种方案进行治疗。与使用卡培他滨有关的毒性早前已经讨论过（请见*CAPEOX*）。

在对2 项随机临床试验（涉及的患者进行了有可能治愈的肝或肺转移瘤切除，被随机化分配至接受术后全身性5-FU/LV 化疗，或接受术后单一的观 察）结果的汇总分析中，化疗组的中位PFS 是27.9 个月，单纯手术组的是 18.8 个月（HR 为1.32；95% CI 为1.00-1.76；*P* = 0.058），OS 无显著差异。[733]

最近发表了开放标签III 期AVEX 试验的结果，其中280 例70 岁或以上的患者被随机分配至接受卡培他滨联合或不联合贝伐珠单抗。[734]试验达到了它的主要终点，添加贝伐珠单抗显著改善了中位PFS（9.1 vs. 5.1 个月；HR 为0.53；95% CI 为0.41-0.69；*P* < 0.0001）。

FOLFOXIRI 用于一线治疗

FOLFOXIRI 也被列为不可切除的转移性疾病患者的初始治疗选择。在2 项 随机III 期试验中，已经研究了将FOLFOXIRI 与FOLFIRI 用作治疗转移性疾病的初始治疗的比较。[526,527]在GONO 小组开展的试验中，在FOLFOXIRI 组中观察到PFS（9.8 vs. 6.9 个月；HR 为0.63；*P* = 0.0006）和中位 OS（22.6 vs. 16.7 个月；HR 为 0.70；*P* = 0.032）有 统计学显著的改善，[526]尽管在 HORG 研究的治疗组之间没有观察到 OS 差 异（FOLFIRI 和FOLFOXIRI 的中位OS 分别为19.5 和21.5 个月；*P* = 0.337）。[527] 两项研究均显示 FOLFOXIRI 组的毒性增加（例如，神经 毒性和中性粒细胞减少、[526] 腹泻、脱发和神经毒性显著增加 [527]），但两项 研究均未报道中毒死亡率的差异。随后报道了 GONO 试验的长期结果，随访时间中位数为60.6 个月。[528]PFS 和OS 仍保持有所改善。

专家组讨论了将贝伐珠单抗加到FOLFOXIRI 中的可能性，用于不可切除的转移性疾病患者的初始治疗。GONO 组的III 期TRIBE 试验结果显示，相比FOLFIRI/贝伐珠单抗，FOLFOXIRI/贝伐珠单抗显著提高了不可切除的 mCRC 患者的PFS（12.1 vs. 9.7 个月；HR 为0.75；95% CI 为0.62-0.90；*P* = 0.003）和缓解率（65% vs. 53%；*P* = 0.006）。[735] 亚组分析显示，在之前接受辅助治疗的患者（64% 的病例在辅助治疗方案中包含奥沙利铂）中没有发现添加奥沙利铂的益处。腹泻、口炎、神经毒性和中性 粒细胞减少症在FOLFOXIRI 组中显著更普遍。在TRIBE 试验的最新分析 中，据研究者报告，中位OS 在FOLFOXIRI 加贝伐珠单抗组中为29.8 个 月（95% CI 为26.0-34.3），在FOLFIRI 加贝伐珠单抗组中为25.8 个月（95% CI 为22.5-29.1）（HR 为0.80；95% CI 为0.65-0.98；*P* = 0.03）。[736]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

在679 例不可切除、既往未接受过mCRC 治疗的患者中，比较一线FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗治疗与一线FOLFOX 联合贝伐珠单抗随后FOLFIRI 联合贝伐珠单抗序贯治疗的随机、III 期TRIBE2 研究。[737]FOLFOXIRI 的主要终点中位PFS 为19.2 个月，序贯策略为16.4 个月(HR，0.74；95% CI，0.63-0.88；P = 0.0005)。FOLFOXIRI 组25% 的患者和序贯疗法组17% 的患者报告了严重AE。

随机化II 期OLIVIA 试验的结果也已经报道了，该试验在不可切除的结直肠癌肝转移患者中将mFOLFOX6/贝伐珠单抗与FOLFOXIRI/贝伐珠单抗进行比较。[738]在FOLFOXIRI/贝伐珠单抗组中，观察到R0 切除率的改善（49% vs. 23%；95% CI 为4%-48%）和总体(R0/R1/R2) 切除率的主要终点的改善（61% vs. 49%；95% CI 为-11%–36%）。其他II 期试验，包括CHARTA 和STEAM，也报告了与化疗二联+ 贝伐珠单抗相比，FOLFOXIRI + 贝伐珠单抗作为mCRC 一线治疗的结局改善。[739,740]

对TRIBE 和TRIBE2[741] 进行汇总分析，并对CHARTA、OLIVIA、 STEAM、TRIBE 和TRIBE2[549] 的个体患者数据进行荟萃分析，得出与临床 试验相似的结论。这些分析得出的结论为，与化疗二联联合贝伐珠单抗序贯 治疗相比，FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗一线治疗产生了显著更好的结局， 尽管代价是毒性更高。基于这些结果，NCCN 专家组强烈建议体力状态极 佳且能够承受三联方案较高毒性的患者使用一线FOLFOXIRI。

贝伐珠单抗用于一线治疗

贝伐珠单抗是一种人源化的单克隆抗体，可阻断 VEGF 的活性，VEGF 是在肿瘤血管生成中起重要作用的因子。[742]NCCN 专家组注意到，FDA 批准的生物仿制药可以代替贝伐珠单抗，只要在这些指南中推荐使用这种疗法（参见以上的生物仿制药以了解更多信息）。几项随机化II 期研究的汇 总结果表明，相比接受这些不含贝伐珠单抗的治疗方案的患者，将贝伐珠单抗加入一线5-FU/LV 可改善不可切除的mCRC 患者的OS。[536,743,744]对这些试验结果的综合分析表明，在5-FU/LV 中加入贝伐珠单抗与中位存活期为17.9 个月有关，相比包含5-FU/LV 的方案或5-FU/LV 加伊立替康而不加贝伐珠单抗的方案，中位存活期为14.6 个月(P = 0.008)。[731]一项关于既往未进行治疗的患者接受贝伐珠单抗加IFL 治疗的研究也支持将贝伐珠单抗加入初始治疗中。[536]在该项关键试验中，使用贝伐珠单抗可以观察到更长的存活时间（20.3 vs. 15.6 个月；HR 为0.66；P < 0.001）。

大型、头对头、随机化、双盲、安慰剂对照III 期研究(NO16966) 的结果也已经报告了，在该研究中，将CAPEOX（卡培他滨剂量，1000 mg/m^2，一天两次，持续14 天）结合贝伐珠单抗或安慰剂与FOLFOX 结合贝伐珠单 抗或安慰剂进行比较，用于1400 例不可切除的转移性疾病患者。[537]与不使用贝伐珠单抗的治疗方案相比，在奥沙利铂治疗方案中加入贝伐珠单抗与PFS 略微增加了1.4 个月有关（HR 为0.83；97.5% CI 为0.72-0.95；P = 0.0023），OS 的差异也是只有1.4 个月，没有达到统计学意义（HR 为0.89；97.5% CI 为0.76-1.03；P = 0.077）。[537]研究人员认为，在对NO16966 与其他试验的交叉研究比较中观察到的差异，可能与试验之间的 停药率和治疗持续时间的差异有关，尽管这些假设都是推测性的。[537]然而，在这项1400 例患者的随机化研究中，使用和不使用贝伐珠单抗的缓解率没有任何差异，而且这一结果不可能受到早期停药率的影响，而早期停药是在发生缓解后才发生的。亚组分析评价了在FOLFOX 或CAPEOX 中添 加贝伐珠单抗的益处，分析结果表明，在CAPEOX 中添加贝伐珠单抗与 PFS 的改善有关，而在FOLFOX 中则没有改善。[537]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

已对FOLFIRI 联合贝伐珠单抗用于进展期CRC 的一线治疗进行研究，尽管还没有RCT 对FOLFIRI 联合和不联合贝伐珠单抗进行过比较。一项近期的系统回顾结合汇总分析（29 项前瞻性和回顾性研究，3502 例患者）发现，联合治疗的缓解率为51.4%，PFS 中位数为10.8 个月（95% CI 为8.9-12.8），OS 中位数为23.7 个月（95% CI 为18.1-31.6）。[745]

FOLFOXIRI 和贝伐珠单抗也是被认可的组合（参见上文*FOLFOXIRI*），尽管没有RCT 对FOLFOXIRI 联合和不联合贝伐珠单抗进行过比较。

一项前瞻性观察定群研究(ARIES) 包括1550 例接受贝伐珠单抗联合化疗一线治疗mCRC 的患者和482 例采用二线贝伐珠单抗进行治疗的患者。[746] 一 线组群的中位OS 为23.2 个月（95% CI 为21.2-24.8），二线组群的中位 OS 为17.8 个月（95% CI 为16.5-20.7）。据一线贝伐珠单抗联合伊立替 康治疗的类似定群研究(ETNA) 报道，中位OS 为25.3 个月（95% CI 为 23.3-27.0）。[747]

几项荟萃分析显示，在mCRC 的一线治疗中使用贝伐珠单抗是有益的。[748-756] 6 项随机化临床试验（评估贝伐珠单抗在mCRC 一线治疗中的疗 效，包含3060 例患者）的荟萃分析发现，使用贝伐珠单抗具有PFS（HR 为0.72；95% CI 为0.66-0.78；$P < 0.00001$）和OS（HR 为0.84；95% CI 为0.77-0.91；$P < 0.00001$）优势。[757] 然而，亚组分析显示，这种优势 仅限于以伊立替康为基础的治疗方案。此外，最近一项对SEER-Medicare 数据库的分析发现，贝伐珠单抗对2002 年至2007 年间确诊的IV 期CRC 患者的OS 有一定的改善（HR 为0.85；95% CI 为0.78-0.93）。[758] 当贝 伐珠单抗与奥沙利铂化疗联用时，存活优势不明显，但在以伊立替康为基础的方案中很明显。该分析的局限性已经被讨论过，[759,760] 但是，总的来说， 在一线化疗中添加贝伐珠单抗似乎具有一定的临床益处。

只有有限的数据能直接说明贝伐珠单抗是否应与化疗联合应用于可切除的转移性疾病的围手术期治疗。[761] 随机化III 期HEPATICA 试验因获益低而提 前结束，该试验发现，在肝转移瘤切除后，接受CAPEOX 加贝伐珠单抗的 患者的整体生活质量评分高于单独接受CAPEOX 的患者，但关于DFS 的 主要终点仍不能得出结论。[762] 此外，关于贝伐珠单抗在II 期和III 期结肠癌 辅助治疗中缺乏有效性的数据，[343,345] 促使一些人重新考虑贝伐珠单抗在可 切除的结直肠癌转移辅助治疗中的作用。然而，专家组不建议在围手术期 IV 阶段使用贝伐珠单抗。

一项对RCT 的荟萃分析显示，与单纯化疗相比，化疗加用贝伐珠单抗与治疗相关死亡率较高相关（RR 为1.33；95% CI 为1.02-1.73；$P = 0.04$），其中出血(23.5%)、中性粒细胞减少(12.2%)、GI 穿孔(7.1%) 是最常见的致死原因。[763] 另一方面，接受贝伐珠单抗加化疗的患者相比单纯接受化疗的患者，静脉血栓栓塞并没有增加。[764] 另一项荟萃分析显示，贝伐珠单抗与高血压、GI 出血和穿孔的风险显著较高相关，尽管出血和穿孔的总体风险相当低。[765] 接受贝伐珠单抗治疗的患者，尤其是65 岁或以上的患者，中风和其他动脉事件的风险增加。在CRC 患者中，GI 穿孔是贝伐珠单抗治疗的一种罕见但重要的副作用。[687,766] 先前广泛的腹腔内手术，如腹膜剥离，可能使患者易于发生GI 穿孔。接受贝伐珠单抗治疗时，一小部分进展期卵巢癌患者的GI 穿孔率非常高。[767] 这一结果表明，腹膜肿瘤减灭手术可能是GI 穿孔的危险因素，而完整的原发性肿瘤的存在似乎不会增加GI 穿孔 的危险。FDA 近期批准了一种安全性标签，警告坏死性筋膜炎的风险，

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

有时是致命的，通常继发于使用贝伐珠单抗后的伤口愈合并发症、GI 穿孔或 瘘管形成。[742]

使用贝伐珠单抗可能会干扰伤口愈合。[687,742,766]对2 项随机试验1132 例 患者接受包含或不含贝伐珠单抗的化疗作为mCRC 一线治疗数据的回顾 性评估表明，与进行大手术的同时仅接受化疗的患者组相比，进行大手术的 同时接受包含贝伐珠单抗的治疗方案的患者组中，伤口愈合并发症的发生率增加（分别为13% vs. 3.4%；P = 0.28）。[766]然而，当术后给予化疗加贝伐珠单抗或单独化疗时，如果手术与贝伐珠单抗给药之间的延迟时间为至少6 周，则任一组患者的伤口愈合并发症的发生率均较低（1.3% vs. 0.5%；P = 0.63）。类似地，一项单中心、非随机化II 期临床试验（患者有可能可切除的肝转移）的结果显示，当CAPEOX 的贝伐珠单抗组份加贝伐珠单抗治疗在手术前5 周停止时，出血或伤口并发症没有增加（即，第六周期的治疗不包括贝伐珠单抗）。[768]此外，在一项回顾性试验中，出血、创伤或肝脏并发症没有显著差异，该试验评估在切除肝结直肠转移之前8 周或更短时间相比长于 8 周时间停用术前贝伐珠单抗对患者（接受含奥沙利铂或伊立替康的治疗方案）的影响。[769] 专家组建议，末次贝伐珠单抗给药与任何择期手术之间的时间间隔应为至少6 周（相当于2 个药物半衰期[742]）。此外，术后重新使用贝伐珠单抗的时间应推迟至少6 至8 周。

临床前研究表明，停止抗VEGF 治疗可能与加速复发、复发时肿瘤的侵袭性更强和死亡率增加有关。最近对5 项安慰剂对照、随机III 期试验（包括4205 例转移性结直肠癌、乳腺癌、肾癌或胰腺癌患者）的回顾性荟萃分析 发现，停用贝伐珠单抗与停用安慰剂在疾病进展时间和死亡率上没有差异。 [770]虽然该荟萃分析受到了批评，[771,772]但其结果得到了NSABP 方案C-08 试验的最新结果的支持。[343]该试验包括II 期和III 期CRC 患者，接受贝伐珠单抗的患者与对照组患者相比在复发、死亡率或复发后2 年的死亡率方 面没有差异。这些结果表明，贝伐珠单抗的使用与 反弹效应 无关。

西妥昔单抗或帕尼单抗用于*KRAS/NRAS* 野生型疾病的一线治疗

西妥昔单抗和帕尼单抗是针对EGFR 的单克隆抗体，可抑制EGFR 的下游 信号通路。帕尼单抗是一种完全人源性单克隆抗体，而西妥昔单抗是一种嵌合单克隆抗体。[616,773]已对西妥昔单抗和帕尼单抗联合FOLFIRI 和 FOLFOX 作为治疗mCRC 的初始治疗方案进行了研究。随机化、II 期 PLANET-TTD 试验（对接受帕尼单抗联合FOLFOX 或FOLFIRI 治疗的患 者进行比较）发现，这两种方案之间的疗效没有显著差异。[774]

最近的RCT 荟萃分析得出结论，EGFR 抑制剂对*RAS* 野生型mCRC 患者 的治疗具有明显的临床益处。[601,775]具有已知*KRAS* 或*NRAS* 突变的患者 不应接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗，单独使用或与其他抗癌药物联合使用 均不可，因为它们几乎没有获益的可能性，而且暴露于毒性和费用也不合理（参见以上的全身治疗的生物标志物、*KRAS* 和*NRAS* 突变，以了解更多信息）。个别试验将在下面讨论。

使用西妥昔单抗或帕尼单抗与严重的输液反应有关，包括过敏反应，分别在3% 和1% 的患者中出现。[616,773]根据病例报告和一项小试验可知，对西妥昔单抗有严重输液反应的患者使用帕尼单抗似乎是可行的。[776-778]皮肤毒性是这两种药物的副作用，不被视为输液反应的一部分。西妥昔单抗和帕尼单抗的皮肤反应的发生率和严重程度似乎非常相似。此外，在接受任一种药物的患者中，皮疹的存在和严重程度已被证明可以预测疾病缓解和存活期有所增加。[597,599,779-782]最近的NCCN 工作组讨论了与抗EGRF 抑制剂相关的皮

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

肤病学和其他毒性的治疗。[783] 西妥昔单抗和帕尼单抗也与静脉血栓栓塞和其他严重AE 的风险相关。[784,785]

根据 PACCE 和 CAIRO2 试验的结果，专家组强烈建议不要同时使用贝伐珠单抗联合西妥昔单抗或帕尼单抗（参见上文贝伐珠单抗）。[683,684] 下面对评估EGFR 抑制剂与各种化疗药物联合使用的几项试验进行讨论。

西妥昔单抗/帕尼单抗和原发性肿瘤偏侧性：越来越多的数据表明，原发肿瘤的位置对mCRC 中EGFR 抑制剂的反应有预后和预测的作用。[786-794] 例如，已根据原发性肿瘤的偏侧性对75 例mCRC 患者的结果进行分析，这 些患者在3 个意大利研究中心接受了西妥昔单抗、帕尼单抗或西妥昔单抗/ 伊立替康的一线或后续治疗。[787] 右侧原发性肿瘤患者无缓解，而左侧原发 性肿瘤患者的缓解率为41% (P = 0.003)。右侧和左侧肿瘤患者的中位PFS

在III 期CALGB/SWOG 80405 试验中，患者的一线治疗为原发性肿瘤偏侧性的预测作用及对EGFR 抑制剂的反应提供了最有力证据。[791] 研究显示，对于具有*RAS* 野生型右侧原发性肿瘤（盲肠至肝曲）的患者，使用贝伐珠单抗一线治疗的OS 比使用西妥昔单抗一线治疗的更长（HR 为1.36；95% CI 为0.93-1.99；P = 0.10），而对于具有所有*RAS* 野生型左侧原发性肿瘤（脾曲至直肠）的患者，使用西妥昔单抗的OS 比使用贝伐珠单抗的更长（HR 为0.77；95% CI 为0.59-0.99；P = 0.04）。[795] 西妥昔单抗与贝伐珠 单抗相比，左侧原发肿瘤组的OS 延长（39.3 个月vs. 32.6 个月），而右侧原发肿瘤组的OS 缩短（13.6 个月对比29.2 个月）。其他当代研究的回 顾性分析证实了这一结果。[794]

这些和其他数据表明，如果原发性肿瘤位于右侧，西妥昔单抗和帕尼单抗对mCRC 患者几乎没有任何益处。[786,787,789] 专家组认为，原发性肿瘤的偏侧性是分子亚型在整个结肠内非随机分布的替代物，对左右侧肿瘤之间基因组差异的持续分析[796] 将有助于更好地理解对所观察到的EGFR 抑制剂反应差异的生物学解释。在此之前，只有原发性肿瘤位于结肠左侧（脾曲至直肠）的患者才可以在转移性疾病的一线治疗中使用西妥昔单抗或帕尼单抗。也有证据表明，在后续的治疗中，偏侧性可以预测对EGFR 抑制剂的反应，[786,787,789] 但专家组等待更明确的研究。在获得这些数据之前，所有*RAS/BRAF* 野生型肿瘤患者都可以考虑在后续的治疗中使用帕尼单抗或西妥昔单抗（如果之前没有使用过这两种药物的话）。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

95% CI 为0.54-0.88），而*RAS*基因突变的患者则没有OS 益处（HR 为1.05； 95% CI 为0.86-1.28）。[798]

帕尼单抗和*FOLFIRI*：基于对二线治疗数据的推断，FOLFIRI 联合帕尼单抗被列为mCRC 一线治疗的一种选择。[628,729,799,800]

西妥昔单抗和*FOLFOX*：几项试验评估了FOLFOX 和西妥昔单抗联合用于mCRC 的一线治疗。随机化II 期OPUS 试验注册的具有已知肿瘤*KRAS*外显子2 状态的患者亚组的回顾性评价中，相比*KRAS*外显子2 野生型肿瘤患者亚组单独使用FOLFOX，在FOLFOX 中添加西妥昔单抗与客观缓解率升高（61% vs. 37%；OR 为2.54；*P* = 0.011）以及发生疾病进展的风 险略微较低（7.7 个月对比7.2 个月[15 天的差异]；HR 为0.57；95% CI 为0.36-0.91；*P* = 0.016）相关。[593] 对于以*KRAS*野生型外显子2 为特征 的肿瘤患者，客观缓解率和PFS 的统计学显著益处有支持性数据，该研究 的更新也为此数据提供了支持，但是，在化疗中加入西妥昔单抗并没有观察 到中位OS 益处（西妥昔单抗组为22.8 个月，单纯化疗组为18.5 月；HR 为0.85；*P* = 0.39）。[801]

此外，在近期的随机化III 期MRC COIN 试验中，对于具有局部进展期或mCRC 和野生型*KRAS*外显子2 的患者，在作为一线治疗的FOLFOX 或CAPEOX 中加入西妥昔单抗对OS（17.9 vs. 17.0 个月；*P* = 0.067）或PFS（两组均为8.6 个月；*P* = 0.60）均没有益处。[619] 然而，COIN 试验的探索性分析表明，在接受FOLFOX 而非CAPEOX 的患者中，添加西妥昔单抗可能有益处。[619]

值得注意的是，最近的试验检验了在含奥沙利铂的方案中添加西妥昔单抗在具有进展期或mCRC 和野生型*KRAS*外显子2 的患者的一线治疗中的有效性，但这些试验没有显示出任何益处。在北欧结直肠癌生物调节组的随机化 III 期NORDIC VII 研究中，在北欧FLOX 方案中加入西妥昔单抗对该人群 的OS 或PFS 没有益处。[802]

然而，超过1000 例患者的随机化III 期CALGB/SWOG 80405 试验的结果（在下文一线治疗中的西妥昔单抗或帕尼单抗对比贝伐单中有讨论）显示，FOLFOX 联合西妥昔单抗在mCRC 的一线治疗中有效。[689]III 期开放标签、随机化TAILOR 试验确认了该结果，经报道，在具有*RAS*野生型mCRC 的患者中，相比单独的FOLFOX 治疗，一线的西妥昔单抗加上FOLFOX 治疗对PFS（9.2 vs. 7.4 个月；*P* = 0.004）、OS（20.7 vs. 17.8 个月；*P* = 0.02）和ORR（61.1% vs. 39.5%；*P* < 0.001）有益处。[803] 因此，专家组建议将西妥昔单抗联合FOLFOX 作为患有进展期或转移性疾病的*RAS/BRAF*野生型患者的初始治疗方案。

新的EPOC 试验因符合试验方案规定的无效标准而提前终止，它发现西妥昔单抗联合化疗在围手术期转移性疾病治疗的情况中没有益处（>85% 接受了FOLFOX 或CAPEOX；既往使用过奥沙利铂的患者接受 FOLFIRI）。[804] 事实上，观察到的预期事件少于半数，西妥昔单抗组的 PFS 显著降低（14.8 vs. 24.2 个月；HR 为1.50；95% CI 为1.00-2.25；*P* < 0.048）。在末例患者招募后5 年进行的新EPOC 后续分析报告，与单独化疗相比，化疗联合西妥昔单抗的中位OS 缩短（55.4 vs. 81.0 个月；HR，1.45；95% CI，1.02-2.05；*P* = 0.036）。[805] 因此，专家组警告说，西妥昔单抗在 围手术期情况中可能对患者有伤害。因此，专家组不建议在可切除疾病患者中使用FOLFOX 联合西妥昔单抗，对于可能转化为可切除状态的不可切除疾病患者应慎用。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

帕尼单抗和*OLFOX*：帕尼单抗联合FOLFOX [600,688] 或FOLFIRI [728] 也被研究用于mCRC 患者的一线治疗。大型、开放标签、随机PRIME 试验在具有*KRAS/NRAS* 野生型进展期CRC 的患者中将帕尼单抗联合FOLFOX 与单 独的FOLFOX 进行比较，研究表明，加入帕尼单抗对PFS（HR 为0.72； 95% CI 为0.58-0.90；*P* = 0.004）和OS（HR 为0.77；95% CI 为 0.64-0.94；*P* = 0.009）有统计学显著的改善。[600] 因此，FOLFOX 和帕尼单 抗的联合仍然是进展期或转移性疾病患者的初始治疗方案。重要的是，在 PRIME 试验中，帕尼单抗的添加对*KRAS/NRAS* 突变的肿瘤患者的PFS 有不利影响（*进一步讨论见上述全身治疗生物标志物中的KRAS 和NRAS 突变*）。[600]

在一线治疗中的西妥昔单抗或帕尼单抗对比贝伐单： 德国AIO 小组的随机化、开放标签、多中心FIRE-3 试验比较了FOLFIRI + 西妥昔单抗与FOLFIRI + 贝伐珠单抗在一线*KRAS* 外显子2 野生型转移性疾病中的疗效。[615] 该试验没有达到其主要终点，即研究者在592 例随机化患者中观察到的客观缓解率（62.0% vs. 58.0%；*P* = 0.18）。两组之间的PFS 几乎相同，但据报道，西妥昔单抗组的OS 有统计学上显著的改善（28.7 vs. 25.0 个月；HR 为0.77；95% CI 为0.62-0.96；*P* = 0.017）。专家组对该试验 提出了几项批评，包括缺乏第三方审查和二线治疗的比率低。[806,807] 虽然两 组间的AE 发生率相似，但在接受西妥昔单抗的患者中观察到更多皮肤毒性事件。

近期报道了III 期CALGB/SWOG 80405 试验的结果，该试验比较了FOLFOX/FOLFIRI 与西妥昔单抗或贝伐珠单抗。[689] 在该研究中，野生型*KRAS* 外显子2 患者接受FOLFOX (73%) 或FOLFIRI (27%) 治疗，并随机分配至接受西妥昔单抗或贝伐珠单抗。两组间的OS 主要终点相当，贝伐珠单抗组为29.0 个月，西妥昔单抗组为30.0 个月（HR 为0.88；95% CI 为0.77-1.01；*P* = 0.08）。

随机化多中心II 期PEAK 试验的结果也已发表，该试验在野生型*KRAS* 外显子2 患者的一线治疗中将FOLFOX/帕尼单抗与FOLFOX/贝伐珠单抗进行比较。[808] 在基于扩展肿瘤分析的170 例野生型*KRAS/NRAS* 患者的亚组 中，帕尼单抗组的PFS 更好（13.0 vs. 9.5 个月；HR 为0.65；95% CI 为 0.44-0.96；*P* = 0.03）。观察到OS 有改善的趋势（41.3 vs. 28.9 个月； HR 为0.63；95% CI 为0.39–1.02；*P* = 0.06）。PEAK 试验的最终分析确 认，相比FOLFOX/贝伐珠单抗，FOLFOX/帕尼单抗在野生型*RAS* 患者中 显示出较长的PFS（12.8 vs. 10.1 个月；HR 为0.68；95% CI 为0.48- 0.96；*P* = 0.029）。[809] 尽管这些数据引人关注，但由于样本量小和亚组分析的局限性，未能得出明确的结论。[810]

经济分析表明，在mCRC 的一线治疗中，贝伐珠单抗可能比EGFR 抑制剂更有成本效益，[811] 尽管最近的分析显示了相反的结果。[812,813]

此时，专家组认为，在一线*RAS/BRAF* 野生型转移瘤治疗情况中，在化疗中加入西妥昔单抗、帕尼单抗或贝伐珠单抗是等效的选择。

在一线治疗中，帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单抗用于dMMR/MSI-H 疾病

III 期、随机、开放标签 KEYNOTE-177 研究评价了 307 例 MSI-H/dMMR mCRC 患者使用帕博利珠单抗与化疗联合或不联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗作为一线治疗的情况。[814] 发现帕博利珠单抗组中位PFS 较化疗组长（16.5 vs. 8.2 个月；HR，0.60；95% CI，0.45-0.80；*P* = 0.0002）。帕

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

博利珠单抗组确认的ORR 为43.8%，化疗组为33.1%。接受帕博利珠单抗治疗的22% 患者和化疗治疗的66% 患者报告了≥3级治疗相关AE。

同样，II 期CheckMate-142 试验评价了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于一线治疗dMMR/MSI-H mCRC 的作用。II 期CheckMate-142 试验的一项2019 年摘要报告了45 例既往未经治疗的MSI-H/dMMR mCRC 患者的结 果。[815]ORR 为60%（95% CI 为44.3%-74.3%），中位随访时间为 13.8 个月。经过19.9 个月的随访后，研究者评估的ORR 为64%（95% CI 为49%-78%），疾病控制率为84%（95% CI 为71%-94%），且缓解的持续时间未达到。随访19.9 个月后，20% 的患者出现3 级或4 级治疗相 关的AE，11% 的患者因AE 而停药。2020 年摘要报告了同一试验长期随 访的结果。[816]中位随访29.0 个月，ORR 增加至69%，CR 率为13%。虽 然尚未达到中位PFS 和OS，但这些结局指标的24 个月发生率分别为 74% 和79%。治疗相关AE 和停药率与早期分析相似。CheckMate-142（包括纳武利尤单抗单独使用或与伊匹木单抗联合，作为后续治疗）试验的 *其他结果的讨论请见下文非一线治疗中帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单 抗用于dMMR/MSI-H疾病*）。

基于这些数据，专家组建议将帕博利珠单抗或纳武利尤单抗单药或与伊匹木单抗联合作为 MSI-H/dMMR mCRC 患者的一线治疗选择，无论患者是否适 合接受强化治疗。建议使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于不适合强化治 疗的患者，属于2B 类，因为考虑到联合治疗的潜在毒性。

二线或随后的全身治疗

发生转移性疾病进展后关于治疗的决定取决于以前的治疗。专家组建议，对于经标准疗法治疗后出现疾病进展的患者，不应使用丝裂霉素、α干扰素、紫杉烷类、甲氨蝶呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、厄洛替尼或吉西他滨作为单一药物或联合用药。在这种情况下，这些药物还没显示出具有有效性。此外，在对耐5-FU 的CRC 患者的II 期研究中，使用单药卡培他滨时未观察到任何客观缓解。[817]

对于之前接受过治疗的患者，在首次疾病进展后建议使用的治疗方案取决于初始治疗方案，并在指南中进行了概述。

相对于最佳支持治疗[818]或输注型5-FU/LV，在出现首次疾病进展后给予伊立替康单药可以显著改善OS。[819]在Rougier 等人的研究中，[819]伊立替康的中位PFS 是4.2 个月，5-FU 的是2.9 个月（P = 0.030），而据Cunningham 等人[818]报道，伊立替康组的1 年存活率为36.2%，支持疗法组的为13.8% (P = 0.0001)。对5 项RCT 的荟萃分析表明，FOLFIRI 的OS 益处没有优于单独使用伊立替康获得的OS 益处。[820]此外，在首次mCRC 疾病进展后将FOLFOX 与伊立替康单药疗法进行比较时，在Intergroup N9841 试验中未观察到OS 的显著差异。[821]

一项随机化试验的荟萃分析发现，在一线治疗后添加靶向药物可改善结果，但也会增加毒性.[822]另一项荟萃分析显示，在因一线抗血管生成药物出现疾病进展之后，继续使用抗血管生成药物具有OS 和PFS 益处。[823]在下方讨论与特定生物治疗相关的数据。

非一线治疗情况中的西妥昔单抗和帕尼单抗

对于因不含EGFR 抑制剂的治疗出现疾病进展的野生型 *KRAS/NRAS/BRAF* 患者，建议使用西妥昔单抗或帕尼单抗加伊立替康、西妥昔单抗或帕尼单抗加FOLFIRI 或者西妥昔单抗或帕尼单抗单药[595]。对于因确实含有EGFR

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

抑制剂的治疗出现疾病进展的野生型 *KRAS/NRAS/BRAF* 患者，在后续的治疗中不建议给予EGFR 抑制剂。没有数据支持在另一种药物失败后改用西妥昔单抗或帕尼单抗，专家组建议不要这样做。

在一项开放标签的III 期试验中，帕尼单抗被研究作为单一的药物用于mCRC 的治疗中，适用于因奥沙利铂/伊立替康化疗出现疾病进展的患者。[824] 在该试验中已知 *KRAS* 外显子2 肿瘤状态的患者亚组的回顾性分析中，帕尼单抗对比最佳支持治疗的益处在患有 *KRAS* 外显子2 野生型肿瘤的患者中有所增加。[591]PFS 为12.3 周对比7.3 周，倾向于支持帕尼单抗组。在野生型组和突变组中，对帕尼单抗的反应率分别为17% 与0%。[591] 一项近期的III 期试验将单药帕尼单抗与最佳支持治疗进行比较，患者患有野生型 *KRAS* 外显子2 mCRC 且因奥沙利铂和伊立替康化疗出现疾病进展。[825] 帕尼单抗改善了OS 主要终点（10.0 vs. 7.4 个月；HR 为0.73；95% CI 为0.57-0.93；$P < 0.01$）。

帕尼单抗也被研究用于进展性mCRC 的联合治疗。在 *KRAS* 外显子2 野生型肿瘤患者（入组了大型研究181，该研究比较单独使用FOLFIRI 与FOLFIRI 加上帕尼单抗作为mCRC 的二线治疗）之中，生物制剂的添加与中位PFS 的改善相关（5.9 vs. 3.9 个月；HR 为0.73；95% CI 为0.59-0.90；$P = 0.004$），尽管两组之间的OS 差异没有达到统计学意义。[729] 这些结果在研究181 的最终结果中得到确认。[800] 此外，对试验样本的重新分析表明，这种联合治疗的益处仅限于没有 *RAS* 突变的试验参与者。[826] 此 外，STEPP 验的二次分析表明，帕尼单抗联合伊立替康化疗用于二线治疗 具有可接受的毒性。[799] 随机化多中心PICCOLO 试验评估了伊立替康/帕尼单抗的安全性和有效性，但未达到其改善野生型 *KRAS/NRAS* 肿瘤患者OS 的主要终点。[628]

西妥昔单抗作为单独的药物以及[595,779,827,828] 与伊立替康联合使用，[827] 已被研究用于因转移性疾病初始治疗（不含西妥昔单抗或帕尼单抗）出现疾病进展的患者。一项大型III 期研究将伊立替康与西妥昔单抗联合或不联合进行比较，研究结果显示在OS 方面没有差异，但相比于单独使用伊立替康，伊立替康联合西妥昔单抗的缓解率和中位PFS 有显著提高。[829] 重要的是，本研究未确定 *KRAS* 状态，且含西妥昔单抗的组中毒性更高（例如皮疹、腹泻、电解质紊乱）。[829]

在已知 *KRAS* 外显子 2 肿瘤状态的患者（接受西妥昔单抗单药疗法作为二线治疗）亚组的回顾性分析中，[779] 帕尼单抗对比最佳支持治疗的益处在患有 *KRAS* 外显子 2 野生型肿瘤的患者中有所增加。[595] 对于这些患者，中位PFS 为 3.7 vs. 1.9 个月（HR 为 0.40；95% CI 为 0.30-0.54；$P < 0.001$）、中位OS 为9.5 vs. 4.8 个月（HR 为0.55；95% CI 为0.41-0.74；$P < 0.001$），倾向于支持西妥昔单抗组。[595]

随机化、多中心、开放标签、非劣效III 期ASPECCT 试验在化疗难治性转 移瘤治疗中将西妥昔单抗单药与帕尼单抗单药进行比较。[830] 达到了主要的 非劣效性OS 终点，使用帕尼单抗的中位OS 为10.4 个月（95% CI 为 9.4-11.6），使用西妥昔单抗的为10.0 个月（95% CI 为9.3-11.0）（HR 为0.97；95% CI 为0.84-1.11）。两组间的AE 发生率相似。ASPECCT 的最终分析得出了相同的结论，报告称，使用帕尼单抗的中位OS 为10.2 个月，使用西妥昔单抗的为9.9 个月（HR 为0.98；95% CI 为 0.82-1.07）。[831]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

随机化、多中心II 期SPIRITT 试验将182 例*KRAS* 野生型肿瘤患者（因一线奥沙利铂类治疗加贝伐珠单抗出现疾病进展）进行随机分配，分至接受FOLFIRI 加贝伐珠单抗或FOLFIRI 加帕尼单抗。[832]两组间PFS 的主要终 点无差异（帕尼单抗组为7.7 个月，贝伐珠单抗组为9.2 个月；HR 为 1.01；95% CI 为0.68-1.50；*P* = 0.97）。

非一线治疗情况中的贝伐珠单抗

在TML (ML18147) 试验中，mCRC 患者（使用含贝伐珠单抗的方案时发生疾病进展）接受二线治疗，包括含有或不含贝伐珠单抗的不同化疗方案。[833]该研究达到了它的主要终点，患者继续使用贝伐珠单抗，OS 有一定程度的改善（11.2 个月对比9.8 个月；HR 为0.81；95% CI 为0.69–0.94；*P* = 0.0062）。该试验的亚组分析发现，这些治疗效果与*KRAS* 外显子2 状态无关。[834]

GONO 小组的III 期随机化BEBYP 试验也报告了类似的结果，其中，在使用贝伐珠单抗时发生疾病进展之后，患者继续使用贝伐珠单抗加不同的化疗方案，患者的PFS 为6.8 个月，相比对照组为5.0 个月（HR 为0.70； 95% CI 为0.52-0.95；*P* = 0.001）。[835]贝伐珠单抗组的OS 也有改善（HR 为0.77；95% CI 为0.56-1.06；*P* = 0.04）。EAGLE 试验将387 例患者（接受奥沙利铂型治疗联合贝伐珠单抗后出现疾病进展）随机分配至接受FOLFIRI 加5 或10 mg/kg 贝伐珠单抗的二线治疗。[836]两组间PFS 或治疗失败时间无差异，说明5 mg/kg 贝伐珠单抗是mCRC 二线治疗的合适剂量。

通过对来自美国肿瘤学iKnowMed 电子病历系统的573 例患者的回顾性分析，我们还在社区肿瘤学治疗情况中对出现贝伐珠单抗相关疾病进展后贝伐珠单抗的继续使用进行研究。[837]多变量分析显示，不会引起疾病进展的贝伐珠单抗与OS 更长（HR 为0.76；95% CI 为0.61-0.95）以及疾病进展后OS 更长（HR 为0.74；95% CI 为0.60-0.93）相关。ARIES 观察性群组的分析发现了类似的结果，即继续使用贝伐珠单抗导致疾病进展后的存活期更长（HR 为0.84；95% CI 为0.73-0.97）。[838]

总的来说，这些数据（连同VELOUR 试验的数据，如下文所述）表明，在二线治疗中继续使用VEGF 阻滞剂具有非常轻微但在统计学上显著的OS 益处。专家组在2013 年版的结肠癌和直肠癌NCCN Guidelines 中将贝伐 珠单抗的继续使用添加到二线治疗方案中。它可以添加到不包含另一靶向药物的任何方案中。专家组认识到缺乏数据表明在这种情况下单独使用伊立替康对贝伐珠单抗有益，但认为该方案是可接受的，特别是对于接受5-FU 或卡培他滨治疗方案时出现疾病进展的患者。当血管生成药物用于二线治疗时，基于毒性和/或成本，贝伐珠单抗优于阿柏西普和雷莫西尤单抗（如下文 所述）。[839]在二线治疗之外，贝伐珠单抗可与曲氟尿苷-替吡嘧啶联合使用 [更多信息见下文的*曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)*]。

在接受一线治疗方案（不含贝伐珠单抗）时出现疾病进展之后，也可以考虑将贝伐珠单抗与二线治疗结合使用。[840]然而，没有数据支持在治疗方案中加入贝伐珠单抗（因同一治疗方案而出现疾病进展后）。随机化III 期ECOG E3200 研究（患者接受不含贝伐珠单抗的一线治疗方案后出现疾病进展）表明，在二线FOLFOX 中添加贝伐珠单抗可略微提高生存率。[840]对于接受FOLFOX 加贝伐珠单抗的患者，中位OS 为12.9 个月，相比单独 使用FOLFOX 进行治疗的患者则为10.8 个月(*P* = 0.0011)。[840]不建议使 用贝伐珠单抗单药，因为与单独FOLFOX 治疗组或FOLFOX 加贝伐珠单 抗治疗组相比，它的疗效较差。[840]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

阿柏西普

阿柏西普是一种重组蛋白，其部分人VEGF 受体1 和2 与人IgG1 的Fc 部分融合。[841] 其旨在用作VEGF 捕获剂，阻止VEGF 受体的激活从而抑 制血管生成。VELOUR 试验在mCRC 患者（在接受一个含有奥沙利铂的方 案治疗后出现疾病进展）中对二线阿柏西普进行测试。该试验达到了它的主要终点，OS 有小改善（FOLFIRI/阿柏西普为13.5 个月，FOLFIRI/安慰剂为12.1 个月；HR 为0.82；95% CI 为0.71-0.94；*P* = 0.003）。[842] 来自VELOUR 试验的预先规定的亚组分析发现，在既往接受贝伐珠单抗治疗的患者中，阿柏西普组与安慰剂组的中位OS 分别为12.5 个月（95% CI 为10.8-15.5）与11.7 个月（95% CI 为9.8-13.8），在既往未接受贝伐珠单抗治疗的患者中则分别为13.9 个月（95% CI 为12.7-15.6）与12.4 个月（95% CI 为11.2-13.5）。[843]

VELOUR 试验中，与阿柏西普治疗相关的 AE 导致 26.6% 的患者停药，而安慰剂组的停药率为 12.1%。[842] 最常见的停药原因是虚弱/疲劳、感染、腹泻、高血压和静脉血栓栓塞事件。

阿柏西普仅在与FOLFIRI 联合使用时，才会在未接受过FOLFIRI 的患者中表现出活性。没有数据显示FOLFIRI + 阿柏西普对接受FOLFIRI + 贝伐珠单抗时出现疾病进展的患者具有活性，反之亦然，也没有数据显示阿柏西普单药具有活性。此外，在II 期AFFIRM 研究中，在mCRC 患者的一线治疗 中将阿柏西普添加至FOLFIRI 没有任何益处，而且会增加毒性。[844] 因此， 专家组增添阿柏西普作为二线治疗方案，仅在使用不含伊立替康的治疗而出 现疾病进展后与FOLFIRI 或伊立替康联合使用。然而，基于毒性和/或成 本，在这种情况下，专家组更偏向于选择贝伐珠单抗，而非阿柏西普和雷莫 芦单抗（如下所述）。[839]

雷莫西尤单抗

另一种抗血管生成药物雷莫西尤单抗是一种人源性单克隆抗体，针对VEGF 受体2 的胞外域，以阻断VEGF 信号。[845] 在多中心III 期RAISE 试验中，将1072 例mCRC 患者（接受氟尿嘧啶/奥沙利铂/贝伐珠单抗一线治疗时，患者出现疾病进展）随机化分配至接受FOLFIRI 联合雷莫西尤单抗或安慰剂。[846]ITT 人群的OS 的主要终点已经达到，在雷莫西尤单抗组和安慰剂组中分别 是13.3 个月和11.7 个月，HR 为0.84（95% CI 为0.73-0.98；*P* = 0.02）。PFS 也随着雷莫西尤单抗的加入而得到改善，两组分别为5.7 个月和4.5 个月（HR 为0.79；95% CI 为0.70-0.90；*P* < 0.0005）。随后，据RAISE 试验的亚组分析报道，在具有不同*KRAS* 突变状态、一线治疗疾病进展时间和年龄的患者亚组之中，疗效和安全性均相似。[847]

在RAISE 试验中，因AE 导致的停药率在雷莫西尤单抗组为11.5%，在安慰剂组中为4.5%。最常见的3 级或更严重的AE 是中性粒细胞减少、高血压、腹泻和疲劳。此外，对6 项III 期试验的荟萃分析显示，与安慰剂对照组相比，雷莫西尤单抗没有增加动脉血栓栓塞事件、静脉血栓栓塞事件、严重出血或严重GI 出血的风险。[848] 这些结果表明，雷莫西尤单抗在抗血管生成药物中是截然不同的，因为它不会增加这些事件的风险。

考虑到 RAISE 试验的结果，专家组增添雷莫西尤单抗作为二线治疗方案，在使用不含伊立替康的治疗而出现疾病进展后与 FOLFIRI 或伊立替康联合使用。关于阿柏西普，没有数据显示FOLFIRI + 雷莫西尤单抗对接受FOLFIRI + 贝伐珠单抗时出现疾病进展的患者具有活性，反之亦然，也没有数据显示雷莫西尤单抗单药具有活性。当血管生成药物用于这种情况时，基于毒性和/或成本，专家组会优先选择贝伐珠单抗，而非阿柏西普和雷莫西尤单抗。[839]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

在非一线治疗中，康奈非尼+ 西妥昔单抗或帕尼单抗用于BRAF V600E 突变阳性疾病

在转移性、*BRAF* V600E 突变阳性CRC 的随机III 期BEACON 试验中，研究了BRAF 抑制剂康奈非尼与MEK 抑制剂比美替尼以及西妥昔单抗的组 合。[849,850]BEACON 试验的安全性引入显示，在纳入了疗效分析的29 例患 者之中，具有良好的疗效结果，ORR 为48%（95% CI 为29.4%-67.5%）。在安全性导入的30 例经治疗的患者中，最常见的3 级或4 级AE 是疲劳(13%)、贫血(10%)、肌酐磷酸激酶升高(10%)、天冬氨酸转氨 酶(AST) 升高(10%) 和尿路感染(10%)。[849]

随后，BEACON 试验的随机部分报告了类似的可喜结果，包括阳性OS 结果。[850]在这部分研究中，665 例患者被随机分组，接受三药联合治疗、康奈非尼和西妥昔单抗双药联合治疗、或者西妥昔单抗加伊立替康或FOLFIRI 的对照治疗。BEACON 的最终结果报告中位随访12.8 个月后，对照组、二联组和三联组的中位OS 分别为5.9 个月、9.3 个月和9.3 个 月。[851]ORR 分别为2%、20% 和27%，3 级或以上AE 发生率在三联治疗 组中最高，但与二联治疗相比，加用比美替尼未改善OS 或ORR。生活质 量评估显示，与对照组相比，二联和三联治疗方案维持生活质量的时间同样延长。基于该报告，NCCN 专家组得出结论，对于*BRAF* V600E 突变的mCRC 患者，应仅推荐康奈非尼与西妥昔单抗或帕尼单抗的二联方案。

现有关于西妥昔单抗或帕尼单抗联合伊立替康和威罗菲尼[852]或达拉非尼 + 曲美替尼[853]治疗 *BRAF* V600E 突变阳性 mCRC 的数据。然而，基于含康奈非尼二联治疗的优越数据和/或较低毒性，专家组投票表示不将这些方案的建议纳入当前版本的指南中。

HER2 扩增疾病的全身治疗选择

专家组推荐三种不同的方案作为HER2 扩增mCRC 后续治疗的选择：fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd) 单药治疗或曲妥珠单抗与帕妥珠 单抗或拉帕替尼联合治疗。这些方案也可能适用于不适合强化治疗的既往未 经治疗的HER2 扩增mCRC 患者。NCCN 专家组注意到，FDA 批准的生 物仿制药可以代替曲妥珠单抗，只要在这些指南中推荐使用这种疗法（请参 见以上的生物仿制药以了解更多信息）。临床试验结果支持每一治疗方案， 详述如下。

曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗：在 MyPathway 的亚组分析中研究了 HER2 抑制剂曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的联合治疗方案，MyPathway 是一项 IIa 期多篮子研究。[854]这个亚组包括 57 例以前接受过治疗的 HER2 扩增 mCRC 患者，他们接受了帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的联合治疗。ORR 为32%（95% CI 为20%-45%），有1 例完全缓解和17 例部分缓解。37% 接受曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗的患者出现3 级或4 级AE，其中低钾血症和腹痛最为常见。另一项II 期篮子研究TAPUR 也研究了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合治疗HER2 扩增的mCRC。[855]在这项研究中，28 例强化预治疗、HER2 扩增的进展期CRC 患者接受了联合治疗。报告了4 例部分缓解和10 例疾病稳定至少16 周的病例，疾病控制率为50%，ORR 为14%。 2 例患者发生至少1 例3 级AE，包括贫血、输液反应和左心室功能障碍。

曲妥珠单抗 + 拉帕替尼：在多中心II 期HERACLES 试验中对曲妥珠单抗 联合HER2/EGFR 双抑制剂拉帕替尼进行了研究。[640]该试验包括27 例先 前接受过曲妥珠单抗和拉帕替尼治疗的HER2 阳性肿瘤患者。ORR 为30%（95% CI 为14%-50%），1 例完全缓解，7 例部分缓解，12 例患者病情

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

稳定。22% 接受曲妥珠单抗和拉帕替尼治疗的患者出现3 级AE，包括疲劳（4 例）、皮疹（1 例）和胆红素升高（1 例）。[640]

T-DXd：在一项II 期、多中心DESTINY-CRC01 试验中对HER2 靶向抗体和拓扑异构酶抑制剂偶联物进行了研究，该试验纳入了78 例既往接受过至 少两种治疗方案后进展的HER2 表达、*RAS/BRAF* 野生型不可切除和/或 mCRC 患者。[856]根据肿瘤HER2 表达水平将患者分为3 个队列（队列A： IHC 3+ 或IHC 2+/ISH+；队列B：IHC 2+/ISH -；队列C：IHC 1+）。在 队列A 中，主要终点ORR 为45.3%，有1 例完全缓解和23 例部分缓解。 该组的中位PFS 为6.9 个月，中位OS 尚未达到。队列B 或队列C 未报告 缓解。25% 的患者既往接受过抗HER2 治疗；这些患者的ORR 为 43.8%。61.5% 的患者发生 ≥3级治疗中出现的AE，其中中性粒细胞计数 降低和贫血最常见。值得注意的是，本试验中5 例患者发生了T-Dxd 相关 间质性肺病，包括2 例因该并发症导致的死亡（占所有患者的2.6）。

在非一线治疗中，帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、伊匹木单抗和 Dostarlimab-gxly 用于 dMMR/MSI-H 疾病

帕博利珠单抗是一种人源化的IgG4 单克隆抗体，可与PD-1 以高亲和力结合， 阻止其与PD-L1 和PD-L2 相互作用，从而实现免疫识别和应答。[655]

一项II 期研究评估了帕博利珠单抗在11 例dMMR CRC 患者、21 例pMMR CRC 患者和9 例dMMR 非结直肠癌患者中的活性。[857]所有患者均患有进 展性转移性疾病；结直肠组的患者已经通过两到四次的治疗取得了进展。主 要终点为免疫相关客观缓解率和20 周免疫相关PFS 率。免疫相关客观缓 解率在dMMR CRC 组、pMMR CRC 组、dMMR 非结直肠组中分别为 40%（95% CI 为12%-74%）、0%（95% CI 为0%-20%）、71%（95% CI 为29%-96%）。20 周免疫相关PFS 率分别为78%（95% CI 为 40-97）、11%（95% CI 为1-35）和67%（95% CI 为22-96）。这些结 果表明MSI 是预测帕博利珠单抗在肿瘤类型中的有效性的标志物。此外， dMMR CRC 组的中位PFS 和OS 未达到，而pMMR CRC 组的中位PFS 和OS 分别为2.2 个月和5.0 个月（疾病进展或死亡的HR 为0.10；$P < 0.001$）。另一项II 期研究KEYNOTE-164 在124 例既往接受过至少一线治疗的MSI-H/dMMR mCRC 患者中研究了帕博利珠单抗的疗效。[858]本研究中的患者根据是否接受2 线或2 线以上治疗（包括氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康）（队列A）或1 线或1 线以上治疗（队列B）分为2 个队列。两个队列的ORR 均报告为33%，发表时未达到中位缓解持续时间。队列A 和B 的中位PFS 分别为2.3 个月和4.1 个月。队列A 的中位OS 为31.4 个月，且队列B 尚未达到。队列A 中16% 的患者和队列B 中13% 的患者发生 ≥3级治疗相关AE，其中胰腺炎、疲乏、丙氨酸氨基转移酶升高和脂肪酶升高最常见。

纳武利尤单抗是另一种人源化的IgG4 PD-1 阻断抗体，[859]在II 期多群组CheckMate-142 试验中，对纳武利尤单抗联合或不联合伊匹木单抗用于mCRC 患者进行了研究。[860,861]该试验的一个群组包括74 例接受了纳武利尤单抗治疗的dMMR CRC 患者。这些患者的ORR 为31.1%（95% CI 为20.8-42.9），其中69% 的患者的疾病控制持续了至少12 周。在收集数据 时，缓解持续时间的中位数尚未达到。1 年时，PFS 和OS 分别为50% 和 73%。20% 的患者发生3 级或4 级药物相关AE，其中淀粉酶和脂肪酶升 高最为常见。[861]CheckMate-142 试验的另一个群组包括119 例接受了纳武 利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的dMMR CRC 患者。对于该群组，ORR 为 55%（95% CI 为45.2-63.8），持续至少12 周的疾病控制率为

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

80%。1 年时，PFS 和OS 分别为71% 和85%。此外，在患者报告的功能、症状和 生活质量的结果方面也观察到显著的、有临床意义的改善。32% 的患者发 生了3 至4 级治疗相关AE，但都是可控的。[860]CheckMate-142 试验中纳 武利尤单抗+ 伊匹木单抗的安全性特征的深入分析报告称，研究方案中预 先规定的特别临床关注的AE（例如内分泌、GI、肝、肺、肾和皮肤事件） 倾向于在治疗早期发生，可使用循证治疗算法进行管理，并消退。[862]

第三种人源化IgG4 PD-1 阻断抗体dostarlimab-gxly 已获得FDA 批准，用 于治疗dMMR 复发性或进展期实体瘤成人患者，这些患者在治疗中或治疗后 出现进展，并且没有令人满意的替代治疗方案。[863]一项正在进行的I 期 GARNET 研究在既往接受过进展期疾病全身性治疗的进展期实体瘤患者中对 dostarlimab-gxly 进行了安全性和疗效评估。[864]该试验的队列F 纳入了 dMMR 或POLEmut 非子宫内膜实体瘤患者，其中大部分是胃肠道癌。在 疗效分析的106 名患者中，dMMR 病例中确认的ORR 为38.7% (95% CI，29.4–48.6)，其中7.5% 达到完全缓解。 特别是对于CRC，ORR 为 36.2% (95% CI，25.0–48.7)。在纳入安全性分析的144 名患者中，68.8% 的患者报告了治疗相关AE，8.3% 的患者发生至少1次≥3级AE。脂肪酶升高最为常见，两名患者因治疗相关AE 停用dostarlimab-gxly。

基于这些数据，专家组建议帕博利珠单抗、纳武利尤单抗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或 dostarlimab-gxly 作为转移性 dMMR/MSI-H CRC 患者的后续治疗方案。这些治疗方法仅适用于以前未接受检查点抑制剂的患者。临床试验 正在进行，以确认这些药物在这种情况下的益处。

尽管PD-1 免疫检查点抑制剂通常耐受性良好，但严重的不良反应（许多是免疫介导的）在高达21% 至41% 的患者中发生。[857,860,861,865]最常见的免疫介导副作用发生于皮肤、肝脏、肾脏、胃肠道、肺和内分泌系统。[866-868]在 接受检查点抑制剂治疗的患者中，约有3% 至7% 的患者出现肺炎，这是 PD-1 抑制剂最严重的副作用之一。[866,869-871]

在非一线治疗中，拉罗替尼或 Encorafenib 用于NTRK 融合阳性疾病

最近的研究估计大约0.2% 到1% 的CRC 携带 *NTRK* 基因融合。[651,652]两种靶向治疗药物，拉罗替尼和Encorafenib，已经被FDA 批准用于治疗转移性、不可切除的实体瘤患者，这些实体瘤有 *NTRK* 基因融合，无论原发性肿瘤位于哪个位置，都没有令人满意的替代治疗方案。[872,873]

对三项研究（I 期包括成人，I/II 期NAVIGATE 研究包括儿童，II 期包括青少年和成人）的汇总分析研究了拉罗替尼在55 例 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤患者（包括4 例结肠癌患者）中的安全性和有效性。[650]对于整个人群，独立评审确定ORR 为75%（95% CI 为61%-85%），研究者评估确定ORR 为 80%（95% CI 为67%-90%），[650]尽管说明书中特别提到结肠肿瘤的 ORR 为 25%。[873]经发现，拉罗替尼的耐受性良好，因为大多数 (93%) 不 良事件为1 级或2 级，超过5% 的患者没有发生与治疗相关的3级或4 级 AE。[650]这3 项研究的后续分析纳入了159 例患者，8 例为结肠癌患者，并 且报告了与早期分析相似的结果。[874]在这项后期分析中，研究者评估的 ORR 为79% (95% CI, 72%-85%)，完全缓解率为16%。在NAVIGATE 研究中接受拉罗替尼治疗的14 例GI 癌症患者的分析报告中位PFS 为5.3 个 月(95% CI, 2.2-9.0)，中位OS 为33.4 个月(95% CI, 2.8-36.5)。[875]5 例患者的缓解持续存在，导致其结果被删失。在8 例结肠癌患者中，50% 显示 部分缓解，50% 显示疾病稳定。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

在54 例进展期或转移性*NTRK*基因融合阳性实体瘤成人患者中进行的3 项全球I/II 期研究（ALKA-372-001、STARTRK-1 和STARTRK-2）综合分析检测了Encorafenib的疗效和安全性。[876]对于整个人群，经独立审查确定，ORR 为57%（95% CI 为43.2%-70.8%），PFS 中位数为11 个月（95% CI 为8.0-14.9），OS 中位数为21 个月（95% CI 为14.9 至无法估计）。中位缓解持续时间为10 个月（95% CI，7.1-无法估计）。在本研究的4 例CRC 患者中，1 例记录为缓解。值得注意的是，在中枢神经系统转移患者中观察到类似的ORR（50% vs. 60%），这表明Encorafenib在该人群中具有 活性。经发现，Encorafenib的耐受性良好，因为大多数治疗相关的AE为1 级 或2 级，并且通过减少剂量可控，因此，很少(4%) 患者由于治疗相关的 AE 而停止治疗。

基于这些结果，专家组增加了拉罗替尼和Encorafenib作为*NTRK*基因融合阳 性疾病患者的后续治疗方案，确认这些治疗方法不适合大多数患者，因为在 CRC 中*NTRK*融合很罕见。

瑞戈非尼

瑞戈非尼是多种激酶（包括VEGF 受体、成纤维细胞生长因子[FGF] 受体、血小板源性生长因子[PDGF] 受体、BRAF、KIT 和RET）的小分子抑 制剂，参与包括肿瘤生长和血管生成在内的各种过程。[877]III 期CORRECT 试验将760 例患者（在使用标准治疗时出现疾病进展）随机分配至接受含 安慰剂或瑞戈非尼最佳支持治疗。[878]该试验达到了它的OS 主要终点（瑞戈非尼的为6.4 个月，安慰剂的为5.0 个月；HR 为0.77；95% CI 为0.64–0.94；P = 0.005）。PFS 也有显著但适度的改善（1.9 个月对比1.7 个月；HR 为0.49；95% CI 为0.42–0.58；P < 0.000001）。

该随机、双盲、III 期CONCUR 试验在中国内地、中国香港、韩国、中国台湾省和越南进 行。[879]在使用了2 个或以上先前的治疗方案后，将进展性mCRC 患者按 2:1 的比例随机分配至接受瑞戈非尼或安慰剂。中位随访7.4 个月后，204 例随机化患者达到了OS 的主要终点（瑞戈非尼组为8.8 个月，安慰剂组为 6.3 个月；HR 为0.55；95% CI 为0.40–0.77；P < 0.001）。

CORRECT 试验的瑞戈非尼组最常见的3 级或更高级别的AE 是手足皮肤 反应(17%)、疲劳(10%)、高血压(7%)、腹泻(7%) 和皮疹/脱皮(6%)。[878] 在所有试验中，接受瑞戈非尼治疗的1100 例患者中有0.3% 的人发生严重和致命的肝毒性。[877]在 4 项研究的荟萃分析中，包括 1078 例用瑞戈非尼治疗 CRC、GI 间质瘤 (GIST)、肾细胞癌或肝细胞癌的患者，所有级别和高级别的手足皮肤反应的总发生率分别为60.5% 和20.4%。[880]在500 例CRC 患者亚组中，所有级别的手足皮肤反应的发生率为46.6%。

其他研究也对瑞戈非尼治疗难治性mCRC 进行了研究。IIIb 期CONSIGN 试验评估瑞戈非尼用于25 个国家的2872 例难治性mCRC 患者中的安全 性。[881]REBECCA 研究评估了瑞戈非尼在同情性用药计划内的654 例 mCRC 患者群组中的安全性和有效性。[882]该前瞻性、观察性CORRELATE 研究在现实临床实践中评估了瑞戈非尼在1037 例mCRC 患者中的安全性 和疗效。[883] 瑞戈非尼在这两个试验中的安全性与疗效概况均与CORRECT 试验中的一致。

随机化II 期ReDOS 试验对使用替代剂量计划以减少与瑞戈非尼治疗相关的毒性进行了探究。[884]在116 例可评估的患者中，与标准剂量组(26%) 相比，剂量递增组开始使用第3 周期瑞戈非尼的患者百分比更高(43%)。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

与标准剂量组相比，在剂量递增组中几种最常见AE 的发生率也较低。基于这 些结果，专家组一致认为，剂量递增策略是瑞戈非尼剂量的适当替代方法。

瑞戈非尼仅在使用所有标准治疗时会出现疾病进展的患者中显示出活性。因此，专家组增加了瑞戈非尼作为耐化疗的mCRC 患者的额外治疗方案。可在曲氟尿苷替匹嘧啶前或后给药；没有数据提示这些治疗的最佳顺序。

曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)

曲氟尿苷替匹嘧啶是口服复合药物，由细胞毒性胸腺嘧啶类似物（即三氟胸苷）和胸腺嘧啶磷酸化酶抑制剂（即替吡嘧啶）组成，替吡嘧啶可以防止曲氟尿苷的降解。该药物在CRC 患者中的早期临床研究是有希望的。[885,886]

2015 年发表了双盲、随机化、对照、国际III 期RECOURSE 试验结果，[887]，此后不久，曲氟尿苷替匹嘧啶就获得了FDA 的批准。[888]将800 例mCRC 患者（既往通过使用至少2 个治疗方案后出现疾病进展）按2:1 随机分配至接受曲氟尿苷替匹嘧啶或安慰剂，达到了OS 的主要终点（5.3 个月对比7.1 个月；HR 为0.68；95% CI 为0.58-0.81；P < 0.001）。[887]PFS 的次要终点也有改善（1.7 个月对比2.0 个月；HR 为0.48；95% CI 为0.41-0.57；P < 0.001）。在RECOURSE 试验中，与三氟胸苷-盐酸替吡嘧啶有关的最常见AE 是中性粒细胞减少(38%)、白细胞减少(21%) 和发热性中性粒细胞减少(4%)；发生了一例与药物有关的死亡。[887]上市后监测研究没有发现任何意料之外的安全性信号，[889]而据RECOURSE 试验的亚组分析报告称，不管年龄、地理来源或*KRAS* 突变状态如何，疗效和安全性均相似。[890]

还在非一线背景中研究了曲氟尿苷替匹嘧啶和贝伐珠单抗联合给药。 C-TASK FORCE 是一项曲氟尿苷替匹嘧啶+ 贝伐珠单抗治疗既往接 受过氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、抗VEGF 治疗和抗EGFR 治疗（如合格）的mCRC 患者的开放标签、单组I/II 期研究。[891]本研究中的患者既 往未接受过瑞戈非尼治疗。16 周时主要终点PFS 为42.9%，12% 的患者 报告了治疗相关严重AE。基于C-TASK FORCE 的结果，启动了一项93 例患者的随机II 期试验，以比较曲氟尿苷替匹嘧啶联合和不联合贝伐 珠单抗在该患者人群中的作用。[892]在II 期试验中，允许既往接受VEGF 抑 制剂和/或瑞戈非尼治疗，但对研究资格并无要求。中位随访10 个月后，三 氟胸苷-盐酸替吡嘧啶单药治疗的中位PFS 为2.6 个月，与之相比，联合贝 伐珠单抗治疗的中位PFS 为4.6 个月（HR，0.45；95% CI，0.29-0.72；P = 0.0015）。两组的毒性相似，接受曲氟尿苷替匹嘧啶单药治疗的 患者中有45% 报告严重AE，接受曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗 治疗的患者中有41% 报告严重AE。57 例难治性mCRC 患者的一项回顾 性研究显示了相似的结果，曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗与不联合的中位OS 改善（14.4 个月对比4.5 个月；P < 0.001）。[893]

基于这些数据，专家组增加曲氟尿苷替匹嘧啶联合或不联合贝伐珠单 抗作为标准治疗后进展的患者的治疗选择。可以在瑞戈非尼之前或之后给 药；无数据表明这些治疗的最佳顺序，尽管真实世界数据显示，与瑞戈非尼 相比，患者对曲氟尿苷替匹嘧啶的依从性更好。[894]在RECOURSE 试 验中，144 例之前接触过瑞戈非尼的患者从曲氟尿苷替匹嘧啶中获得 的OS 益处（HR 为0.69；95% CI 为0.45-1.05）与656 例之前未接触过 瑞戈非尼的患者类似（HR 为0.69；95% CI 为0.57-0.83）。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

同时性转移性疾病的检查和治疗

对怀疑有大肠转移性同时性腺癌（例如结直肠肝转移）患者的检查项目应包括以下：全结肠镜检查、CBC、化学检查、CEA 测定、活检（如需）、以及胸部、腹部和骨盆的静脉造影剂增强型CT 扫描。[199]如果CT 扫描不充 分，应考虑进行静脉造影剂增强型MRI。专家组还建议在转移性疾病诊断 时检测肿瘤*KRAS/NRAS*和*BRAF*基因状态以及HER2 扩增（见上文全身 治疗的生物标志物）。然而，如果已知肿瘤存在*RAS*或*BRAF*突变，则不 需要进行HER2 检测，因为在该亚组中扩增非常罕见。[640,641]NGS 组可用于 检测这些生物标志物，其优势还在于可检测其他罕见且可操作的突变（例 如，*NTRK*融合）。

专家组强烈反对常规使用PET/CT 扫描进行分期、基线成像或常规随访。然而，专家组建议，如果先前的解剖成像显示存在可能手术可治愈的M1 疾病，则在选定的病例中，可考虑进行术前基线PET/CT 扫描。PET/CT 扫 描的目的，是评估是否有会排除手术治疗可能性的未被识别的转移性疾病。 最近一项可切除的异时性转移患者的随机化临床试验评估了PET/CT 在潜 在可治愈疾病检查中的作用。[895]虽然PET/CT 对存活没有影响，但有8% 的患者在进行PET/CT 后改变了手术治疗方式。例如，2.7% 的患者因为发 现了其他转移性疾病（即骨骼、腹膜/网膜、腹腔淋巴结）而未行切除术。 此外，1.5% 的患者接受了更广泛的肝切除，3.4% 的患者接受了额外的器官手术。在PET/CT 组中，另外8.4% 的患者出现假阳性结果，其中许多患 者接受了活检或附加成像检查。对18 项研究（包括1059 例肝结直肠癌转移患者）的荟萃分析发现，PET 或PET/CT 结果改变了24% 的患者的治疗 方法。[896]

明显无法切除的转移性疾病患者不应进行基线PET/CT 扫描。专家组还指出，PET/CT 扫描不应用于评估化疗的反应，因为PET/CT 扫描在化疗后会短暂呈阴性（例如，在出现坏死病变中）。[897]PET/CT 扫描结果假阳性可发生在手术或感染后出现组织炎症的情况下。[897]静脉造影剂增强型MRI 可以考虑作为患有可能手术切除的M1 肝脏疾病的患者的术前评估的一部分。例如，当PET 和CT 扫描结果在关于肝脏疾病的程度方面不一致时，可以使 用含造影剂的MRI。

潜在手术治愈的标准包括患者患有最初不可切除的转移性疾病，但在进行术前化疗后，有可能实现手术治愈。然而，在大多数情况下，出现肝外病变会导致无法通过切除术实现治愈；大多数情况下，可切除性转化指的是仅患肝病的患者由于累及了关键结构而无法进行切除，除非通过化疗实现了肿瘤消退（参见上文可切除性转化）。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

（FOLFOX [首选]、CAPEOX [首选]、5-FU/LV 或卡培他滨[257,685]）；2) 新辅助化疗2 至3 个月（即FOLFOX [首选]、[365]CAPEOX [首选]、FOLFIRI [2B 类] 或FOLFOXIRI [2B 类[548]]），然后同时或分期的结肠切除，一并切除肝或肺,然后接受辅助治疗；或3) 结肠切除术，然后辅助化疗（请见上述新辅助方案）和分期切除转移性疾病，然后接受辅助治疗。对于dMMR/MSI-H 疾病，推荐用于转移性疾病的任何检查点抑制剂方案也可用 于新辅助治疗。总的来说，新辅助治疗联合辅助治疗不应超过6 个月。

如果只是肝转移，HAIC 联合或不联合全身性5-FU/LV（2B 类）仍然是有此手术的外科和医学肿瘤学方面经验的中心的选择。

不可切除的同时性肝或肺转移

对于被认为有可能转化的转移性疾病患者（参见上文可切除性转化），[917] 应考虑使用高缓解率的化疗方案，这些患者应在2 个月术前化疗后重新评估是否要进行切除，此后在接受这种治疗的过程中每2 个月评估1次。 如果将贝伐珠单抗作为转化治疗的组成部分，那么贝伐珠单抗末次给药与手术之间应至少间隔6 周，术后6 至8 周再开始使用贝伐珠单抗。对于疾病 转化为可切除状态的患者，应同步或分期切除结肠和转移癌，包括术前和术后化疗，治疗的最佳持续时间为6 个月的围手术期总治疗时间。对于这些患者，建议的辅助治疗方案包括针对进展期或转移性疾病的主动全身治疗方案（2B 类，在这种情况下使用生物制剂）；对于已经完成术前化疗的患者，也可以考虑进行观察或缩短化疗疗程。如果只是肝转移，HAIC 联合或不联合全身性5-FU/LV（2B 类）仍然是有此手术的外科和医学肿瘤学方面经验的中心的选择。当所有显著的转移性疾病都能治疗时，也可以考虑转移性疾病的消融治疗，单独使用或联合切除术（参见转移性疾病的治疗）。

治疗无效的疾病患者应接受针对进展期或转移性疾病的全身治疗，治疗方案的选择部分取决于患者是否适合接受强化治疗。不建议采用无治愈目的的肿瘤减灭手术或消融术。

对于仅患肝病或仅患肺病（被视为不可切除）的患者（参见上文确定可切除性），专家组建议使用与初始治疗相对应的化疗来治疗转移性疾病（例如FOLFIRI、FOLFOX 或CAPEOX 化疗单独使用或联合贝伐珠单抗；FOLFIRI 或FOLFOX 联合帕尼单抗或西妥昔单抗；FOLFOXIRI 单独使用 或联合贝伐珠单抗）。

一项研究的结果表明，在无法切除的结直肠癌转移中，切除原发性肿瘤可能对OS 和PFS 都有一定的益处。[918] 其他系统性回顾以及回顾性分析也显示了潜在的益处。[918-924]SEER 数据库和国家癌症数据库的单独分析也发现，在这种情况下原发性肿瘤切除具有存活益处。[925,926]

另一方面，对国家癌症数据库的不同分析得出了相反的结论。[927] 随机III 期JCOG1007 研究还得出结论，在同步不可切除转移的患者中，与单独化疗相比，原发性肿瘤切除后化疗没有带来生存获益。[928] 对于入组本研究的160 例患者，原发性肿瘤切除加化疗的中位OS 为25.9 个月，而单纯化疗的中位OS 为26.7 个月。中位PFS 分别为10.4 和12.1 个月。本研究中的 3 例患者在原发性肿瘤切除后死于术后并发症。此外，前瞻性、多中心II 期NSABP C-10 试验显示，患者患有无症状原发性结肠癌和不可切除的转移性疾病，接受了mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗，在未预先切除原发肿瘤的情况下，患者的发病率处于可接受水平。[929] 中位OS 为19.9 个月。值得注意的是，使用全身性化疗，可以经常看到原发性肿瘤的症状改善，即使在最初的1 到2 周内。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

完整的原发病灶的并发症在这些情况下并不常见，[402] 切除原发性病灶会延迟全身性化疗的开始。事实上，一项系统性回顾得出结论，切除原发病灶并不能减少并发症，也不能改善OS。[930] 另一项系统性回顾和荟萃分析确定了五项研究，这些研究比较这种情况下的开腹式与腹腔镜姑息性结肠切除术。[931] 腹腔镜手术方法缩短了住院时间($P < 0.001$)，减少了术后并发症($P = 0.01$)，并降低了预计的失血量($P < 0.01$)。

总的来说，专家组认为，在不可切除的结直肠转移情况下，手术风险大于切除无症状原发性肿瘤的可能益处。因此，只有当患者有明确的迫切的梗阻风险、急性重大出血、穿孔或其他肿瘤相关的明显症状时，才应该考虑对同时性原发病灶进行常规姑息性切除。

完整的原发性病变并不是贝伐珠单抗的禁忌证。在使用贝伐珠单抗时，GI穿孔的风险并不会因为切除原发性肿瘤而降低，因为大肠穿孔，尤其是原发病灶穿孔，在一般情况下是罕见的。

同时性腹部/腹膜转移

对于发生腹膜转移引起梗阻或可能导致即将发生梗阻的患者，姑息性手术方案包括结肠切除、转移性结肠造口术、即将发生的梗阻的旁路手术或支架植入术，然后对进展期或转移性疾病进行全身治疗。

患非阻塞性转移的患者的初始治疗方法是化疗。如上所述（请见肿瘤细胞减灭和腹腔内热灌注化疗），专家组目前认为，用完全肿瘤细胞减灭术和/或腹腔化疗治疗播散性癌症扩散可考虑在有经验的中心进行，适用于患有有限的腹膜转移的选定患者（他们无法进行R0 切除）。然而，与HIPEC 相关 的发病率和死亡率非常显著，以及关于临床疗效的数据相互矛盾，使这种方法非常有争议。

异时性转移性疾病的检查和治疗

关于用专门的造影剂增强型CT 或MRI 记录可能可切除的异时性转移性疾病，如果M1 疾病的手术治疗可行，应考虑使用PET/CT 扫描来确定疾病程度。在这一关键时刻使用PET/CT 迅速确定转移性疾病的程度，并找出会阻碍手术的肝外疾病的可能部位。[895,932,933] 确切地说，据Joyce 等人[932] 报道，术前PET 改变或阻碍了25% 的患者的治愈性肝切除。最近的一项随机化临床试验评估了PET/CT 在可切除的异时性转移患者检查中的作 用。[895] 虽然PET/CT 对存活没有影响，但有8% 的患者在进行PET/CT 后改变了手术治疗方式。该试验的详细论述请见上文同时性转移性疾病的检查 和治疗。

与确诊为IV 期疾病的其他疾病一样，针对*KRAS/NRAS* 和*BRAF* 突变和HER2 扩增的肿瘤分析（转移或原发性），以及MSI/MMR 检测（如果以前没有做的话），均应该执行，以确定在潜在的方案之中是否可以考虑靶向治疗（参见全身治疗的生物标志物）。

建议多学科治疗团队成员之间进行密切沟通，包括由在肝胆和肺转移瘤切除方面有经验的外科医生进行前期评估。异时性转移性疾病的治疗不同于同时性疾病的治疗，方法包括对患者的化疗史进行评估，以及不进行结肠切除术。

可切除性疾病患者根据是否曾接受过化疗进行分类。对于可切除的转移性疾病患者，治疗方法是切除术联合6 个月的围手术期化疗（术前或术后或两者结合），并根据以前的治疗方案选择治疗方案。在肝或肺寡转移的情况下，可以考虑局部消融手术代替或加切除（请见上文适用于转移瘤的局部治疗），但首选切除。对于没有化疗史的患者，FOLFOX 或CAPEOX 为首

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

选，卡培他滨或5-FU/LV 为其他2B 类选择。也有一些病例，不建议在可切除异时性疾病中进行围手术期化疗。特别是，有既往化疗史和前期切除史的患者，可以进行观察，或可以给予积极的进展期疾病治疗方案（在这些情况 下使用生物制剂，2B 类）。如果以前给予了以奥沙利铂为基础的治疗，则 进行观察是首选。

通过横断面成像扫描确定为患不可切除性疾病的患者（包括被视为可能可转化的患者）应根据既往化疗史接受积极的全身治疗方案（参见上文二线或随后的全身治疗）。如果只是肝转移，HAIC 联合或不联合全身性5-FU/LV（2B 类）是有此手术的外科和医学肿瘤学方面经验的中心的选择。接受姑息性全身治疗的患者应进行 CT 或 MRI 扫描监测，大约每 2 至 3 个月一次。

进展期 CRC 临床试验的终点

在过去几年里，对于什么终点最适合用于进展期CRC 临床试验有很多争论。[934] 生活质量是很少被衡量的结果，但具有毋庸置疑的临床相关性。[935] 虽然OS 也具有明显的临床相关性，但通常不会使用OS，因为需要大量的患者和较长的随访期。[935]PFS 常被用作替代物，但它与OS 的相关性最好是不一致的，尤其是在给予后续治疗的时候。[935-937]2011 年，Grupo Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD) 建议将临床试验设计的特 定方面纳入以PFS 为终点的试验。[938]

最近的一项研究汇集了三项RCT 的个人患者数据，该研究测试了考虑到后续治疗的终点：疾病控制的持续时间，即每次积极治疗的PFS 时间的总和；策略失败的时间，包括疗程之间的时间间隔，以及计划的治疗线结束时的时间间隔（由于死亡、疾病进展或新药物的使用）。[936] 作者发现，这些端点和OS 之间的相关性比PFS 和OS 之间的相关性更好。另一个可供选择的终点，即肿瘤生长时间，也被建议用于预测OS。[939,940] 进一步评估这 些和其他替代终点是必要的。

治疗后监测

在治愈性手术和辅助化疗后，如果对CRC 患者进行治疗后监测的话，则是为了评估可能的治疗并发症，发现可能可切除而治愈的疾病复发，并在侵袭 前阶段识别新的异时性肿瘤。来自18 项大型辅助随机化试验的20898 例患 者的数据分析显示，80% 的复发发生在手术切除原发性肿瘤后的前3 年， [268] 最近的一项研究发现95% 的复发发生在前5 年。[941]

局部疾病的监测

几项较早的研究和[942-944] 多项RCT 的荟萃分析（旨在比较低强度和高强度监测计划）已经前瞻性地表明，对II 期和/或III 期疾病患者进行更深入的随 访具有优势。[945-950] 强化型术后监测也被认为对I 期和IIA 期疾病患者有益。[951] 此外，一份基于人群的报告显示，在近年来接受CRC 局部复发和远 端转移治疗的患者中，可切除性比率和存活比率有所提高，从而为这些患者 的更深入的治疗后随访提供了支持。[952]

近期随机化对照FACS 试验（包括1202 例已切除的I 至III 期疾病患者）的结果表明，与只有发生症状才接受检测的最少随访组相比，强化监测成像 或CEA 筛查导致治愈性手术治疗的成功率有所提高，但在CEA 和CT 联 合组中没有优势（最少随访组为2.3%，CEA 组为6.7%，CT 组为8%，以 及CEA 加CT 组为6.6%）。[953] 在该研究中，与最少随访相比，使用CEA、CT 或两者同时定期监测并没有观察到死亡益处（死亡率为18.2% vs. 15.9%；差异为2.3%；95% CI 为-2.6%–7.1%）。作者的结论是，任

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

何监测策略都不太可能比基于症状的方法具有更大的存活优势。2509 例 II 或 III 期 CRC 患者的随机化 COLOFOL 试验对随访检测进行研究，使用的 是胸部和腹部 CT 以及 CEA 筛查，将高频监测方法（CT 和 CEA，在术后 6、12、18、24 和 36 个月进行）与低频方法（CT 和 CEA，在术后 12 和 36 个月进行）。[954] 该试验报告称，两种筛查方法之间的 5 年总死亡率或 CRC 特异性死亡率没有显著差异。

在荷兰11 家医院进行非mCRC 治疗的3223 例患者中，CEAwatch 试验每两个月将常规随访治疗与CEA 测量情况进行比较，如果CEA 升高两次， 则进行影像学检查。[955] 强化的CEA 监测方案导致发现更多的复发，以及发 现可以通过治愈目的性随访而非普通随访进行治疗的复发，而且发现复发疾病的时间更短。另一项对1228 例患者的随机试验发现，与强度较低的监测计划（较少结肠镜检查和肝超声检查，以及缺少年度胸部X 光检查）相比，强度较高的监测能更早地发现复发，但对OS 没有影响。[956]

在II 期或III 期结肠或直肠肿瘤已切除的患者中，随机III 期PRODIGE 13 试验将比较使用较低强度监测计划（腹部超声和胸部X 光检查）进行强化 放射学监测（腹部超声、胸/腹/骨盆CT 和CEA）后的5 年OS。[957] 本试验 1995 例患者的摘要报告结果得出结论，更密集的监测项目未提供5 年OS 的任何获益，但确实导致了更多的结肠癌根治性二次手术。40.9% 接受最低限度监测（无CT，无CEA）的患者、66.3% 接受较低强度成像加CEA 的患者、50.7% 未接受CEA 但接受较高强度成像的患者和59.5% 同时接受CEA 和CT 的最大监测组患者进行了复发的手术治疗(P = 0.0035)。[958]

很明显，对于在可能治愈的 CRC 手术后选择最佳的患者随访策略仍存在争议，专家组的建议主要基于共识。专家组赞同将监测作为一种手段，找出通过手术切除可能治愈转移性疾病的患者。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

超过5 年。不建议使用 PET/CT 监测疾病复发。[960,961] 伴随 PET/CT 的CT 通常是无造影剂的 CT，因此对于常规监测来说质量不够理想。

监测结肠镜检查的主要目的是识别和除去异时性息肉，因为数据显示有 CRC 病史的患者患第二种癌症的风险增加，尤其是在切除后的前2 年。[950,962] 此外，使用治疗后监测结肠镜检查并未显示可以通过早期发现原始 CRC 复发而提高存活期。[950] 对于林奇综合征患者，建议的治疗后监测结肠镜检查频率更高（即每年1次）。[29]

CT 扫描建议用于监测是否出现可能可切除的转移病变，主要是在肺部和肝脏。[945] 因此，CT 扫描通常不建议用于无症状患者，他们不适合进行可能治愈的肝或肺转移瘤切除。[945,960]

ASCO 临床实践指南委员会赞同安大略省癌症护理局(CCO) 结直肠癌存活者的随访治疗、监测方案和二级预防措施。[963,964] 这些指南与结肠癌 NCCN Guidelines 中的监测建议仅略有不同。ASCO/CCO 建议II 期和III 期疾病 患者每年做1次腹部和胸部CT 扫描，持续3 年，而NCCN 专家组建议每 半年至每年做1次扫描检查，持续5 年（2B 类，适用于更频繁而非每年一 次的扫描检查）。专家组的建议的事实依据是，大约10% 的患者将在3 年 后复发。[268,941] 美国结肠和直肠外科医生协会也发布了监测指南，与NCCN 的监测建议非常相似。[965] 例外的是对已切除的I 期结肠或直肠癌患者进行强化监测（如果医生认为患者复发风险增加）。

转移性病变的监测

切除了mCRC 的患者可以进行复发性疾病的后续治愈性切除（参见上文结直肠转移的手术治疗）。对952 例在Memorial Sloan Kettering 癌症中心行切除术的患者进行回顾性分析，结果显示27% 的复发性疾病患者进行了治愈性切除，25% 的患者（6% 的复发；初始人群的4%）≥36 个月无疾病。[966]

对于在治愈性手术和后续辅助治疗后无疾病迹象(NED) 的IV CRC 患者，除了需要更频繁地进行某些评估之外，专家组对这些患者的监测建议与针对 II/III 期疾病患者的类似。具体地说，专家组建议这些患者进行胸部、腹部和 骨盆的造影剂增强型CT 扫描，每3 至6 个月1次，在辅助治疗后的最初2 年内进行（2B 类，适用于频率< 6 个月），然后每6 至12 个月1次，共计5 年。对于早期疾病，建议在最初2 年内每3 至6 个月进行1次CEA 检测，然后每6 个月进行1次，共计5 年。同样，不建议使用PET/CT 扫 描进行监测。最近对已切除或消融的结直肠肝转移患者的分析发现，监测成像的频率与第二次手术的时间或中位存活期无关。[967] 每年扫描1次的患者存活时间中位数为54 个月，而每年扫描3 至4 次的患者的存活时间中位数为43 个月(P = 0.08)，这表明，在该群体中，每年扫描1次可能就足够了。

治疗越来越高的 CEA 水平

切除术后CEA 水平升高的患者的治疗方法应包括：结肠镜检查；胸部、腹部和骨盆CT 扫描；体格检查；以及考虑PET/CT 扫描。如果在CEA 升高的情况下影像学研究结果正常，则建议每3 个月重复进行CT 扫描，直到确诊了疾病或CEA 水平稳定或下降。

Memorial Sloan Kettering 癌症中心最近进行的一项回顾性病历回顾显示，局部CRC 的R0 切除术后CEA 水平升高的情况中约有一半为假阳性，多 数为单一的高读数或重复读数，范围在5-15 ng/mL。[968] 在该研究中，大于15 ng/mL 的假阳性结果非常罕见，所有大于35 ng/mL 的结果均为真阳

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

性。进行系统性回顾和荟萃分析后，CEA 在10 ng/mL 的临界值的合并灵敏度和特异性计算值分别为68%（95% CI 为53%-79%）和97%（95% CI 为90%-99%）。[969,970] 在切除后的最初2 年里，CEA 临界值为10 ng/mL 时，估计可检测到20 次复发，错过10 次复发，并导致29 次假阳性。

关于PET/CT 扫描在CEA 升高、优质CT 扫描呈阴性的情况中的有用性，专家组意见不一（即，一些专家组成员赞成在该情况中使用PET/CT，而其他人则指出，在阴性、优质CT 扫描的情况下，PET/CT 确定手术可治愈性疾病的可能性小到可以忽略不计）。最近的一项系统性回顾和荟萃分析发现，11 项研究（510 例患者）涉及在这种情况下使用PET/CT。[971] 肿瘤复发检测的灵敏度和特异性的合并估计值分别为94.1%（95% CI 为89.4-97.1%）和77.2%（95% CI 为66.4-85.9）。在这种情况下，使用 PET/CT 扫描在这些指南中是允许的。对于CEA 水平升高的检查呈阳性的 患者，专家组不建议进行所谓的盲目或CEA 导向的开腹手术或腹腔镜检查，[972] 也不建议使用抗CEA 放射标记的闪烁扫描法。

生存状况

专家组建议撰写一份存活状况和转诊给初级保健医生的处方。[973] 肿瘤科医生和初级保健医师在监测期内应该有明确的职责，有相关人员与患者充分沟通。护理计划应包括所接受的治疗的全面总结，包括手术、放疗和全身治疗。应描述急性毒性缓解的可能预期时间、治疗的长期影响和治疗可能的迟发后遗症。最后，监测和健康行为建议应该是护理计划的一部分。

疾病预防措施，例如免疫接种；通过定期筛查第二原发性癌症（如乳腺癌、宫颈癌或前列腺癌）进行早期疾病检测；并建议进行常规的良好医疗护理和监测（参见生存 NCCN Guidelines）。应根据指征，在初级保健医生的护理下，进行其他健康监测。鼓励存活者终生与初级保健医生保持治疗关系。[974]

其他建议包括监测结肠癌的迟发后遗症或结肠癌的治疗，如慢性腹泻或大小便失禁（例如，造口患者）。[975-980]CRC 存活者常见的其他长期问题包括奥沙利铂引起的周围神经病变、疲劳、失眠、认知功能障碍、身体形象问题（特别是与造口术相关的）和情绪或社交困扰。[981-987] 针对这些和其他副作 用的具体治疗干预措施在综述中有描述，[988] 针对CRC 患者的存活护理计划已经发布。[989]

生存NCCN Guidelines 提供了癌症和癌症治疗常见后果的筛查、评估和治疗建议，目的是为在治疗后阶段与成人发病癌症存活者共同协作的卫生保健专业人员提供帮助，包括在癌症存活者专科诊所和初级保健诊所的人员。生存NCCN Guidelines 包括许多可能与CRC 存活者相关的主题，包括焦虑、抑郁和悲伤；认知功能障碍；疲劳；疼痛；性功能障碍；健康的生活方式；和免疫接种。还讨论了与就业、保险和残疾有关的问题。美国癌症协会还制定了 CRC 存活者护理的指南，包括复发监测、筛查后发的原发性恶性肿瘤、处理癌症及其治疗的生理和心理社会影响以及促进健康的生活方式。[974]

CRC 存活者的健康生活方式

有证据表明，某些生活方式特征，如戒烟、保持健康的BMI、经常锻炼和选择特定的饮食，与结肠癌治疗后的结果和生活质量有所改善有关。

在III 期结肠癌患者（入组CALGB 89803 辅助化疗试验）的回顾性观察性研究中，发现DFS 与患者的运动量直接相关。[990] 此外，一项针对接受I 期至III 期CRC 治疗的男性大组群研究显示，增加体育活动与CRC 特异性死

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

亡率和总死亡率降低之间存在关联。[991] 最近的数据为体育活动可以改善结果这一结论提供支持。在2000 多例非mCRC 存活者的组群中，相比坐着度过较多业余时间的存活者，花更多时间进行文体活动的人的死亡率较低。[992] 此外，最近的证据表明，诊断前和诊断后的体育活动均可降低CRC 死亡率。对于后来罹患CRC 的参与女性健康计划研究的女性，如果他们报告做了较多体育活动的话，其CRC 特异性死亡率较低（HR 为0.68；95% CI 为0.41-1.13）而且全因死亡率也较低（HR 为0.63；95% CI 为 0.42-0.96）。[993] 在其他研究和最近的前瞻性研究荟萃分析中也发现了类似的结果。[994-997]

一项对1989 年至1994 年入组NSABP 试验的II 期和III 期结肠癌患者的回顾性研究表明，BMI 为35 kg/m^2 或更高的患者出现疾病复发和死亡的风险增 加。[998] 来自ACCENT 数据库的数据还显示，诊断前BMI 对接受辅助治疗的II/III 期CRC 患者的结果有预后影响。[999] 对后来患非mCRC 的癌症预防研究II 营养组群参与者的分析发现，诊断前肥胖症而非诊断后肥胖症与较高的全因死亡率和CRC 特异性死亡率相关。[1000] 前瞻性定期研究的荟萃分析发现，诊断前肥胖症与CRC 特异性死亡率及全因死亡率增加有关。[1001] 其他分析证实了肥胖患者复发和死亡的风险增加。[89,1002-1005]

相反，来自ARCAD 数据库中一线临床试验的汇总数据表明，低BMI 可能与转移性疾病出现进展和死亡的风险增加有关，而高BMI 可能与此无关。[1006] 此外，一项对3408 例切除了I 至III 期CRC 的患者的回顾性观察研究 结果表明，死亡率与BMI 之间的关系可能呈U 型，BMI 为28 kg/m^2 的患者的死亡率最低。[1007] 然而，对于这种所谓的 肥胖悖论”，人们已提出了几种可能的解释。[1008] 总而言之，专家组认为，应鼓励CRC 存活者达到和保持健康的体重（参见生存NCCN Guidelines）。

经发现，饮食中包含较多水果、蔬菜、家禽肉和鱼肉；较少红肉；较多全谷物；较少的精制谷物和浓缩糖类，与癌症复发或死亡方面的结果有所改善相关。[1009] 也有一些证据表明，确诊后牛奶和钙元素的总摄入量较高，可能与I、II 或III 期CRC 患者的死亡风险较低有关。[95] 最近对CALGB 89803 试 验的分析发现，较高的饮食血糖负荷也与III 期疾病患者的复发和死亡风险 增加有关。[1010] 对CALGB 89803 试验数据的另一项分析发现，大量摄入含 糖饮料与III 期结肠癌患者复发和死亡风险增加之间存在关联。[1011] 红肉和经加工的肉制品与非mCRC 存活者死亡率之间的联系得到了癌症预防研究II 营养群组的最新数据的进一步支持，在该群组中，一贯大量摄入的存活者比低摄入的存活者具有更高的CRC 特异性死亡风险（RR 为1.79；95% CI 为1.11-2.89）。[87]

对可能与降低结肠癌复发风险有关的生活方式特征进行讨论，例如美国癌症协会推荐的生活方式，[1012] 也为促进整体健康提供了 教育时刻”，并提供契机鼓励患者作出与健康生活方式相适应的选择和改变。此外，最近的一项试验显示，基于手机的健康行为指导对CRC 存活者的身体活动、饮食和BMI 有积极影响，这表明存活者可能对健康行为的改变持开放态度。[1013]

因此，应该鼓励CRC 存活者终生保持健康的体重；采取积极运动的生活方式（每周大部分时间进行至少30 分钟中等强度的运动）；健康饮食，多吃植物性食物；杜绝或限制喝酒，女性不超过1 杯/天，男性不超过2 杯/天；以及戒烟。[1012] 活动建议可能需要根据治疗后遗症（即，造口术、神经病变）进行调整，饮食建议可能需要根据肠道功能障碍的严重程度进行调整。[1014]

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

CRC 存活者的二次化学预防

有限的数据表明，在结直肠癌确诊后使用他汀类药物与存活率增加之间有关联。[112,1015,1016]一项包括4 项研究的荟萃分析发现，确诊后使用他汀类药物可以增加OS（HR 为0.76；95% CI 为0.68-0.85；$P < 0.001$）和癌症特异性存活率（HR 为0.70；95% CI 为0.60-0.81；$P < 0.001$）。[1015]

大量数据表明，CRC 确诊后使用低剂量阿司匹林治疗可降低复发和死亡的风险。[1017-1023]例如，挪威一项包括23162 例患者的群体性、观察性、回顾性定群研究发现，确诊后服用阿司匹林与CRC 特异性存活率（HR 为 0.85；95% CI 为0.79-0.92）以及OS（HR 为0.95；95% CI 为0.90-1.01）有所改善相关。[1017]一些证据表明，*PIK3CA* 中的肿瘤突变可能预示对阿司匹林的反应，尽管数据有些不一致以及有人建议使用其他预测标 记。[1019,1024-1029]此外，对15 项RCT 的荟萃分析显示，虽然非阿司匹林类 非甾体抗炎药在预防复发方面效果更好，但低剂量阿司匹林更安全，因此具 有更有利的风险-获益概况。[1030]

基于这些数据，专家组认为 CRC 存活者可以考虑每天服用 325 mg 阿司匹林，以降低复发和死亡的风险。重要的是，阿司匹林可能增加 GI 出血和出血性中风的风险，应该与CRC 存活者讨论这些风险。[1031]

总结

专家组认为，多学科方法对于治疗 CRC 是必要的。专家组赞同这一概念，即在临床试验中对患者进行治疗优先于标准或公认的疗法。

对于可切除的结肠癌，建议的手术方法是整体切除和充分的淋巴结切除术。对切除的淋巴结进行充分的病理评估至关重要，目标是评估至少12 个淋巴结。辅助化疗建议用于III 期疾病患者，对于一些高风险的II 期疾病患者也是一种选择。辅助治疗的首选方案以及建议的治疗持续时间，取决于肿瘤的病理分期和复发的风险。患有可切除的T4b 肿瘤或伴有巨大淋巴结病变的患者可在结肠切除术前进行新辅助全身治疗。

对于肝或肺转移性疾病的患者，如果他们适合进行手术并且如果所有的疾病 原发部位都可以切除(R0) 和/或消融，则应考虑进行手术切除。对于同时性 或异时性可切除的转移性疾病患者，应进行6 个月的围手术期全身治疗。 当对化疗的反应可能使患者从不可切除状态转变为可切除状态（即转化治疗）时，应开始进行这种治疗。

针对已切除疾病的患者，建议使用的治疗后监测计划包括：连续的 CEA 测定；定期的胸部、腹部和骨盆 CT 扫描；结肠镜检查评估；还有存活计划，以治疗长期的治疗副作用，促进疾病预防和促进健康生活方式。

适用于播散性转移性疾病患者的建议代表连续的治疗，其中的治疗线是模糊而非离散的。在开始治疗时要考虑的原则包括预先计划的策略，用于改变有和无疾病进展的患者的治疗，包括出现一定毒性的患者的治疗调整计划。除含氟尿嘧啶、奥沙利铂和/或伊立替康的化疗方案外，免疫治疗和靶向治疗方 案正成为mCRC 治疗领域越来越重要的组成部分。根据现有数据，可以选 择生物制剂（例如贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗）与某些化疗方案联 合治疗。进展性疾病患者的全身性治疗方案取决于初始治疗的选择和肿瘤的 生物标志物状态。

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902.

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. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32133645.

4. 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.

5. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. Oncology (Williston Park) 2017;31:381-389. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516436.

6. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.

7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed November 17, 2020.

8. 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.

9. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486.

10. 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.

11. 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.

12. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross- sectional study. PLoS Med 2016;13:e1002008. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138769.

13. 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.

14. 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.

15. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848.

16. 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;33:4188-4193. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527788.

17. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015;21:1350-1356. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457759.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost- effectiveness analysis. Ann Intern Med 2011;155:69-79. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580.

27. 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.

28. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. J Mol Diagn 2017;19:187-225. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185757.

29. 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.

30. 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.

31. Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. J Clin Oncol 2013;31:1336-1340. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

32. 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.

33. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta- analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:827-838. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. Int J Environ Res Public Health 2017;14. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28134804.

38. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2018:djy087- djy087. Available at: http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djy087.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. Yuan C, Sato K, Hollis BW, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). Clin Cancer Res 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31548349.

43. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25- hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Cancer 2014;50:1510-1521. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912.

44. 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.

45. 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.

46. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:628-635. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978548.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

授权给 MEDLIVE TECHNOLOGY CO LTD. 下载时间：2022/5/29 9:22:03 PM。不得外传。©2022 年美国国家综合癌症网络版权所有。

47. Lewis C, Xun P, He K. Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study. Support Care Cancer 2016;24:1655-1661. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408324.

48. Jeffreys M, Redaniel MT, Martin RM. The effect of pre-diagnostic vitamin D supplementation on cancer survival in women: a cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. BMC Cancer 2015;15:670. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458897.

49. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321:1361-1369. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964526.

50. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321:1370-1379.
Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964527.

51. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

52. 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;145:166-175 e168. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909.

53. 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.

54. 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.

55. 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;24:6-15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538.

56. 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.

57. 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.

58. Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol 2013;31:2450-2459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715565.

59. 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.

60. 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.

61. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta- analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2016;354:i3857. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510511.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. Ann Oncol 2017;28:1788-1802. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407090.

71. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. BMC Med 2014;12:168. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319089.

72. Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. JAMA Oncol 2016;2:1154-1161. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196525.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2016;164:836-845. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064677.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014;25:1517-1525. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581.

91. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

92. Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. Gut 2016;66:1790-1796. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436272.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case- control study. Cancer Med 2014;3:1458-1466. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592.

98. 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.

99. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf 2013;8:333-348. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. 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.

104. He XK, Su TT, Si JM, Sun LM. Metformin is associated with slightly reduced risk of colorectal cancer and moderate survival benefits in diabetes mellitus: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2749. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886616.

105. Nie Z, Zhu H, Gu M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis. Pharm Biol 2016;54:2636-2642. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27159666.

106. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post- polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:475-483. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947328.

107. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. Dis Colon Rectum

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2013;56:1304-1319. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007.

108. Zhu B, Wu X, Wu B, et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. PLoS One 2017;12:e0176068. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423026.

109. Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta- analysis. PLoS One 2014;9:e91818. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047.

110. Meng F, Song L, Wang W. Metformin improves overall survival of colorectal cancer patients with diabetes: A meta-analysis. J Diabetes Res 2017;2017:5063239. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271076.

111. Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24:865-874. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132313.

112. 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.

113. Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? J Am Coll Surg 2013;217:181-190. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768788.

114. Chu QD, Zhou M, Medeiros K, Peddi P. Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1, T1N2a) colon cancer. Surgery 2016;160:1333-1343. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425043.

115. Kim MJ, Jeong SY, Choi SJ, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. Ann Surg Oncol 2015;22:505-512. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145501.

116. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol 2010;28:264-271. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014.

117. 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.

118. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1016-1025. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888778.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. Am J Clin Pathol 2007;127:287-294. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518.

127. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg 2002;235:449-457. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923599.

128. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-2919. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885809.

129. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. Dis Colon Rectum 2008;51:154-161. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172729.

130. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. Colorectal Dis 2013;15:559-565. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061638.

131. Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, et al. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. J Am Coll Surg 2014;218:1004-1011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661856.

132. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. JAMA 2011;306:1089-1097. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917579.

133. Storli K, Sondenaa K, Furnes B, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. World J Surg 2011;35:2796-2803. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879420.

134. 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.

135. Nedrebo BS, Soreide K, Nesbakken A, et al. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. Colorectal Dis 2013;15:e301-308. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582027.

136. 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.

137. Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. JAMA 2011;306:1139-1141. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917585.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

138. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:1222-1230. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989661.

139. Berg M, Guriby M, Nordgard O, et al. Influence of microsatellite instability, KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. Mol Med 2013;19:286-293. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979710.

140. Kakar S, Shi C, Berho ME, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists 2017. Available at: http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20F_olders/WebContent/pdf/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf.

141. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:6166-6171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901106.

142. Gill S, Haince JF, Shi Q, et al. Prognostic value of molecular detection of lymph node metastases after curative resection of stage II colon cancer: a systematic pooled data analysis. Clin Colorectal Cancer 2015;14:99-105. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619805.

143. Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, et al. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a single- centre experience. J Gastrointest Cancer 2014;45:133-136. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382601.

144. Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, et al. A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study. Int Surg 2014;99:344-353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058763.

145. Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, et al. Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan. Ann Surg Oncol 2015;22:528-534. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25160735.

146. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. Oncotarget 2016;7:72898-72907. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662659.

147. Gleisner AL, Mogal H, Dodson R, et al. Nodal status, number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma? J Am Coll Surg 2013;217:1090- 1100. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045143.

148. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. J Clin Oncol 2006;24:878-883. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418493.

149. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. Ann Surg 2004;240:624-628. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383790.

150. Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. Semin Oncol 2004;31:374-381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190495.

151. 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.

152. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1759-1763. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11100053.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

153. 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; 讨论 229-330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982.

154. 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.

155. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. J Clin Oncol 2002;20:4232-4241. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377967.

156. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2001;8:300-304. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302.

157. Protic M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic effect of ultra- staging node-negative colon cancer without adjuvant chemotherapy: a prospective National Cancer Institute-sponsored clinical trial. J Am Coll Surg 2015;221:643-651; quiz 783-645. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26213360.

158. 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.

159. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:60-70. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103.

160. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:263-269. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050.

161. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer 2000;88:2228-2238. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820343.

162. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20:843-855. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597.

163. 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.

164. 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.

165. 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;37:42-49. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27600906.

166. 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.

167. Yang Y, Huang X, Sun J, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. J Gastrointest Surg

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2015;19:1113-1122. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663635.

168. Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. ANZ J Surg 2014;86:1007-1013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113398.

169. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol 2017;30:1299-1311. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548122/.

170. Pai RK, Cheng YW, Jakubowski MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Mod Pathol 2017;30:113-122. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713420/.

171. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer-- ready for diagnostic practice? Hum Pathol 2016;47:4-19. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476568/.

172. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy 2013;45:827-834. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884793.

173. Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. Gastroenterology 2018;154:1647-1659. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366842/.

174. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. J Clin Pathol 2016;69:292-299. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424814/.

175. Lee VWK, Chan KF. Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer. Pathol Res Pract 2018;214:402-407. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487008/.

176. Romiti A, Roberto M, Marchetti P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. Int J Colorectal Dis 2019;34:905-913. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915540/.

177. Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. Br J Cancer 2008;99:591-596. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682713.

178. Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. Ann Oncol 2012;23:652-658. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653683.

179. Shapiro JF, Chase JL, Wolff RA, et al. Modern systemic chemotherapy in surgically unresectable neoplasms of appendiceal origin: a single-institution experience. Cancer 2010;116:316-322. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904805.

180. Tejani MA, Ter Veer A, Milne D, et al. Systemic therapy for advanced appendiceal adenocarcinoma: an analysis from the NCCN Oncology Outcomes Database for Colorectal Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1123-1130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099444.

181. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

182. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. CA Cancer J Clin 1997;47:93-9112. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074488.

183. Yoshii S, Nojima M, Nosho 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.

184. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. Am J Surg Pathol 1983;7:613-623. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6638257.

185. Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. J Natl Compr Canc Netw 2007;5:991-996. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977505.

186. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. Dis Colon Rectum 2005;48:1588-1596. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937622.

187. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2014;46:388-402. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671869.

188. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? Gastroenterology 1986;91:419-427. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3721127.

189. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985;89:328-336. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4007423.

190. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. Curr Opin Gen Surg 1994:208-213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971.

191. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2013;27:2692-2703. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392988.

192. 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.

193. 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.

194. 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.

195. 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.

196. 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.

197. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

198. 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;115:831-840. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599041.

199. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. AJR Am J Roentgenol 1988;150:301-306. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257314.

200. 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.

201. 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.

202. 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.

203. 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.

204. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. J Gastrointest Surg 2014;18:584-591. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170606.

205. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Comparison of long- term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015;22:497-504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120255.

206. Arezzo A, Balague C, Targarona E, et al. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). Surg Endosc 2017;31:3297-3305. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27924392.

207. Amelung FJ, Mulder CL, Verheijen PM, et al. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction: Systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2015;24:313-321. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690820.

208. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. Dis Colon Rectum 2005;48:504-509. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768181.

209. Baykara ZG, Demir SG, Karadag A, et al. A multicenter, retrospective study to evaluate the effect of preoperative stoma site marking on stomal and peristomal complications. Ostomy Wound Manage 2014;60:16-26. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807019.

210. Bass EM, Del Pino A, Tan A, et al. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? Dis Colon Rectum 1997;40:440-442. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106693.

211. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. Semin Oncol 1991;18:381-387. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713712.

212. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. J Clin Oncol 2010;28:272-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

213. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. J Clin Oncol 2005;23:8706-8712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630.

214. Madoff RD. Defining quality in colon cancer surgery. J Clin Oncol 2012;30:1738-1740. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473171.

215. West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. Lancet Oncol 2008;9:857-865. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667357.

216. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. J Clin Oncol 2012;30:1763-1769. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473170.

217. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. Lancet Oncol 2015;16:161-168. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555421.

218. Kontovounisios C, Kinross J, Tan E, et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. Colorectal Dis 2015;17:7-16. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283236.

219. 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.

220. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comite de l'evolution des pratiques en oncologie. Can J Surg 2013;56:297-310. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514.

221. Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis 2014;16:O75-81. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206016.

222. Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2014;29:309-320. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445673.

223. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002;359:2224-2229. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103285.

224. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. Lancet Oncol 2009;10:44-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071061.

225. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. Surg Endosc 2017;31:2607-2615. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734203.

226. 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.

227. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. Br J Surg 2013;100:75-82. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132548.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

228. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2050-2059. Cancer Treat Rev 2004;30:707-709. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541580.

229. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. Ann Surg 2007;246:655-662. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893502.

230. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, et al. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. Ann Surg 2012;256:915-919. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154392.

231. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. Arch Surg 2007;142:298-303. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372057.

232. Di B, Li Y, Wei K, et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a meta-analysis of 5-year follow-up outcomes. Surg Oncol 2013;22:e39-43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643698.

233. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. J Am Coll Surg 2007;204:439-446. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324779.

234. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. Cancer Treat Rev 2008;34:498-504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468803.

235. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. J Cancer 2012;3:49-57. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315650.

236. Rondelli F, Trastulli S, Avenia N, et al. Is laparoscopic right colectomy more effective than open resection? A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. Colorectal Dis 2012;14:e447-469. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540533.

237. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. Colorectal Dis 2006;8 Suppl 3:33-36. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813591.

238. 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.

239. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. Surg Endosc 2005;19:687-692. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798899.

240. Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A, et al. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer - A systematic review of randomised controlled trials. Eur J Surg Oncol 2015;41:1118-1127. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980746.

241. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663688.

242. Huscher CG, Bretagnol F, Corcione F. Laparoscopic colorectal cancer resection in high-volume surgical centers: long-term outcomes

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

from the LAPCOLON group trial. World J Surg 2015;39:2045-2051. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25820910.
243. Nelson G, Kiyang LN, Crumley ET, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) across a provincial healthcare system: the ERAS Alberta colorectal surgery experience. World J Surg 2016;40:1092-1103. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928854.
244. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. Crit Care Clin 2010;26:527-547, x. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643305.
245. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. J Clin Oncol 2014;32:1804-1811. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799480.

246. Chang YS, Wang JX, Chang DW. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic colectomy. J Surg Res 2015;195:465-474. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770742.

247. Lim S, Kim JH, Baek SJ, et al. Comparison of perioperative and short-term outcomes between robotic and conventional laparoscopic surgery for colonic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Treat Res 2016;90:328-339. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274509.

248. Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, et al. Robotic versus laparoscopic approach in colonic resections for cancer and benign diseases: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0134062. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214845.
249. Zarak A, Castillo A, Kichler K, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for colonic disease: a meta-analysis of postoperative variables. Surg Endosc 2015;29:1341-1347. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847139.

250. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1995:51-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577206.

251. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. Surg Endosc 1995;9:1179-1183. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553229.

252. 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.

253. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-3116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431.
254. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. J Clin Oncol 2015;33:4176-4187. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527776.
255. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3408-3419. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199089.

256. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294.
257. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

258. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2018;378:1177- 1188. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590544.
259. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-2704. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918.
260. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995;345:939-944. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715291.

261. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous- infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. Eur J Cancer 1999;35:1343-1347. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658525.
262. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol 2005;23:8671-8678. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314627.
263. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553-3559. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550154.
264. Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. Cancer 2013;119:1593-1601. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280510.

265. Booth CM, Nanji S, Wei X, et al. Use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population-based study. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:47-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733554.

266. Hines RB, Barrett A, Twumasi-Ankrah P, et al. Predictors of guideline treatment nonadherence and the impact on survival in patients with colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:51-60. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583769.

267. 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.

268. 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.
269. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease- free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. J Clin Oncol 2010;28:460-465. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008641.

270. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. Eur J Cancer 2011;47:990-996. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257306.
271. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta- analysis of recent literature. Acta Oncol 2015;54:5-16. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25430983.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

272. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020-2029. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404.

273. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 2011;29:1261-1270. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383284.

274. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol 2012;30:3353- 3360. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915656.

275. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29:3768-3774. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859995.

276. Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. Cancer 2016;122:3277-3287. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417445.

277. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002;20:3999-4005. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351597.

278. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, et al. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. Int J Cancer 2016;139:187-193. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914273.

279. Pahlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, et al. Should the benefit of adjuvant chemotherapy in colon cancer be re-evaluated? J Clin Oncol 2016;34:1297-1299. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903571.

280. Sargent DJ, Andre T, Grothey A. Further evaluating the benefit of adjuvant chemotherapy for colon cancer. J Clin Oncol 2016. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528725.

281. 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.

282. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. N Engl J Med 2016;374:211-222. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26789870.

283. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med 2016;8:346ra392. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384348.

284. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:2449-2460. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018966.

285. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. J Clin Oncol 2007;25:767-772. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228023.

286. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. Am J Clin Pathol 2008;129:238-244. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208804.

287. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res 1998;58:3455-3460. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699680.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

288. 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.

289. 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.

290. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. Ann Oncol 2015;26:126-132. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25361982.

291. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-257. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867608.

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

293. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2013;31:3664-3672. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019539.

294. Kim JE, Hong YS, Kim HJ, et al. Defective mismatch repair status was not associated with DFS and OS in stage II colon cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 2015;22 Suppl 3:S630-637. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271397.

295. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. J Clin Oncol 2011;29:3153-3162. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747089.

296. 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.

297. 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.

298. 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.

299. 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.

300. Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-gene recurrence score assay stratifies the recurrence risk in stage II/III colon cancer with surgery alone: the SUNRISE study. J Clin Oncol 2016;34:2906-2913. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325854.

301. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. J Clin

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

Oncol 2011;29:17-24. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098318.

302. Kopetz S, Tabernero J, Rosenberg R, et al. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. Oncologist 2015;20:127-133. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561511.

303. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin- fixed paraffin-embedded tissue. J Clin Oncol 2011;29:4620-4626. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067406.

304. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP, et al. Association between results of a gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II colon cancer in Cancer and Leukemia Group B 9581 (Alliance). J Clin Oncol 2016;34:3047-3053. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432924.

305. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2020:JCO1903205. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32897827.

306. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. JAMA Oncol 2019;5:1124-1131. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070691/.

307. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. Ann Oncol 2019;30:1804-1812. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562764/.

308. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. JAMA Oncol 2019;5:1710-1717. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621801/.

309. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:1291-1305. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32702383.

310. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol 2012;30:2624-2634. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665536.

311. Dotan E, Browner I, Hurria A, Denlinger C. Challenges in the management of older patients with colon cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:213-224; quiz 225. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308516.

312. McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. J Clin Oncol 2014;32:2570- 2580. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071118.

313. Muss HB, Bynum DL. Adjuvant chemotherapy in older patients with stage III colon cancer: an underused lifesaving treatment. J Clin Oncol 2012;30:2576-2578. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665545.

314. Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. Colorectal Dis 2012;14:48-55. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689262.

315. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol 2013;31:2600- 2606. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733765.

316. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized,

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

controlled trials. Ann Oncol 2015;26:715-724. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595934.
317. Rosati G, Galli F, Lonardi S, et al. Oxaliplatin plus fluoropyrimidines as adjuvant therapy for colon cancer in elderly patients: A subgroup analysis from TOSCA trial [abstract]. Annals of Oncology 2020;31:S410-S411. Available at: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.510.

318. Cheung WY, Renfro LA, Kerr D, et al. Determinants of early mortality among 37,568 patients with colon cancer who participated in 25 clinical trials from the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Database. J Clin Oncol 2016;34:1182-1189. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858337.

319. 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.
320. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. Dis Colon Rectum 2016;59:87-93. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26734965.

321. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. Eur J Cancer 2015;51:2553-2561. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360411.
322. Sargent D, Grothey A, Gray R. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. JAMA 2011;306:1199; author reply 1200. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934049.

323. Comparison of flourouracil 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.

324. 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.

325. 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.
326. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2012;104:211-227. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266473.
327. Sanoff HK, Carpenter WR, Freburger J, et al. Comparison of adverse events during 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil/oxaliplatin adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: A population-based analysis. Cancer 2012;118:4309-4320. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294436.

328. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. Lancet Oncol 2014;15:1481-1492. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456367.

329. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of patient factors on recurrence risk and time dependency of oxaliplatin benefit in patients with colon cancer: analysis from modern-era adjuvant studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) database. J Clin Oncol 2016;34:843- 853. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811529.
330. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann Oncol 2012;23:1190-1197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539.

331. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol 2015;33:3733-3740. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324362.

332. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high- risk stage II or stage III colorectal cancer. BMC Cancer 2015;15:384. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956750.

333. Sobrero AF, Andre T, Meyerhardt JA, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:4004-4004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4004.

334. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin- based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC) [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2019;37:3501-3501. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3501.

335. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020;6:547-551. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053133/.

336. Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, et al. Three- versus six-month adjuvant FOLFOX or CAPOX for high-risk stage II and stage III colon cancer patients: the efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) project. Ann Oncol 2019;30:1304-1310. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31228203/.

337. Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, et al. Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: The ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019;5:1574-1581. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31513248.

338. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol 2007;25:3456-3461. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687149.

339. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. J Clin Oncol 2001;19:3801-3807. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559717.

340. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. BMC Med 2011;9:10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281463.

341. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol 2009;27:3117-3125. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425.

342. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncol 2009;20:674-680. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179549.

343. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 2011;29:11-16. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940184.

344. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II- III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. J Clin Oncol 2013;31:359-364. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233715.

345. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:1225-1233. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168362.

346. Andre T, Vernerey D, Im SA, et al. Bevacizumab as adjuvant treatment of colon cancer: updated results from the S-AVANT phase III study by the GERCOR Group. Ann Oncol 2020;31:246-256. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959341.

347. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1543-1557. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660192.

348. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. JAMA 2012;307:1383- 1393. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474202.

349. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:862-873. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928083.

350. Taieb J, Balogoun R, Le Malicot K, et al. Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients. Ann Oncol 2017;28:824-830. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28031175.

351. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851.

352. Ludmir EB, Arya R, Wu Y, et al. Role of Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Colonic Carcinoma in the Modern Chemotherapy Era. Ann Surg Oncol 2016;23:856-862. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26480849.

353. Cantero-Munoz P, Urien MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. Cancer Lett 2011;306:121-133. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414718.

354. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. Surg Oncol 2013;22:22-35. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270946.

355. 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.

356. Bae BK, Kang MK, Kim JC, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Radiat Oncol J 2017;35:208-216. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037023.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

357. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:1152-1160. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017669.

358. Seymour MT, Morton D, Investigators obotIFT. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2019;37:3504-3504. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.

359. 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.

360. 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.

361. 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.

362. 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.

363. 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.

364. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. Oncology (Williston Park) 2006;20:1161-1176, 1179; 讨论 1179-1180, 1185-1166. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869.

365. 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.

366. 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.

367. 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.

368. 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.

369. 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.

370. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 1994;343:1405-1410. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134.

371. 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; 讨论 657- 648. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792.

372. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2002;235:759-766. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031.

373. 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.

374. 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.

375. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005;241:715-722. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507.

376. 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.

377. Venook AP. The Kemeny article reviewed management of liver metastases from colorectal cancer: review 2. Oncology 2006;20. Available at: http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033.

378. 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.

379. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg 2006;141:460-466; 讨论 466-467. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517.

380. 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.

381. 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.

382. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1261-1268. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009.

383. 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.

384. 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.

385. 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.

386. 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.

387. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:975-979. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

388. 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.

389. 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.

390. Wiegering A, Riegel J, Wagner J, et al. The impact of pulmonary metastasectomy in patients with previously resected colorectal cancer liver metastases. PLoS One 2017;12:e0173933. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328956.

391. 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.

392. 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.

393. 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.

394. 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.

395. 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.

396. 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.

397. 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.

398. 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.

399. Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. HPB (Oxford) 2017;19:491-497. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347640.

400. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta- analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:1036-1048. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859.

401. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 1997;225:51-60; 讨论 60-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120.

402. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

403. 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;25:3438-3454. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994193.

404. 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.

405. 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.

406. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst 2017;109. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376151.

407. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27:1585-1591. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313.

408. 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.

409. 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.

410. 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.

411. 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.

412. 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.

413. 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.

414. 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.

415. 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.

416. 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.

417. 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.

418. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1209- 1217. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916.

419. 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;121:3649-3658. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149602.

420. 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.

421. 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.

422. 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.

423. 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.

424. 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.

425. 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.

426. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009498. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373.

427. 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.

428. 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.

429. 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;14:296-305. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277696.

430. 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.

431. Kurilova I, Beets-Tan RGH, Flynn J, et al. Factors Affecting Oncologic Outcomes of 90Y Radioembolization of Heavily Pre-Treated Patients With Colon Cancer Liver Metastases. Clin Colorectal Cancer 2019;18:8-18. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297264.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

432. 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.
433. 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.

434. 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.

435. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2017;18:1159-1171. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28781171.
436. Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: Combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies. Clin Colorectal Cancer 2018;17:e617-e629. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033117.
437. 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.

438. 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.

439. 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.

440. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239:818- 825. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961.
441. Correa-Gallego C, Gonen M, Fischer M, et al. Perioperative complications influence recurrence and survival after resection of hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2013;20:2477-2484. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608971.

442. 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.
443. Scheffer HJ, Vroomen LG, Nielsen K, et al. Colorectal liver metastatic disease: efficacy of irreversible electroporation--a single-arm phase II clinical trial (COLDFIRE-2 trial). BMC Cancer 2015;15:772. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497813.
444. 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.
445. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

developing after hepatectomy. J Vasc Interv Radiol 2011;22:755-761. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514841.

446. 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.

447. 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.

448. 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.

449. 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.

450. 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.

451. 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.

452. 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.

453. 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.

454. 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.

455. 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.

456. 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.

457. 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.

458. 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.

459. 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.

460. Shady W, Petre EN, Do KG, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. J Vasc Interv

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

Radiol 2018;29:268-275.e261. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29203394

461. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg A, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2018;41:1189-1204. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29666906.

462. Calandri M, Yamashita S, Gazzera C, et al. Ablation of colorectal liver metastasis: Interaction of ablation margins and RAS mutation profiling on local tumour progression-free survival. Eur Radiol 2018;28:2727-2734. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417253.

463. Odisio BC, Yamashita S, Huang SY, et al. Local tumour progression after percutaneous ablation of colorectal liver metastases according to RAS mutation status. Br J Surg 2017;104:760-768. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240361.

464. Shady W, Petre EN, Vakiani E, et al. Kras mutation is a marker of worse oncologic outcomes after percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. Oncotarget 2017;8:66117-66127. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029497.

465. de Baere T, Auperin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. Ann Oncol 2015;26:987-991. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688058.

466. Kurilova I, Gonzalez-Aguirre A, Beets-Tan RG, et al. Microwave Ablation in the Management of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2018;41:1530-1544. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845348.

467. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, et al. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). J Thorac Oncol 2020;15:1200-1209. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151777.

468. Fonck M, Perez JT, Catena V, et al. Pulmonary Thermal Ablation Enables Long Chemotherapy-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2018;41:1727-1734. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29766240.

469. 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;16:58-64. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522627.

470. 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.

471. 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.

472. 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.

473. ACR Practive Parameter for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2016. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/IMRT-RO.pdf. Accessed November 17, 2020.

474. Ahmed KA, Scott JG, Arrington JA, et al. Radiosensitivity of Lung Metastases by Primary Histology and Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy Using the Genomically Adjusted Radiation Dose. J Thorac Oncol 2018;13:1121-1127. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733909.

475. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1399-1404. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27319288.

476. Joo JH, Park JH, Kim JC, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;99:876-883. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29063852.

477. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. J Thorac Oncol 2010;5:1091-1099. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479693.

478. Helou J, Thibault I, Poon I, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:419-427. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463162.

479. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol 2020;38:2830-2838. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32484754.

480. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. Lancet Oncol 2016;17:1709-1719. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743922.

481. 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.

482. 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.

483. 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.

484. 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.

485. 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.

486. 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.

487. 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.

488. 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.

489. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol 2007;14:128-133. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675.

490. Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? Ann Surg 2013;257:1065-1071. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520.

491. 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.

492. Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Cancer Med 2013;2:334-342. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210.

493. Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: A meta- analysis. Ann Surg 2016;263:1102-1111. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756756.

494. 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.

495. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:4011-4019. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055.

496. 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.

497. 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.

498. 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.

499. 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.

500. 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.

501. 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.

502. Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. Curr Treat Options Oncol

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2013;14:365-373. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509.

503. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 [abstract]. J Clin Oncol 2018;36:suppl; abstr LBA3503. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/158740/abstract.

504. 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.

505. 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.

506. 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;41:1269-1277. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175345.

507. 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.

508. 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.

509. 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.

510. 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.

511. Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, et al. Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases. JAMA Oncol 2020;6:e202701. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32672798.

512. Rovers K, Bakkers C, Nienhuijs S, et al. Safety, feasibility, tolerability, and preliminary efficacy of perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: Pilot phase of a randomised trial (CAIRO6) [abstract]. Annals of Oncology 2020;31:S243. Available at: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.081.

513. 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.

514. 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.

515. 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.

516. 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.

517. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

518. 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.
519. 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.
520. 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.

521. 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.
522. 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.

523. 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.
524. Zhao J, van Mierlo KMC, Gomez-Ramirez J, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2017;104:990-1002. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28542731.

525. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol 2005;16:425-429. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624.

526. 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.

527. 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.
528. 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.

529. 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.

530. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol 2014;25:1018-1025. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585720.
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. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

(AIO KRK0109). J Clin Oncol 2019;37:3401-3411. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31609637.

533. 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.

534. Borelli B, Moretto R, Lonardi S, et al. TRIPLETE: a randomised phase III study of modified FOLFOXIRI plus panitumumab versus mFOLFOX6 plus panitumumab as initial therapy for patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. ESMO Open 2018;3:e000403. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30018814.

535. 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.

536. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175435.

537. 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.

538. Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2020;38:3175-3184. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749938.

539. 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.

540. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg 2007;11:860-868. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335.

541. 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.

542. van Mierlo KM, Zhao J, Kleijnen J, et al. The influence of chemotherapy-associated sinusoidal dilatation on short-term outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review with meta-analysis. Surg Oncol 2016;25:298-307. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566036.

543. 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.

544. 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.

545. Araujo RL, Gonen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015;22:3070-3078. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586244.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

546. 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.

547. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta- analysis. World J Gastroenterol 2016;22:519-533. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811604.

548. Moretto R, Rossini D, Zucchelli G, et al. Oligometastatic colorectal cancer: prognosis, role of locoregional treatments and impact of first-line chemotherapy-a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. Eur J Cancer 2020;139:81-89. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979645/.

549. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta- Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2020:Jco2001225. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816630/.

550. Zhang J, Cai J, Deng Y, Wang H. Complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment with nivolumab. Oncoimmunology 2019;8:e1663108. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741760/.

551. Demisse R, Damle N, Kim E, et al. Neoadjuvant Immunotherapy- Based Systemic Treatment in MMR-Deficient or MSI-High Rectal Cancer: Case Series. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:798-804. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634770/.

552. Baimas-George M, Baker E, Kamionek M, et al. A Complete Pathological Response to Pembrolizumab following ex vivo Liver Resection in a Patient with Colorectal Liver Metastases. Chemotherapy 2018;63:90-94. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621772/.

553. 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.

554. 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.

555. 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.

556. 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.

557. 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.

558. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. Br J Surg 2013;100:1414- 1420. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037559.

559. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. Oncologist 2007;12:38-50. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227899.

560. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12:1032-1044. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903473.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

561. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007;370:135-142. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036.

562. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:143-152. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037.

563. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-237. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227.

564. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22:1209-1214. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767.

565. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:1948-1955. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255311.

566. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO, et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. Cancer Treat Rev 2014;40:701-715. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731471.

567. Costa T, Nunez J, Felismino T, et al. REOX: Evaluation of the Efficacy of Retreatment With an Oxaliplatin-containing Regimen in Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Single-center Study. Clin Colorectal Cancer 2017;16:316-323. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392022.

568. Besora S, Santos C, Izquierdo C, et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 2018;144:1793-1801. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955956.

569. Tanioka H, Asano M, Yoshida R, et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. Oncol Lett 2018;16:3674-3680. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30127977.

570. Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. Cancer Treat Rev 2019;73:41-53. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616224.

571. Liu X, George GC, Tsimberidou AM, et al. Retreatment with anti- EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response. BMC Cancer 2015;15:713. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474549.

572. Kajitani T, Makiyama A, Arita S, et al. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Readministration in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer Res 2017;37:6459-6468. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061833.

573. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol 2019;5:343-350. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476968.

574. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

Cancer Group. Lancet 2015;385:1843-1852. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862517.

575. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. Ann Oncol 2017;28:2128-2134. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28911067.

576. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:1355-1369. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361971.

577. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). J Clin Oncol 2018;36:674-681. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346040.

578. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Ann Oncol 2015;26:709-714. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605741.

579. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open- label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:1493-1505. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474518.

580. Hagman H, Frodin JE, Berglund A, et al. A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-line induction treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT2 trial. Ann Oncol 2016;27:140-147. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483047.

581. Xu W, Gong Y, Kuang M, et al. Survival benefit and safety of bevacizumab in combination with erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Clin Drug Investig 2016;37:155-165. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665469.

582. Luo HY, Li YH, Wang W, et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. Ann Oncol 2016;27:1074-1081. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940686.

583. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2020;6:e194489. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855256.

584. U. S. Food & Drug Administration. Package Insert. MVASI™ (bevacizumab-awwb) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s004l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

585. U. S. Food & Drug Administration. Package Insert. ZIRABEV™ (bevacizumab-bvzr) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

586. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. HERZUMA® (trastuzumab-pkrb) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761091s001s_002lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

587. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. KANJINTI™ (trastuzumab-anns) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761073Orig1_s000lbl.pdf. Accessed Novmeber 17, 2020.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

588. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. OGIVRI (trastuzumab-dkst) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761074s004l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
589. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ONTRUZANT (trastuzumab-dttb) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761100s000l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
590. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. TRAZIMERA™ (trastuzumab-qyyp) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761081s000l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
591. 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.

592. 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.
593. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683.
594. 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.

595. 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.

596. 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.

597. 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.

598. 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.

599. 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.

600. 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.

601. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015;26:13-21. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304.

602. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

603. 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.

604. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. Clin Cancer Res 2008;14:4830-4835. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755.

605. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer 2011;104:1020-1026. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364579.

606. 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.

607. 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.

608. 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.

609. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. JAMA 2010;304:1812-1820. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259.

610. 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.

611. 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;26:2503. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285.

612. Segelov E, Thavaneswaran S, Waring PM, et al. Response to cetuximab with or without irinotecan in patients with refractory metastatic colorectal cancer harboring the KRAS G13D mutation: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group ICECREAM study. J Clin Oncol 2016;34:2258-2264. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114605.

613. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. Eur J Cancer 2016;55:122-130. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26812186.

614. 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.

615. 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.

616. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125147s207lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

617. 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.
618. 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.
619. 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.
620. 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.

621. 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.

622. 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.

623. 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.

624. 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.

625. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:5924-5930. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556.
626. 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.

627. 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.
628. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:749-759. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851.
629. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer 2015;51:587-594. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558.
630. 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.

631. Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e90607. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594804.

632. 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.

633. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7:e47054. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056577.

634. 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.

635. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. Br J Cancer 2010;102:1762-1768. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284.

636. Xu Q, Xu AT, Zhu MM, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti- epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: A meta-analysis. J Dig Dis 2013;14:409-416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615046.

637. Sinicrope FA, Shi Q, Allegra CJ, et al. Association of DNA mismatch repair and mutations in BRAF and KRAS with survival after recurrence in stage III colon cancers : A secondary analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA Oncol 2017;3:472-480. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28006055.

638. 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.

639. 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.

640. 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.

641. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30952821.

642. 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.

643. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. J Clin Oncol 2018;36:536-542. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320312.

644. 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.

645. Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer 2013;108:668-675. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348520.

646. Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. JCO Precision Oncology 2019:1-13. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.18.00226.

647. 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.

648. 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.

649. 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.

650. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156.

651. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32:147-153. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197.

652. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK- Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol 2018;2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364.

653. Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. Cancer Res 2019;79:1047- 1053. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643016.

654. Fancello L, Gandini S, Pelicci PG, Mazzarella L. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: major advancements and challenges. J Immunother Cancer 2019;7:183. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307554/.

655. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s088lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

656. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919526/.

657. Meiri E, Garrett-Mayer E, Halabi S, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:133-133. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.133.

658. Mattison LK, Soong R, Diasio RB. Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2002;3:485-492. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164772.

659. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther 2018;103:210-216. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152729.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

660. Lee AM, Shi Q, Pavey E, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381393.

661. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. Mol Cancer Ther 2006;5:2895-2904. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121937.

662. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2015;16:1639-1650. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603945.

663. Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, et al. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. Pharmacogenomics 2013;14:1255-1272.
Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930673.

664. Lunenburg C, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. Eur J Cancer 2016;54:40-48. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26716401.

665. Deenen MJ, Cats A, Severens JL, et al. Reply to T. Magnes et al. J Clin Oncol 2016;34:2434-2435. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161961.

666. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine- based anticancer therapy. Eur J Cancer 2019;107:60-67. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30544060.

667. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Oncol 2018;19:1459-1467. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348537.

668. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront genotyping of DPYD*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. J Clin Oncol 2016;34:227-234. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573078.

669. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC- C study. J Clin Oncol 2008;26:689-690. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235136.

670. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006;24:3347-3353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748.

671. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001;19:4097-4106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689577.

672. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. Ann Oncol 2008;19:920-926. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065406.

673. Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, et al. Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2010;103:1524-1528. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978503.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

674. Garcia-Alfonso P, Chaves M, Munoz A, et al. Capecitabine and irinotecan with bevacizumab 2-weekly for metastatic colorectal cancer: the phase II AVAXIRI study. BMC Cancer 2015;15:327. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925749.

675. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). Eur J Cancer 2013;49:1236-1245.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352604.

676. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras K, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. BMC Cancer 2012;12:271. Available at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748098.

677. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. Ann Oncol 2013;24:1580-1587.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463625.

678. Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double- blind, phase III study (HORIZON II). J Clin Oncol 2012;30:3596-3603.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965965.

679. Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, et al. Phase III randomized, placebo- controlled study of cetuximab plus brivanib alaninate versus cetuximab plus placebo in patients with metastatic, chemotherapy-refractory, wild- type K-RAS colorectal carcinoma: the NCIC clinical trials group and AGITG CO.20 trial. J Clin Oncol 2013;31:2477-2484. Available at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690424.

680. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:1341-1347. Available at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358972.

681. Johnsson A, Hagman H, Frodin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. Ann Oncol 2013;24:2335-2341. Available at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788755.

682. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2019;20:849-861.
Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31003911.

683. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:672-680. Available at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685.

684. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:563-572. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196673.

685. 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.

686. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

687. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008;26:3523-3529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933.

688. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010;28:4697-4705. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921465.

689. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. Jama 2017;317:2392- 2401. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632865.

690. Buchler T, Pavlik T, Melichar B, et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. BMC Cancer 2014;14:323. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884897.

691. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. Cancer 2012;118:5614-5622. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569841.

692. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24:394-400. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419.

693. Seymour M. Conceptual approaches to metastatic disease. Ann Oncol 2012;23 Suppl 10:x77-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987997.

694. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014;26:477-485. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057174.

695. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009;27:5727-5733. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786657.

696. Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. Ann Oncol 2014;25:1172-1178. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608198.

697. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5- Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res 2004;10:4055-4061. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217938.

698. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. J Clin Oncol 2008;26:1188-1189; author reply 1189-1190. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309961.

699. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. J Clin Oncol 2011;29:421-427. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189381.

700. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. J Clin Oncol

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2007;25:4028-4029. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664456.

701. Knijn N, Tol J, Koopman M, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. Eur J Cancer 2010;47:369-374. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067912.

702. Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. Oncology (Williston Park) 2010;24:289-292. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394142.

703. Wen F, Zhou Y, Wang W, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta- analysis. Ann Oncol 2013;24:171-178. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898039.

704. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2012;48:1791-1798. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542974.

705. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo- controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). J Clin Oncol 2014;32:997-1005. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297951.

706. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053.

707. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:2084-2091. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169795.

708. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer 2011;105:58-64. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673685.

709. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Int J Cancer 2011;128:682-690. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473862.

710. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. J Clin Oncol 2007;25:4217-4223. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548840.

711. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. Cancer Invest 2016;34:94-104. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864862.

712. Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett 2012;3:831-838. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741002.

713. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ELOXATIN (oxaliplatin) injection for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021759s023l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

714. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. Oncology

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2013;85:328-335. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247559.

715. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. XELODA® (capecitabine) tablets, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020896s042l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

716. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. J Clin Oncol 2008;26:2118- 2123. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445840.

717. Schmoll H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. Oncologist 2006;11:1003-1009. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030642.

718. Hofheinz RD, Heinemann V, von Weikersthal LF, et al. Capecitabine- associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. Br J Cancer 2012;107:1678-1683. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033005.

719. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23:4866-4875. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922.

720. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). Ann Oncol 2016;27:121-127. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487578.

721. Package Insert. Camptosar® (Irinotecan) Injection, intravenous infusion. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020571s051l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

722. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP- glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004;22:1382-1388. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007088.

723. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. Pharmacogenomics J 2014;14:120-129. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529007.

724. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. J Clin Oncol 2006;24:4534- 4538. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008691.

725. Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan acccording to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2328- 2334. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958824.

726. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. Oncology 2009;77:113-119. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628950.

727. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). Ann Oncol 2016;27:1539-1546. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177863.

728. Kohne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138:65-72. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960318.

729. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI)

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:4706-4713. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462.

730. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3502-3508. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908660.

731. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3706-3712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867200.

732. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004;90:1190-1197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026800.

733. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:4906-4911. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541.

734. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1077-1085. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813.

735. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2014;371:1609-1618. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337750.

736. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015;16:1306-1315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338525.

737. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2020;21:497-507. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164906/.

738. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. Ann Oncol 2015;26:702-708. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538173.

739. Schmoll H-J, Meinert FM, Cygon F, et al. "CHARTA": FOLFOX/Bevacizumab vs. FOLFOXIRI/Bevacizumab in advanced colorectal cancer—Final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized Phase II trial of the AIO [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2017;35:3533-3533. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3533.

740. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). Oncologist 2019;24:921-932. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552157/.

741. Rossini D, Lonardi S, Antoniotti C, et al. Treatments after progression to first-line FOLFOXIRI and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by GONO. Br J Cancer 2020. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024268/.

742. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab) injection, for intravenous use 2020. Available at:

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s336l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

743. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-65. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506171.

744. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-3705. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738537.

745. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. Clin Colorectal Cancer 2013;12:145-151. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763824.

746. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26:323-332. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686090.

747. Fourrier-Reglat A, Smith D, Rouyer M, et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. Target Oncol 2013;9:311-319. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24307007.

748. Botrel TE, Clark LG, Paladini L, Clark OA. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2016;16:677. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27558497.

749. Cao Y, Tan A, Gao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009;24:677-685. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184059.

750. Hu W, Xu W, Liao X, He H. Bevacizumab in combination with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Minerva Chir 2015;70:451-458. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013763.

751. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. Oncologist 2013;18:1004-1012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881988.

752. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:58. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504361.

753. Lv C, Wu S, Zheng D, et al. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. Cancer Biother Radiopharm 2013;28:501-509. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768086.

754. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21:5072-5080. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25945023.

755. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010;21:1152-1162. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942597.

756. Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

analysis and up-date. Int J Clin Exp Med 2015;8:1434-1445. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785152.

757. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. BMC Cancer 2012;12:89. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414244.

758. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, et al. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:608-615. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253466.

759. Hartmann H, Muller J, Marschner N. Is there a difference in demography and clinical characteristics in patients treated with and without bevacizumab? J Clin Oncol 2012;30:3317-3318; author reply 3318. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649139.

760. Hurwitz HI, Lyman GH. Registries and randomized trials in assessing the effects of bevacizumab in colorectal cancer: is there a common theme? J Clin Oncol 2012;30:580-581. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253468.

761. Cui CH, Huang SX, Qi J, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) plus targeted agents versus NCT alone in colorectal liver metastases patients: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2015;6:44005-44018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515604.

762. Snoeren N, van Hillegersberg R, Schouten SB, et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study. Neoplasia 2017;19:93-99. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28088688.

763. 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.

764. 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.

765. Dai F, Shu L, Bian Y, et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. Clin Drug Investig 2013;33:779-788. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979925.

766. 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.

767. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007;25:5180-5186. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024865.

768. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1830-1835. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148.

769. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. J Am Coll Surg 2008;206:96-9106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574.

770. Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. J Clin Oncol 2011;29:83-88. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098326.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

771. Miles DW. Reply to P. Potemski. J Clin Oncol 2011;29:e386. Available at: http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e386.full.
772. Potemski P. Is the postprogression survival time really not shortened in the bevacizumab-containing arms of phase III clinical trials? J Clin Oncol 2011;29:e384-385. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422432.

773. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Erbitux® (cetuximab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125084s275l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

774. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). Eur J Cancer 2017;81:191-202. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28633089.

775. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2015;96:156-166. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088456.

776. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. Ann Oncol 2007;18:963-964.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488734.
777. Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. Clin Colorectal Cancer 2007;6:529-531. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553202.
778. Resch G, Schaberl-Moser R, Kier P, et al. Infusion reactions to the chimeric EGFR inhibitor cetuximab--change to the fully human anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab is safe. Ann Oncol 2011;22:486-487.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239398.

779. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007;357:2040-2048.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960.
780. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. Target Oncol 2013;8:173-
181. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321777.
781. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. Int J Cancer 2013;132:236-245.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644776.
782. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Intrapatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. J Clin Oncol 2012;30:2861-2868. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904.

783. Burtness B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 1:5-5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470276.
784. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta- analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol 2012;23:1672-1679.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241897.
785. Zhang D, Ye J, Xu T, Xiong B. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: a meta- analysis. J Chemother 2013;25:170-175. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783142.

786. 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

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

benefit from cetuximab in NCIC CO.17. Eur J Cancer 2015;51:1405-1414. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979833.

787. 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;21:988-994. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382031.

788. 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.

789. 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.

790. 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.

791. 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.

792. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: A systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg 2016;20:648-655. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573851.

793. Wang F, Bai L, Liu TS, et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. Chin J Cancer 2015;34:384-393. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111811.

794. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol 2017;28:1713-1729. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407110.

795. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1º) 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:

796. Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. Cancer Cell 2018;33:125-136.e123. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316426.

797. Lang I, Kohne CH, Folprecht G, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. Eur J Cancer 2013;49:439-448. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116683.

798. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol 2015;33:692-700. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605843.

799. Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. Clin Colorectal Cancer 2011;10:333-339. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000810.

800. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25:107-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356622.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

801. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011;22:1535- 1546. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228335.
802. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012;30:1755-1762. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155.
803. Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. J Clin Oncol 2018:Jco2018783183. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30199311.

804. 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.

805. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:398-411.
Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32014119.
806. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: first- line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2015;33:3718-3726. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261259.

807. O'Neil BH, Venook AP. Trying to understand differing results of CALGB 80405: does the first treatment matter more than others? J Clin Oncol 2015;33:3686-3688. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324365.
808. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:2240-2247. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687833.
809. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first- line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2017;32:1179-1190. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424871.

810. Wolpin BM, Bass AJ. Managing advanced colorectal cancer: have we reached the PEAK with current therapies? J Clin Oncol 2014;32:2200- 2202. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934780.
811. Riesco-Martinez MC, Berry SR, Ko YJ, et al. Cost-effectiveness analysis of different sequences of the use of epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type KRAS unresectable metastatic colorectal cancer. J Oncol Pract 2016;12:e710-723. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27143148.

812. Graham CN, Christodoulopoulou A, Knox HN, et al. A within-trial cost-effectiveness analysis of panitumumab compared with bevacizumab in the first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer in the US. J Med Econ 2018:1-9. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30091652.

813. Shankaran V, Ortendahl JD, Purdum AG, et al. Cost-Effectiveness of Cetuximab as First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in the United States. Am J Clin Oncol 2018;41:65-72. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26398184.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

814. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite- Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-2218. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264544.

815. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability- high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2019;37:3521-3521. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3521.

816. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability- high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:4040-4040. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4040.

817. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:2078-2083. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169794.

818. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1413-1418. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807987.

819. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1407-1412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807986.

820. Wulaningsih W, Wardhana A, Watkins J, et al. Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone foroverall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD008593. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26869023.

821. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. J Clin Oncol 2009;27:2848-2854. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380443.

822. Segelov E, Chan D, Shapiro J, et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. Br J Cancer 2014;111:1122-1131. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072258.

823. Hofheinz RD, Ronellenfitsch U, Kubicka S, et al. Treatment with antiangiogenic drugs in multiple lines in patients with metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized trials. Gastroenterol Res Pract 2016;2016:9189483. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27656206.

824. 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.

825. Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2016;115:1206-1214. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736842.

826. Peeters M, Oliner K, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 2015;21:5469-5479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341920.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

827. 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.

828. 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.

829. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2311- 2319. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971.

830. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol 2014;15:569-579. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739896.

831. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2016;68:51-59. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27716478.

832. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line rreatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2015;14:72-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982297.

833. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:29-37. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168366.

834. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. Ann Oncol 2013;24:2342-2349. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852309.

835. Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. Ann Oncol 2015;26:724-730. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600568.

836. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. Ann Oncol 2015;26:1427-1433. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908603.

837. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. Clin Colorectal Cancer 2012;11:238-246. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658457.

838. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23:726-734. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830357.

839. Goldstein DA, El-Rayes BF. Considering Efficacy and Cost, Where Does Ramucirumab Fit in the Management of Metastatic Colorectal Cancer? Oncologist 2015;20:981-982. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265225.

840. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-1544. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

841. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ZALTRAP® (ziv- aflibercept) injection for intravenous infusion. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125418s047l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
842. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499- 3506. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147.
843. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. Eur J Cancer 2014;50:320-331. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140268.
844. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. Ann Oncol 2016;27:1273-1279. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091810.

845. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. CYRAMZA (ramucirumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125477s037l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

846. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:499-508. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855.

847. Obermannova R, Van Cutsem E, Yoshino T, et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. Ann Oncol 2016;27:2082-2090. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573561.

848. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. Ann Oncol 2017;28:2932-2942. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950290.

849. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol 2019;37:1460-1469. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892987.

850. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566309.
851. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC) [abstract]. J Clin Oncol 2020;38; suppl 4:8. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/181898/abstract.
852. Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) [abstract]. J Clin Oncol 2017;35 (suppl):3505. Available at: http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_194502.html.

853. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. Cancer Discov 2018;8:428-443. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431699.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

854. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol 2019;20:518-530. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30857956.

855. Gupta R, Garrett-Mayer E, Halabi S, et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:132-132. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.132.

856. Siena S, Bartolomeo MD, Raghav KPS, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01 [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:4000- 4000. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4000.

857. 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.

858. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-
164. J Clin Oncol 2020;38:11-19. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31725357.

859. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s071l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

860. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018;36:773-779. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355075

861. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability- high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:1182-1191. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734759.

862. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability- High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist 2019;24:1453-1461. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31147488.

863. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection, for intravenous use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761223s000lbl.pdf. Accessed August 31, 2021.

864. Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti– PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2021;39:9-9. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9.

865. 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: http://theoncologist.alphamedpress.org/content/21/5/643.short.

866. 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.

867. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

868. 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.

869. 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;35:709-717. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942.

870. 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.

871. 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.

872. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

873. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. VITRAKVI® (larotrectinib) capsules, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210861s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

874. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531-540. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622.

875. Berlin J, Hong DS, Deeken JF, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:824-824. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.824.

876. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007.

877. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, for oral use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203085s013lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

878. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo- controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303-312. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514.

879. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:619-629. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981818.

880. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. Invest New Drugs 2013;31:1078-1086. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700287.

881. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. Oncologist 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190299.

882. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer 2016;16:412. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389564.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

883. Ducreux M, Petersen LN, Ohler L, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. Eur J Cancer 2019;123:146-154. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31698328.

884. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2019;20:1070-1082. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262657.

885. Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS- 102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76:925-932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370544.

886. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:993-1001. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951287.

887. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS- 102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015;372:1909-1919. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970050.

888. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. LONSURF (trifluridine and tipiracil) tablets, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207981s009l_bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

889. Yoshino T, Uetake H, Fujita N, et al. TAS-102 safety in metastatic colorectal cancer: results from the first postmarketing surveillance study. Clin Colorectal Cancer 2016;15:e205-e211. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324983.

890. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2018;90:63-72. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29274618.

891. Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single- arm, multicentre, phase 1/2 study. Lancet Oncol 2017;18:1172-1181. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760399/.

892. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:412-420. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999946/.

893. Fujii H, Matsuhashi N, Kitahora M, et al. Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study. Oncologist 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31748337.

894. Patel AK, Barghout V, Yenikomshian MA, et al. Real-World Adherence in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Trifluridine plus Tipiracil or Regorafenib. Oncologist 2020;25:e75-e84. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591140.

895. 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.

896. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

897. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. Semin Nucl Med 2004;34:209-223. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202102.

898. 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.

899. Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S, et al. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. Eur J Surg Oncol 2016;42:159-165. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733368.

900. 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.

901. Feng Q, Wei Y, Zhu D, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable--a meta-analysis. PLoS One 2014;9:e104348. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093337.

902. 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.

903. 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; 讨论 716-708. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970.

904. 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

905. Slesser AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. Surg Oncol 2013;22:36-47. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399.

906. 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.

907. Kelly ME, Spolverato G, Le GN, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. J Surg Oncol 2015;111:341-351. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363294.

908. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2009;16:1809-1819. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979139.

909. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? J Am Coll Surg 2010;210:934-941. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510802.

910. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. HPB (Oxford) 2011;13:745-752. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929676.

911. 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.

912. 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

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

2013;148:385-391. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907.

913. 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.

914. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg 2008;25:430-435. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212115.

915. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol 2007;33 Suppl 2:S76-83. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006267.

916. Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. Acta Chir Belg 2009;109:317-320. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943586.

917. 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.

918. Faron M, Pignon JP, Malka D, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. Eur J Cancer 2015;51:166-176. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465185.

919. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, et al. Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis. Int J Colorectal Dis 2015;30:807-812. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922146.

920. 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.

921. 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.

922. Ahmed S, Shahid RK, Leis A, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Curr Oncol 2013;20:e420-441. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155639.

923. 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.

924. Clancy C, Burke JP, Barry M, et al. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. Ann Surg Oncol 2014;21:3900-3908. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849523.

925. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. Ann Surg 2015;262:112-120. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373464.

926. Gulack BC, Nussbaum DP, Keenan JE, et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared with

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

chemotherapy/radiation therapy alone. Dis Colon Rectum 2016;59:299-305. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953988.

927. Alawadi Z, Phatak UR, Hu CY, et al. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. Cancer 2016;123:1124-1133. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479827.

928. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (iPACS) [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2020;38:7-7. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.7.

929. 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.

930. 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.

931. 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.

932. 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; 讨论 1227. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965.

933. 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.

934. 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.

935. 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.

936. 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.

937. 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.

938. 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.

939. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

940. 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.

941. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between </=5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol 2013;108:9-13. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582.

942. 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.

943. 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.

944. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk- adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. Eur J Surg Oncol 2002;28:418-423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653.

945. 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.

946. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer 2003;3:26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529575.

947. 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.

948. 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.

949. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. Br J Surg 2016;103:1259-1268. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488593.

950. 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.

951. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. J Clin Oncol 2009;27:3671- 3676. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564531.

952. 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.

953. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014;311:263-270. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319.

954. Wille-Jorgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. Jama 2018;319:2095-2103. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800179.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

955. 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.
956. 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: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578734.

957. 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.
958. Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer (CRC) - PRODIGE 13 a FFCD phase III trial [abstract]. Annals of Oncology 2020;31:S410. Available at:
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.509.
959. 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.

960. 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.

961. 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.

962. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.
Available at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723.
963. 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.

964. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. Cancer Care Ontario; 2016. Available at: https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types- of-cancer/256. Accessed November 17, 2020.

965. 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.

966. 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.
967. 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.
968. 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.

969. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

970. 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.

971. 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.

972. 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.

973. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at: http://www.nap.edu/catalog/11468.html.

974. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. CA Cancer J Clin 2015;65:428-455. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643.

975. 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.

976. 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.

977. 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.

978. 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.

979. 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.

980. 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.

981. Hong KS, Oh BY, Kim EJ, et al. Psychological attitude to self-appraisal of stoma patients: prospective observation of stoma duration effect to self-appraisal. Ann Surg Treat Res 2014;86:152-160. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24761424.

982. 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.

983. Lynch BM, Steginga 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.

984. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

985. 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.
986. 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.
987. 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;33:3423-3430. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282636.

988. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:883-893; quiz 894.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048.
989. 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.

990. 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.
991. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. Arch Intern Med 2009;169:2102-2108.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694.
992. 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.

993. Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouser ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. Cancer Causes Control 2012;23:1939-1948. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793.

994. 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.

995. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cancer 2013;133:1905-1913. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314.

996. 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.
997. 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;7:52095-52103.
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437765.
998. 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.
999. 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.
1000. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

Study-II Nutrition Cohort. J Clin Oncol 2012;30:42-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093.

1001. 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.

1002. 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.

1003. 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.

1004. 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.

1005. 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.

1006. 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.

1007. 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.

1008. 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.

1009. 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.

1010. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Natl Cancer Inst 2012;104:1702-1711.Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358.

1011. 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.

1012. 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.

1013. 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.

1014. 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.

1015. 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.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

1016. 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.

1017. 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.

1018. 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.

1019. 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.

1020. 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.

1021. 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.

1022. 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.

1023. 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.

1024. 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.

1025. 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.

1026. 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.

1027. 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.

1028. 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.

1029. Paleari L, Puntoni M, Clavarezza M, et al. PIK3CA mutation, aspirin use after diagnosis and survival of colorectal cancer. a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2016;28:317-326. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712086.

1030. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. Bmj 2016;355:i6188. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919915.

1031. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2016;164:826-835. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064261.

版本 1.2022，2022 年 2 月 25 日© 2022 National Comprehensive Cancer Network® （NCCN®），保留所有权利。 未经 NCCN 明确书面许可， 不得以任何形式对 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。