·指南与共识·

可切除的进展期结直肠癌围手术期治疗专家共识(2019)

扫码阅读电子版

中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会

Consensus of Chinese experts in perioperative treatment of resectable advanced colorectal cancer (2019)

Chinese Society of Clinical Oncology Colorectal Cancer Expert Committee

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.08.001

扫一扫下载指南原文

多学科综合治疗是进展期结直肠癌的重要治疗原则。局部进展期结肠癌(Ⅱ、Ⅲ期)、局部进展期直肠癌(Ⅱ、Ⅲ期)和结直肠癌肝转移这三种情况临床最常见,通常需要进行围手术期的多学科综合治疗。为了更好地推广结直肠癌多学科综合治疗的应用,提供更加详细具体的结直肠癌围手术期治疗的操作规范,由中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会蔡三军教授和张苏展教授牵头,联合国内结直肠癌领域的众多著名专家(65名),历经3次专家共识研讨会,两轮专家意见的网络问卷咨询,制定了本"专家共识",以期对从事结直肠癌诊治的各学科医生有所裨益。

本共识的讨论主体限定于初始可切除的进展期结直肠癌,包括局部进展期结肠癌(Ⅱ、Ⅲ期)、局部进展期直肠癌(Ⅱ、Ⅲ期)和结直肠癌肝转移,组织学类型为结直肠腺癌、黏液腺癌或印戒细胞癌。初始不可切除的结直肠癌的转化性治疗不在本共识讨论范围之内。

本共识的围手术期治疗限定于术前新辅助、术中辅助和术后辅助抗肿瘤治疗,包括系统性化疗、区域性化疗和放射治疗。

对于有争议的临床问题(CQ),本共识专门列出来进行讨论;对于部分问题(RQ),设置了若干选项,咨询了国内结直肠癌领域的多学科专家们的意见,一并汇总于讨论之中;本共识将≥70%专家同意的选项定义为"专家意见高度一致"。

一、初始可切除的局部进展期结肠癌

初始可切除的局部进展期结肠癌(Ⅱ、Ⅲ期)标准治疗模式为"完整结肠系膜(complete mesocolic excision,CME)根治性手术切除+术后辅助系统性化疗"。

(一)术后辅助系统性化疗

1.术后辅助系统性化疗的适应证:接受R_0切除术的Ⅲ期结肠癌和具有高度复发风险的Ⅱ期结肠癌推荐术后辅助系统性化疗。

Ⅱ期结肠癌临床病理复发高危因素包括:T_4期、淋巴结检出数<12枚、低分化或未分化(除外高度微卫星不稳定)、脉管侵犯、神经侵犯、肠梗阻、肠穿孔、切缘阳性/接近阳性/不确定。推荐根据临床病理复发高危因素和微卫星不稳定/错配修复蛋白状态(见附录),决定Ⅱ期结肠癌是否辅助化疗。见图1。

2.术后辅助系统性化疗的方案和疗程:结肠癌术后辅助化疗方案包括奥沙利铂联合氟尿嘧啶(5-FU)类方案(FOLFOX)或卡培他滨+奥沙利铂(CapeOX)方案和氟尿嘧啶类单药方案[5-FU/亚叶酸钙(LV)或卡培他滨]。FOLFOX方案推荐采用mFOLFOX6,见附录。除临床试验外,不推荐以上化疗方案以外的其他药物应用于Ⅱ、Ⅲ期结肠癌的辅助治疗,包括但不限于:伊立替康、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼和所有的免疫检查点抑制剂等。

Ⅲ期结肠癌术后辅助系统性化疗的方案和疗程:辅助化疗方案首选FOLFOX或CapeOX,也可选用5-FU/LV或卡培他滨。推荐进行进一步复发危险度分层以指导辅助治疗方案和疗程的选择。低危组($T_{1\sim3}N_1$)推荐FOLFOX 3~6个月(6个月为首选)或CapeOX 3个月辅助化疗;高危组($T_4N_{1\sim2}$或$T_{1\sim3}N_2$)推荐FOLFOX 6个月或CapeOX 3~6个月(6个月为首选)辅助化疗。

高危Ⅱ期结肠癌术后辅助系统性化疗的方案和疗程:推荐根据临床病理复发高危因素和微卫星不稳定/错配修复蛋白状态决定Ⅱ期结肠癌辅助化疗方案的选择,见图1。高度微卫星不稳定或错配修复功能缺陷的Ⅱ期结肠癌不推荐氟尿嘧啶类药物的单药化疗。对于合并多个复发高危因素的Ⅱ期结肠癌,应用FOLFOX/CapeOX是合理的选择,疗程建议参照低危Ⅲ期结肠癌。参照CQ1.1。

3.术后辅助系统性化疗的开始时间:推荐结肠癌术后3~4周开始辅助系统性化疗。辅助系统性化疗开始时间如迟于术后6周,获益会减少。参照CQ1.2。

4.高龄患者的术后辅助系统性化疗方案:70岁或以上患者可以采用5-FU/LV或卡培他滨方案。身体状况良好的患者也可以采用FOLFOX/CapeOX方案。尚无确切证据显示,奥沙利铂联合5-FU/LV对比5-FU/LV可以使70岁或以上的患者受益[1]。

5.术前接受新辅助化疗患者的术后辅助系统性化疗方案和疗程:术后辅助化疗首选奥沙利铂为基础的方案(FOLFOX或CapeOX),也可采用5-FU/LV或卡培他滨单药方案。术前和术后辅助化疗的疗程总计为6个月。

medlive.cn http://guide.medlive.cn/

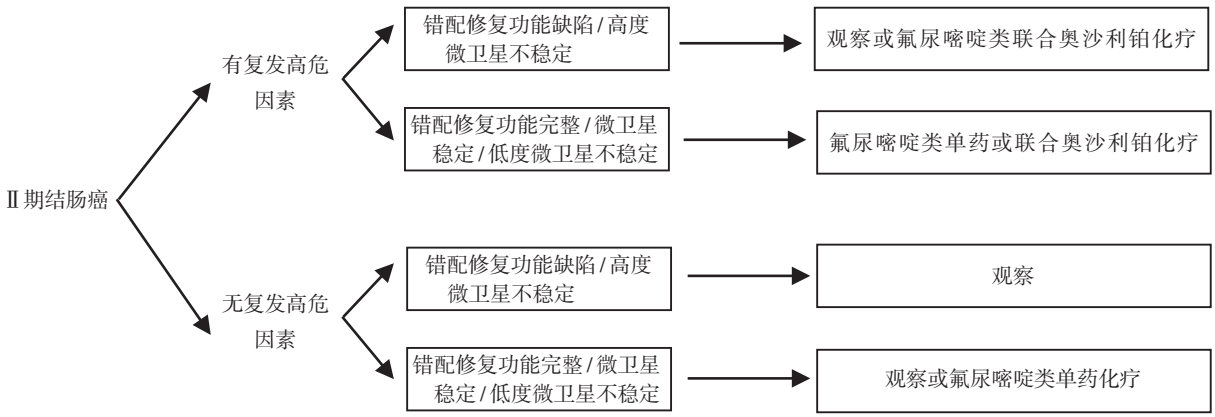

图1 Ⅱ期结肠癌术后辅助治疗策略

（二）术前新辅助系统性化疗

1. 术前新辅助系统性化疗的适应证：可切除 cT_4b 结肠癌，可以直接手术或术前新辅助化疗再行手术切除，推荐多学科讨论决定。参照CQ1.3。

2. 术前新辅助系统性化疗的方案：推荐奥沙利铂为基础的方案（FOLFOX或CapeOX）[2]。参照CQ1.4。

3. 术前新辅助系统性化疗的疗程：推荐2~3个月。参照CQ1.5。

4. 新辅助系统性化疗结束至手术的间隔时间：推荐新辅助化疗疗程结束后2~3周手术。

【临床问题讨论】

CQ1.1：高危Ⅱ期结肠癌的术后辅助化疗的疗程？

既往的多数指南对于高危Ⅱ期结肠癌推荐术后6个月的辅助治疗。2019年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会报道了IDEA研究中关于高危Ⅱ期结肠癌3个月与6个月辅助化疗的亚组分析结果，提示FOLFOX方案辅助化疗6个月组的5年无病生存率（disease-free survival rate，DFS）显著优于FOLFOX辅助化疗3个月组（86.5%比79.2%），而CapeOX方案辅助化疗6个月组与3个月组的5年DFS相近（82.0%比81.7%）[3]。这个研究结果与IDEA研究关于低危Ⅲ期结肠癌的分析结果一致。因此本共识建议，高危Ⅱ期结肠癌接受CapeOX或FOLFOX辅助化疗的疗程可以参照低危Ⅲ期结肠癌。

CQ1.2：结肠癌术后辅助化疗的开始时间？

通常如果患者术后恢复良好，建议术后3~4周内尽早开始辅助化疗。既往研究提示，辅助化疗开始时间延迟与预后不良相关[4]。辅助化疗开始时间超过术后6周以上，生存显著受影响[5]。结肠癌辅助化疗的临床研究NSABP C-07的操作规范中，要求结肠癌患者在术后6周以内进行随机分组和开始全身化疗[6]。

CQ1.3：结肠癌新辅助化疗的适应证？

目前，多数指南推荐 T_4b 期结肠癌为新辅助化疗的适应证。美国国家癌症数据库（NCDB）的数据显示，T_4b 期结肠癌新辅助化疗具有显著生存获益，而分期为 T_3 或 T_4a 的患者并未获得显著的生存获益[7]。然而，多数结肠癌新辅助化疗的前瞻性临床研究中，入组的患者不仅包括 T_4b、也包括了 T_4a 甚至部分高危 T_3 期的患者，比如FOxTROT研究，纳入的新辅助治疗对象包括高危 T_3 期（穿透固有肌层≥5 mm）/T_4 期结肠癌患者[2]。国内的另外一项临床研究，纳入的新辅助化疗对象则包括 T_4a 和 T_4b 或者N+的结肠癌，均提示能从新辅助治疗中获益[8]。2019年ASCO年会报道了FOxTROT研究的生存结果，显示结肠癌新辅助治疗安全性好，未增加围手术期风险，并且显著降低了肿瘤分期及提高了 R_0 切除率，同时有降低2年肿瘤复发率的趋势（P=0.08）[9]。这些研究目前并未披露针对各个分期的亚组分析，尚无法得知高危 T_3、T_4a 和N+这些亚组的患者是否也能从新辅助治疗中获益。基于IDEA研究，Ⅲ期结肠癌被进一步细分为低度复发风险组和高度复发风险组，T_4 或 N_2 的患者均属于高度复发风险组；FOxTROT研究也提示，新辅助化疗显著降低 pN_2 分期和尖淋巴结（最高群淋巴结）阳性的比例，因此，N_2 的患者可能也是潜在的新辅助治疗获益人群。

对于这个问题（附录RQ1），参与讨论的专家投票结果显示，对于可切除结肠癌，23.3%的专家不建议新辅助化疗。在赞成结肠癌新辅助化疗的专家中，74.4%的专家认为 T_4b 期结肠癌适合新辅助化疗策略；58.1%的专家认可 N_2 期结肠癌可以采用新辅助化疗；也有39.5%的专家认为 T_4a 期也可以采用新辅助化疗；只有16.3%的专家认为，高危 T_3 期或 N_1 期患者可以采用新辅助化疗。

参与讨论的专家投票结果显示，赞成结肠癌新辅助化疗的专家意见高度一致认为，T_4b 期结肠癌适合新辅助化疗。

基于以上讨论，本共识建议，对于 T_4b 期结肠癌可以考虑新辅助化疗。鉴于结肠癌CT分期的准确性仍有待提高，为避免过度治疗，目前不常规推荐新辅助化疗应用于其他分期的可切除结肠癌。

CQ1.4：可切除结肠癌新辅助化疗的方案选择？

目前，多数指南推荐奥沙利铂为基础的两药方案化疗CapeOX或FOLFOX方案。FOxTROT研究中采用的新辅助

medlive.cn http://guide.medlive.cn/

化疗方案为OxMdG，该方案与FOLFOX方案相似，差别仅在于OxMdG采用左旋亚叶酸钙，而中国较少使用左旋亚叶酸钙[2]。

对于这个问题（附录RQ2），讨论专家投票结果显示，专家意见高度一致（97.7%），推荐奥沙利铂为基础的两药方案化疗应用于结肠癌新辅助化疗，仅有1位持反对意见的专家选择了FOLFOXIRI三药化疗方案。25.6%的专家认为，伊立替康为基础的两药方案也可以应用于结肠癌新辅助化疗，只有20.9%和23.3%的专家认为，FOLFOXIRI三药化疗以及两药化疗联合靶向药物可以应用于结肠癌新辅助化疗。

讨论专家投票结果提示，专家意见高度一致认为，奥沙利铂为基础的两药方案是结肠癌新辅助化疗的标准方案。

基于以上讨论，本共识推荐奥沙利铂为基础的两药方案为结肠癌新辅助化疗的标准方案。

CQ1.5：结肠癌新辅助化疗的疗程？

新辅助化疗疗程无明确界定，通常在1.5~3.0个月之间。借鉴晚期结肠癌转化治疗经验，肿瘤最大程度退缩通常出现在2~3个月疗程的系统性化疗后，故结肠癌新辅助治疗疗程推荐为2~3个月。而FOxTROT研究中采用的新辅助化疗疗程为6周[2]。

对于这个问题（附录RQ3），讨论专家投票结果显示，97.7%的专家均认为结肠癌新辅助化疗不应该超过3个月；仅1位专家认为结肠癌新辅助化疗可以在3个月以上（同时也选择了2个月和3个月）。全部专家均选择了2个月和（或）3个月的疗程，有18.6%的专家同时选择了1.5个月的疗程，显示专家可能认为6周的新辅助化疗疗程有些不足。

讨论专家投票结果提示，专家意见高度一致认为，结肠癌新辅助化疗的疗程不应该超过3个月，专家意见完全一致推荐2~3个月的新辅助化疗疗程。

基于以上讨论，本共识推荐2~3个月疗程的结肠癌新辅助化疗。

二、初始可切除的局部进展期直肠癌

初始可切除的中低位局部进展期直肠癌（Ⅱ、Ⅲ期）的标准治疗模式为“术前新辅助放化疗+全直肠系膜切除（total mesorectal excision，TME）根治性手术切除+术后辅助化疗”；围手术期放化疗的疗程为6个月。

盆腔放疗可能影响患者生殖功能，建议与年轻患者充分沟通并提供冻存精子、卵子的相关信息。

（一）术前新辅助治疗

1.术前新辅助治疗的适应证：距肛缘10 cm以内、临床分期为Ⅱ、Ⅲ期的直肠癌推荐新辅助治疗。

在能够保证高质量TME根治性手术和磁共振高质量直肠分期的前提下，可以对Ⅱ、Ⅲ期中低位直肠癌进行进一步的复发危险度分层[参考2017年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）直肠癌诊治指南][10]。对于局部复发低度风险的直肠癌患者[中、高位cT_3a/cT_3bN_0，高位$cT_1/cT_2/cT_3a/cT_3bN_1$，直肠系膜筋膜（MRF）阴性，壁外血管侵犯（EMVI）阴性]也可以谨慎采用“直接手术+/-术后辅助治疗”的治疗策略。

2.术前新辅助放疗的疗程、照射剂量和范围：（1）长程放疗：照射剂量为45~50.4 Gy/25~28 F。放射野应包括肿瘤及2~5 cm的安全边界、直肠系膜和淋巴引流区（骶前和髂内淋巴结），而腹股沟、髂外、坐骨肛管窝等区域，需要根据实际情况考虑是否勾画。还要勾画股骨头、膀胱、小肠等危及器官。小肠照射剂量应严格控制在45 Gy以内，以减少放射性损伤。（2）短程放疗：照射剂量为25 Gy/5 F；放射野同长程放疗。（3）长程和短程放疗的适应证选择：参照CQ2.1。肿瘤缩小为重要目标的情况下，推荐长程放疗。距肛缘5 cm以内的低位直肠癌，倾向于长程放疗。T_4期直肠癌推荐长程放疗。

3.放疗同步化疗方案：长程放疗同步5-FU或卡培他滨化疗，参照CQ2.2。短程放疗中不同步使用化疗药物。

4.术前放疗结束至手术的间隔时间：长程放疗结束后5~12周手术，参照CQ2.3。短程放疗后3~7 d或延迟至4~8周手术。

5.直肠癌完全新辅助放化疗和新辅助化疗策略：目前处于探索阶段。

6.直肠癌新辅助治疗后达到临床完全缓解的治疗策略：可以行根治性手术或采用等待观察策略。等待观察策略需由经验丰富的多学科团队谨慎施行。

（二）术中辅助放疗

如具备术中放疗条件，对手术切缘可疑阳性的T_4期直肠癌可考虑术中辅助放疗。

（三）术后辅助治疗

1.术前未接受新辅助治疗者：（1）术后辅助放化疗的适应证：对于各种原因术前未行放化疗、接受R_0切除术、术后病理分期为Ⅲ期或高危Ⅱ期的直肠癌，建议行术后辅助放化疗。无合并复发高危因素的$pT_3N_0M_0$直肠癌（高中分化癌、直肠系膜浸润<2 mm、无脉管侵犯、上段直肠）术后可以选择观察[11]。参照CQ2.4。保肛困难的低位Ⅰ期直肠癌，局部切除后病理为pT_1期、但合并复发高危因素（切缘阳性、脉管侵犯、低分化癌、sm3浸润）的患者，优先推荐补充根治性手术；但对于保肛意愿强烈的患者，也可以考虑局部切除术后联合放化疗。参照CQ2.5。（2）术后辅助放疗的照射剂量和范围：推荐长程放疗，放射野同术前放疗，放射剂量45.0~50.4 Gy/25~28 F，可对瘤床再予以5.4~9.0 Gy/3~5 F的加量照射。（3）放疗同步化疗方案：5-FU或卡培他滨。（4）术后辅助化疗方案：$pT_3N_0M_0$患者，推荐5-FU/LV或卡培他滨单药化疗；pT_4和（或）$N_{1\sim2}$期患者推荐FOLFOX或CapeOX方案化疗。（5）术后辅助放化疗的疗程：6个月。（6）术后辅助放化疗的顺序安排：优先推荐先行1~2周期辅助化疗，序贯辅助放化疗和剩余周期的辅助化疗；也可以先行同步放化疗再行辅助化疗，顺序安排参照CQ2.6。

2.术前接受新辅助放化疗者：术后辅助化疗的方案首选FOLFOX或CapeOX方案，也可采用5-FU/LV或卡培他滨方案。围手术期辅助放化疗的疗程总和为6个月。

医脉通 medlive.cn http://guide.medlive.cn/

【临床问题讨论】

CQ2.1：短程放疗应用于局部进展期直肠癌新辅助治疗的适应证？

多个临床研究比较短程放疗和长程放化疗，结果显示，短程放疗肿瘤退缩不如长程放化疗，但两者局部复发和生存差异无统计学意义，因此短程放疗可作为中低危直肠癌（T_3N_{0-1}期且MRF阴性）患者的一个新辅助治疗选择[12-15]。而对于有高危因素患者（肿瘤体积大、MRF阳性、T_4期、N_2期），建议选择对肿瘤退缩更好的长程放化疗。此外，保肛困难的低位直肠癌，长程放疗后肿瘤完全缓解的概率较高，后续可以尝试等待观察的策略，因此也不推荐短程放疗。

对于这个问题（附录RQ4），讨论专家投票结果显示，32.6%的专家认为可任意选择短程或长程放疗，55.8%的专家认为T_3N_1期、且MRF阴性的直肠癌可以选择短程放疗，其他适应证选择均未得到超过半数专家的同意。讨论专家投票结果提示，短程放疗的应用指征目前无法达成专家意见的高度一致。

基于以上讨论，本共识无法对短程放疗的应用指征给予明确的推荐，仅对于哪些患者适合长程放疗给予了推荐。

CQ2.2：直肠癌新辅助长程放疗同步化疗的方案选择？

多项三期临床研究和荟萃分析发现，术前长程放疗联合5-FU与单纯放疗相比，增加病理完全缓解率（pCR）和局部控制率，对生存无明显影响[16-19]。多个临床研究比较口服卡培他滨片与静脉5-FU疗效差异，发现卡培他滨非劣于5-FU[20]。因此，目前放疗同期联合卡培他滨或5-FU都作为推荐[21]。

国际上5项三期临床研究探索放疗联合5-FU/卡培他滨基础上加入奥沙利铂是否会带来进一步获益。4项研究结果显示，加入奥沙利铂并未增加pCR；只有德国CAO/ARO/AIO-04研究发现，加入奥沙利铂可以增加pCR（17%比13%，P=0.038）[22-25]。中国FOWARC研究也发现，加入奥沙利铂可以提高pCR（14.3%比28%，P=0.005）[26]。由于更多的研究未能证实奥沙利铂的获益，因此，国际上并不推荐奥沙利铂常规加入5-FU/卡培他滨联合放疗中。

氟尿嘧啶类加上伊立替康应用于同步放化疗的几项研究提示，有增加肿瘤退缩，但都是小样本二期研究，并未得到三期临床研究正式报告的证实。以往德国二期研究提示，直肠癌新辅助放疗期间每周60 mg伊立替康同步化疗，共行4次，pCR为35%[27]。复旦大学附属肿瘤医院CINCLARE全国多中心三期临床研究在2019年ASCO年会的报道提示，加入伊立替康可以将pCR从单药卡培他滨组的17.5%提高到33.8%[28]。

多项二期临床研究探索西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗加入直肠癌新辅助放化疗中，部分研究发现，可增加肿瘤退缩；但部分研究未发现有获益[29-35]。然而，这些药物加入的获益与否均未得到三期临床研究的证实。目前，除临床研究外，不推荐上述药物常规加入局部进展期直肠癌术前新辅助放化疗中。

CQ2.3：直肠癌新辅助长程放疗后，间隔多久进行手术合适？

美国NCCN指南推荐，新辅助长程放疗结束后5~12周进行直肠癌手术。然而，进一步细分为5~8周和8~12周哪个间隔期更为合适，目前尚无定论。有研究显示，新辅助放化疗后间隔期>8周再手术，能够增加肿瘤退缩和pCR[36]。

对于这个问题（附录RQ5），专家投票结果显示，60.5%的专家认为新辅助长程放疗后8~12周手术最佳，23.3%的专家认为5~8周更佳，还有14.0%的专家认为两者无明显差别。专家中仅2.3%认为12周以上更佳。

专家投票结果提示，专家意见高度一致认为，新辅助长程放疗后手术间隔时间不应该超过12周；然而对于5~8周还是8~12周更加适合，无法达成专家意见的高度一致。

基于以上讨论，本共识推荐直肠癌新辅助长程放疗后，间隔5~12周进行手术。

CQ2.4：未接受新辅助放疗，术后病理分期为$pT_3N_0M_0$的直肠癌是否应接受术后辅助放疗？

研究显示，$T_3N_0M_0$直肠癌患者异质性较大。低分化、直肠系膜浸润>2 mm和脉管侵犯是$T_3N_0M_0$直肠癌的复发高危因素。不伴高危因素的T_3N_0直肠癌术后10年局部复发率为5%，伴高危因素的患者则为30%[37]。因此，对于合并复发高危因素的T_3N_0直肠癌，推荐术后辅助放疗，而无高危因素的患者可以选择观察。

CQ2.5：经肛局部切除的pT_1、合并高危因素的低位Ⅰ期直肠癌，建议补充根治性手术还是局部切除术后联合放化疗？

有荟萃分析发现，局部切除后病理为pT_1的直肠癌，行放化疗后局部复发率为10%，行根治性切除术患者局部复发率为6%[38]。因此，建议补充放化疗作为根治性切除之外的第二种选择。本共识推荐，对于经肛局部切除的pT_1、合并高危因素的低位Ⅰ期直肠癌，优先推荐补充根治性手术；对于保肛手术困难、但保肛意愿强烈的患者，也可以考虑局部切除术后联合放化疗。

CQ2.6：直肠癌术后辅助放化疗的放疗和化疗顺序安排？

低位直肠癌如果行腹会阴联合切除术，由于会阴部手术创面较大，愈合通常需要1~2个月左右的时间，如果行保肛手术，术后直肠吻合口漏的并发症风险较高，而放疗可能对手术创面、吻合口的愈合产生影响。为了兼顾疗效和安全性，通常建议术后辅助盆腔放疗在手术后3个月以内，伤口、吻合口基本愈合以后开始。因此，直肠癌辅助治疗建议术后先予1~2周期辅助化疗，序贯辅助放化疗和剩余周期的辅助化疗，这也是多数直肠癌术后辅助放化疗临床研究采用的方案[39-41]。

三、初始可切除的结直肠癌肝转移

初始可切除的结直肠癌肝转移标准治疗模式为“肝转移癌R_0切除术+围手术期辅助化疗”。推荐进行复发危险度评分（clinical risk score，CRS）[42]以指导围手术期化疗的选择。

CRS评估包括5个参数：原发肿瘤区域淋巴结转移、同时性转移或异时性转移距原发灶切除手术时间<12个月、肝转移肿瘤数量>1个、肝转移肿瘤最大直径>5 cm和肝转移治

医脉通 medlive.cn http://guide.medlive.cn/

疗前癌胚抗原水平>200 μg/L。每个项目阳性为1分，阴性为0分。5个参数分数相加得到总和。总分为0~2分为低复发风险，3~5分为高复发风险[42]。

（一）术前新辅助系统性化疗

1. 术前新辅助系统性化疗的适应证：低复发风险患者（CRS 0~2分），可以直接进行肝转移癌R_0切除术，术后辅助系统性化疗。高复发风险患者（CRS 3~5分），推荐术前新辅助化疗+肝转移癌手术切除+术后辅助系统性化疗。

2. 术前新辅助系统性化疗的方案和疗程：首选奥沙利铂为基础的方案（FOLFOX/CapeOX），也可选择伊立替康为基础的方案（FOLFIRI）。既往末次含奥沙利铂系统性化疗与肝转移诊断间隔12个月以内者、或2度及以上外周神经毒性未完全缓解者，可以考虑直接手术或新辅助化疗（优先选择FOLFIRI方案）。参照CQ3.1。新辅助化疗疗程建议≤3个月，每1~2个月进行影像学疗效评价。参照CQ3.2。

（二）术后辅助系统性化疗

1. 辅助系统性化疗的适应证：无论是否接受新辅助化疗，肝转移癌手术切除后通常推荐术后辅助系统性化疗。以下几种情况可以考虑不做术后辅助化疗：（1）异时性单发肝转移癌，最大径≤2 cm，未合并复发高危因素[43]。（2）异时性肝转移癌，既往接受含奥沙利铂的系统性化疗，并且末次治疗与肝转移诊断间隔12个月以内者。

2. 术后辅助系统性化疗方案和疗程（参照CQ3.3）：（1）术前未接受新辅助化疗者：术后辅助化疗首选奥沙利铂为基础的方案（FOLFOX/CapeOX），也可采用5-FU/LV或卡培他滨方案。疗程为6个月。（2）术前接受新辅助化疗者：术后辅助化疗首选奥沙利铂为基础的方案（FOLFOX/CapeOX），也可采用5-FU/LV或卡培他滨方案。术前和术后辅助化疗的疗程总和为6个月。如新辅助化疗期间肿瘤无进展，术后辅助化疗方案可以同术前化疗方案或FOLFOX/CapeOX；如新辅助化疗期间肿瘤进展，术后化疗方案可以改为其他方案，或者观察。

3. 肝转移癌术后不常规推荐辅助肝动脉灌注化疗，参照CQ3.4。

4. 局部进展期中低位直肠癌合并同时性肝转移，可以考虑联合直肠癌的新辅助放疗。

【临床问题讨论】

CQ3.1：肝转移癌术前新辅助化疗方案选择？

可切除肝转移癌术前新辅助化疗的目的不在于转化，而在于获得生存的益处，需兼顾治疗的有效性和不良反应。目前，推荐奥沙利铂或伊立替康为基础的两药化疗方案。这些方案对于晚期结直肠癌的疗效均得到大量研究的证实，因此均可应用于肝转移癌的新辅助化疗。奥沙利铂为基础的两药化疗方案在Ⅲ期结肠癌辅助化疗中具有确凿的生存获益，EORTC 40983研究采用的方案也是FOLFOX方案。因此，奥沙利铂为基础的两药化疗方案在结直肠癌肝转移新辅助化疗中的应用更为广泛。

目前，尚无贝伐单抗应用于可切除肝转移癌的围手术期辅助治疗的研究数据；NEW EPOC研究显示，联合西妥昔单抗新辅助治疗对于可切除肝转移癌没有生存获益[44]。

对于这个问题（附录RQ6），专家投票结果显示，46.5%的专家认为，针对原发癌切除术后末次辅助化疗（奥沙利铂为基础的两药方案）与肝转移诊断间隔12个月以上的患者，采用奥沙利铂或伊立替康为基础的两药化疗无明显差别；另外39.5%的专家优先选择奥沙利铂为基础的两药化疗方案；14.0%的专家优先选择伊立替康为基础的两药化疗方案。结果提示，对于推荐哪种方案为更佳的方案，专家无法达成意见一致。

基于以上讨论，本共识推荐，对于可切除的异时性肝转移癌，新辅助化疗方案的选择应考虑既往的系统性化疗情况：（1）原发癌切除术后仅行氟尿嘧啶类单药辅助化疗、或原发癌切除术后未行辅助化疗的患者，建议两药联合化疗方案进行肝转移癌的新辅助化疗，优先选择奥沙利铂为基础的两药化疗方案；（2）原发癌切除术后末次辅助化疗（奥沙利铂为基础的两药方案）与肝转移诊断间隔12个月以上，可考虑原来奥沙利铂为基础的两药方案方案、或更换为FOLFIRI方案进行肝转移癌新辅助化疗；（3）原发癌切除术后末次辅助化疗（奥沙利铂为基础的两药方案）与肝转移诊断间隔12个月以内，可以考虑直接行肝转移癌手术切除、或选择FOLFIRI作为肝转移癌的新辅助化疗方案。

CQ3.2 肝转移新辅助化疗的疗程？

有研究显示，新辅助化疗疗程超过3个月，肝切除术后肝功能不全的并发症风险显著增加[45-48]。为了减少奥沙利铂或伊立替康新辅助化疗导致的肝血窦损伤、或脂肪性肝炎的潜在风险，新辅助化疗的疗程一般不建议超过3个月。

CQ3.3 肝转移术后辅助化疗的方案选择？

结直肠癌肝转移患者的术后辅助化疗缺乏明确证据。一项关于肝转移癌围手术期化疗对比单纯肝切除术的临床研究（EROTC 40983）得到了围手术期化疗延长DFS的结果，但是奥沙利铂联合5-FU在术前和术后都有应用，只能得出围手术期使用系统性化疗获益的结论[49]。结直肠癌肝转移术后辅助化疗的方案，指南都沿用了Ⅲ期结肠癌的辅助化疗方案（FOLFOX或CapeOX），疗程为围手术期6个月。

在药物选择方面，目前，结直肠癌肝转移术后单药5-FU辅助化疗对比单纯手术的临床研究结果显示，单药5-FU辅助化疗组DFS有延长，而两组OS差异则没有统计学意义[50-51]。一项三期随机对照研究比较了5-FU /LV与FOLFIRI作为结直肠癌肝转移根治性切除后辅助治疗的疗效，两组患者的2年DFS差异没有统计学意义，与单纯手术切除后的生存结果类似[52]。两个靶向药物（西妥昔单抗和贝伐单抗）联合化疗方案，无论是在Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌，还是用于结直肠癌肝转移手术后的辅助治疗中，均无临床研究证据支持。因此，目前不推荐其应用于可切除肝转移癌手术后的辅助治疗。

CQ3.4 肝转移术后辅助肝动脉灌注化疗的适应证？

肝动脉灌注（hepatic arterial infusion，HAI）是指将药物经肝动脉直接注入肝脏的一种治疗方式。这种给药方式能显

医脉通 medlive.cn http://guide.medlive.cn/

著提高药物在肝脏内的浓度，同时经过肝脏首关清除效应后，降低全身药物浓度，减轻药物不良反应。

肝转移癌术后辅助治疗仍以系统性化疗为主。但由于肝转移灶切除后肝内复发仍是最主要的复发方式，甚至一半以上的患者仅有肝内复发。因此，理论上术后进行HAI可能降低肝内复发率，提高患者生存率。House等[53]的研究中，针对仅有肝转移的患者，接受根治性手术后一组患者行常规系统性化疗（奥沙利铂或伊立替康为主的方案），另一组行系统性化疗联合HAI（FUDR），结果发现，联合HAI组在肝脏5年RFS、总体RFS及OS方面都获得至少20%的提高，该研究并没有对患者进行选择。一项单中心2 358例接受手术切除的结直肠癌肝转移患者的荟萃分析表明，术后接受HAI的患者与未接受HAI的患者对比，中位生存时间延长接近2年，其中原发灶区域淋巴结阴性、CRS评分低的患者获益明显，有肝外转移、切缘阳性、CRS为4~5分的患者则获益不明显[54]。而Goéré等[55]的研究提示，肝转移癌≥4个病灶的患者，接受R_0/R_1切除或消融术后，再接受辅助HAI（奥沙利铂）与单纯接受辅助系统性化疗的3年无病生存率分别为33%比5%，差异具有统计学意义。作者认为，相对于系统性化疗，实施HAI需要更多技术操作，建议挑选高危患者实施。

对于这个问题（附录RQ7），专家投票结果显示，32.6%的专家不推荐辅助性HAI。专家一致认为（100%）CRS评分低（0~2分）的患者不推荐辅助性HAI。58.1%的专家认为，肝转移癌数量多（≥5个）是HAI的适应证。其余包括CRS评分高（3~5分）以及术前新辅助系统性化疗不敏感的适应证均未获得超过半数专家的同意。

专家投票结果提示，肝转移癌术后是否推荐HAI仍然有较大争议；但专家意见完全一致（100%）认为，CRS评分低的肝转移癌不推荐辅助HAI。

基于以上讨论，本共识认为，肝转移癌术后不常规推荐辅助HAI，CRS评分低的低度复发风险的肝转移癌不推荐术后辅助HAI。

四、附录

（一）结直肠癌常用围手术期化疗方案

1. 卡培他滨：每次1 000~1 250 mg/m^2，2次/d，口服，第1~14天；每3周重复。

2. 简化的双周5-FU/LV输注（sLV5FU2）：LV 400 mg/m^{2}静脉滴注2 h，第1天；随后5-FU 400 mg/m^{2}静脉推注；然后1 200 mg/m^2×2 d，持续静脉输注（总量2 400 mg/m^2，输注46~48 h）；每2周重复。

3. CapeOX（又称XELOX）：奥沙利铂130 mg/m^2，静脉输注2 h，第1天；卡培他滨每次1 000 mg/m^2，2次/d，口服，第1~14天；每3周重复。

4. mFOLFOX6：奥沙利铂85 mg/m^{2}静脉输注2 h，第1天；LV 400 mg/m^{2}静脉输注2 h，第1天；随后5-FU 400 mg/m^{2}静脉推注，第1天，然后1 200 mg/m^2/天×2 d，持续静脉输注（总量2 400 mg/m^2，输注46~48 h）；每2周重复。

5. FOLFIRI：伊立替康180 mg/m^{2}静脉输注30~90 min，第1天；LV 400 mg/m^{2}静脉输注2 h，第1天；随后5-FU 400 mg/m^{2}静脉推注，第1天，然后1 200 mg/m^2×2天，持续静脉输注（总量2 400 mg/m^2，输注46~48 h）；每2周重复。

（二）直肠癌长程放疗同步化疗的方案

1. 卡培他滨：每次825 mg/m^2，2次/d，口服，每周5 d，连续5周。

2. 5-FU：225 mg/m^{2}持续静脉输注，持续120 h，每周5 d，连续5周。

（三）错配修复蛋白和微卫星不稳定的检测方法和评价标准

1. 错配修复蛋白（MMR）检测：免疫组织化学方法检测4个MMR蛋白（MLH1、MSH2、MSH6和PMS2）的表达，任何一个蛋白表达缺失为错配修复功能缺陷（dMMR），全部4个蛋白表达均为阳性为错配修复功能完整（pMMR）。

2. 微卫星不稳定（MSI）检测：建议检测美国国家癌症研究院（NCI）推荐的5个位点（BAT25、BAT26、D5S346、D2S123和D17S250）以确定微卫星不稳定状态。2个及2个以上位点不稳定为高度微卫星不稳定（MSI-H）；1个位点不稳定为低度微卫星不稳定（MSI-L），全部5个位点均稳定为微卫星稳定（MSS）。MSI-H相当于dMMR，MSI-L和MSS相当于pMMR。

（四）ESMO直肠癌指南（2017）的直肠癌复发危险度分层

表1 直肠癌复发危险度分层标准[10]

危险度分级	标准
极低度	cT_1，sm_1，cN_0
低度	cT_1/T_2，中/高位cT_3a/T_3b，cN_0（或高位cN_1），MRF阴性，EMVI阴性
中度	低/中/高位cT_3a/T_3b，极低位，肛提肌无侵犯，cN_{1-2}（非结外种植），MRF阴性，EMVI阴性
高度	低/中位cT_3c/T_3d，极低位，肛提肌受侵犯，cN_1~N_2（结外种植），MRF阴性，EMVI阳性，局限性cT_4aN_0
极高度	低/中/高位cT_3并且MRF阳性，cT_4a/T_4b，侧方淋巴结阳性

注：直肠肿瘤位置：低位，距肛缘5 cm以内；中位，距肛缘5~10 cm；高位，距肛缘10~15 cm。直肠系膜浸润深度：cT_3a，<1 mm；cT_3b，1~5 mm；cT_3c，6~15 mm；cT_3d，>15 mm

（五）新辅助治疗疗效影像评价方法

结直肠是空腔脏器，结直肠癌新辅助化疗/放化疗前后肿瘤累及肠管长度变化和肠壁的厚度变化在CT、MRI横断位上测量的可重复性较差，因此，不大适合应用RECIST标准进行疗效评估。由于测量困难，多数晚期结直肠癌的临床研究均避免将结直肠原发癌作为疗效评价的靶病灶。一般以影像学TNM分期的改变作为结直肠癌新辅助治疗的疗效评价标准。

肝脏的局部影像评估方法推荐腹部增强CT或MRI，结

medlive.cn http://guide.medlive.cn/

直肠癌肝转移新辅助化疗前后的疗效评价则适合采用RECIST标准。化疗以后肝转移癌的检出率方面，MRI优于CT和PET-CT[56]，肝胆特异性对比剂钆塞酸二钠（Gd-EOB-DTPA）增强MRI对于检出1 cm以下的病灶具有优势[57]。

（六）新辅助治疗疗效病理评价方法

直肠癌新辅助放化疗疗效的病理学评价标准推荐采用第7版AJCC分期系统和CAP指南的肿瘤退缩分级系统（TRG）。结肠癌的新辅助化疗疗效的病理学评价标准建议参照以下直肠癌的TRG评价标准。

表2 直肠癌的肿瘤退缩分级（TRG）评价标准[58]

肿瘤退缩分级	评价标准
0（完全退缩）	无癌细胞残留
1（接近完全退缩）	仅见单个癌细胞或癌细胞簇
2（部分退缩）	纤维化反应超过残余癌
3（退缩不良或无退缩）	大片癌残留

（七）临床问题专家意见咨询问卷

RQ1. 结肠癌新辅助化疗的适应证：（可以多选）

A. T_4b　B. T_4a　C. 高危T_3　D. N_1　E. N_2

F. 可根治性切除的结肠癌都不需要新辅助化疗

RQ2. 结肠癌新辅助化疗的方案选择：（可以多选）

A. 奥沙利铂为基础的两药方案

B. 伊立替康为基础的两药方案

C. FOLFOXIRI三药化疗

D. 两药化疗+靶向药物

RQ3. 结肠癌新辅助化疗的疗程：（可以多选）

A. 1.5个月　B. 2个月　C. 3个月　D. >3个月

RQ4. 短程放疗应用于局部进展期直肠癌新辅助治疗的适应证：（可以多选）

A. T_3/T_4和（或）N+直肠癌可任意选择短程或者长程放疗

B. $T_4bN_{0\text{-}2}$，MRF－　C. $T_4aN_{0\text{-}2}$，MRF－

D. T_3N_0，MRF－　E. T_3N_1，MRF－

F. $T_{1\text{-}2}N_1$，MRF－　G. N_2

H. EMVI+

RQ5. 直肠癌新辅助长程放疗后，间隔多久进行手术合适：（单选）

A. 5~8周更佳　B. 8~12周更佳

C. 5~8周和8~12周均可，无明显差别

D. 12周以上

RQ6. 结直肠原发癌切除术后末次辅助化疗（奥沙利铂为基础的两药方案）与肝转移诊断间隔12个月以上的患者，肝转移术前新辅助化疗的方案选择：（单选）

A. 优先选择奥沙利铂为基础两药化疗

B. 优先选择伊立替康为基础两药化疗

C. 奥沙利铂或伊立替康的两药方案两者无明显差别

RQ7. 结直肠癌肝转移术后辅助肝动脉灌注化疗（HAI）的适应证：（可以多选）

A. CRS评分高（3~5）　B. CRS评分低（0~2）

C. 肝转移灶数量多（≥5）

D. 术前新辅助系统性化疗不敏感

E. 无论哪种情况均不建议辅助肝动脉灌注化疗

共识制定专家组成员名单

专家组组长：蔡三军 张苏展

专家组成员（按姓氏拼音顺序）：蔡国响（复旦大学附属肿瘤医院）、蔡三军（复旦大学附属肿瘤医院）、陈进宏（复旦大学附属华山医院）、陈萍（宁夏医科大学总医院肿瘤医院）、崔书中（广州医科大学附属肿瘤医院）、戴勇（山东大学齐鲁医院）、杜鹏（上海交通大学医学院附属新华医院）、房学东（吉林大学中日联谊医院）、顾艳宏（江苏省人民医院）、何显力（空军军医大学唐都医院）、黄陈（上海交通大学附属第一人民医院）、黄丹（复旦大学附属肿瘤医院）、黄学锋（浙江大学附属邵逸夫医院）、郭伟剑（复旦大学附属肿瘤医院）、揭志刚（南昌大学附属第一医院）、鞠海星（浙江省肿瘤医院）、李健（北京大学肿瘤医院）、李明（北京大学肿瘤医院）、李琦（上海中医药大学附属曙光医院）、李心翔（复旦大学附属肿瘤医院）、李云峰（云南省肿瘤医院）、李正荣（南昌大学附属第一医院）、林建江（浙江大学附属第一医院）、林榕波（福建省肿瘤医院）、刘明（哈尔滨医科大学附属第四医院）、刘骞（中国医学科学院肿瘤医院）、鲁守堂（山东省医科院附属医院）、裴海平（中南大学湘雅医院胃肠外科）、饶圣祥（复旦大学附属中山医院）、盛伟琪（复旦大学附属肿瘤医院）、邵钦树（浙江省人民医院）、宋纯（上海同济大学东方医院）、孙永琨（中国医学科学院肿瘤医院）、童彤（复旦大学附属肿瘤医院）、童卫东（陆军军医大学大坪医院）、万觉锋（复旦大学附属肿瘤医院）、王贵英（河北医科大学附属第四医院）、王贵玉（哈尔滨医科大学附属第二医院）、王海江（新疆医科大学肿瘤医院）、王颢（海军军医大学长海医院）、王崑（北京大学肿瘤医院）、王鲁（复旦大学附属肿瘤医院）、王振宁（中国医科大学附属第一医院）、王晰程（北京大学肿瘤医院）、王自强（四川大学华西医院）、王志刚（上海市第六人民医院）、魏少忠（湖北省肿瘤医院）、夏立建（山东省千佛山医院）、邢宝才（北京大学肿瘤医院）、熊斌（武汉大学中南医院）、徐烨（复旦大学附属肿瘤医院）、徐忠法（山东医学科学院附属医院）、燕锦（四川省肿瘤医院）、杨春康（福建省肿瘤医院）、杨升（福建医科大学附属协和医院）、应杰儿（浙江省肿瘤医院）、袁瑛（浙江大学医学院附属第二医院）、张慧卿（江西省肿瘤医院）、张苏展（浙江大学医学院附属第二医院）、张睿（辽宁省肿瘤医院）、章真（复旦大学附属肿瘤医院）、赵任（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、朱骥（复旦大学附属肿瘤医院）、朱远（浙江省肿瘤医院）、庄兢（河南省肿瘤医院）

执笔：蔡国响（结直肠外科）、王崑（肝外科）、李健（肿瘤内科）、王晰程（肿瘤内科）、朱骥（放疗科）、万觉锋（放疗科）、饶圣祥（影像诊断科）、黄丹（病理科）

医脉通 medlive.cn
http://guide.medlive.cn/

参 考 文 献

[1] Tournigand C, André 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]. J Clin Oncol, 2012, 30(27): 3353-3360. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.5645.

[2] Group FC. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1152-1160. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.

[3] Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, et al. Three versus six months 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[J]. Ann Oncol, 2019, DOI: 10.1093/annonc/mdz193.

[4] 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[J]. JAMA, 2011, 305(22): 2335-2342. DOI: 10.1001/jama.2011.749.

[5] 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[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(2): 87-93. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000518.

[6] 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]. J Clin Oncol, 2007, 25(16): 2198-2204. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2974.

[7] Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2018, 22(2): 242-249. DOI: 10.1007/s11605-017-3566-z.

[8] Liu F, Yang L, Wu Y, et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(6): 589-597. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.

[9] Matthew T. Seymour DM. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37: 3504. https://meetinglibrary.asco.org/record/171194/abstract.

[10] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28 suppl 4: s22-s40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.

[11] Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?[J]. Dis Colon Rectum, 1999, 42(2): 167-173. DOI: 10.1007/bf02237122.

[12] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer[J]. Br J Surg, 2006, 93(10): 1215-1223. DOI: 10.1002/bjs.5506.

[13] Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31): 3827-3833. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.

[14] Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 336-346. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.

[15] Latkauskas T, Pauzas H, Kairevice L, et al. Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 927. DOI: 10.1186/s12885-016-2959-9.

[16] Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4620-4625. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.

[17] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5620-5627. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.113.

[18] Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2966-2972. DOI: 10.1002/ijc.24247.

[19] De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (2): CD006041. DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3.

[20] Allegra CJ, Yothers G, O′Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(11). pii: djv248. DOI: 10.1093/jnci/djv248.

[21] Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(6): 579-588. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.

[22] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response

medlive.cn http://guide.medlive.cn/

to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20): 2773-2780. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4911.

[23] 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]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1927-1934. DOI:10.1200/JCO.2013.53.7753.

[24] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36): 4558-4565. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8771.

[25] Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): 679-687. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70187-0.

[26] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3300-3307. DOI:10.1200/JCO.2016.66.6198.

[27] Klautke G, Küchenmeister U, Foitzik T, et al. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: four consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response[J]. Radiother Oncol, 2007, 85(3): 379-384. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.10.042.

[28] Zhang Z, Sun XC, Liu AW, et al. A multicenter randomized phase III trial of capecitabine with or without irinotecan driven by UGT1A1 in neoadjuvant chemoradiation of locally advanced rectal cancer (CinClare)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 suppl: 3510. https://meetinglibrary.asco.org/record/171160/abstract.

[29] Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1620-1627. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6036.

[30] Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? long-term results from phase II trials[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015(3): 273489. DOI:10.1155/2015/273489.

[31] Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07[J]. Ann Oncol, 2013, 24(3): 718-725. DOI:10.1093/annonc/mds519.

[32] Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN cancer research group E3204[J]. Oncologist, 2015, 20(6): 615-616. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0106.

[33] Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70(1): 25-32. DOI: 10.1007/s00280-012-1883-1.

[34] Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(3): 677-683. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.06.035.

[35] Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2012, 11(1): 45-52. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.04.002.

[36] Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(2): 430-440. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010.

[37] Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?[J] Dis Colon Rectum, 1999, 42(2): 167-173. DOI:10.1007/bf02237122.

[38] Borstlap WA, Coeymans TJ, Tanis PJ, et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo) radiotherapy or completion surgery[J]. Br J Surg, 2016, 103(9): 1105-1116. DOI: 10.1002/bjs.10163.

[39] Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(7): 1744-1750. DOI:10.1200/JCO.2002.07.132.

[40] Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22): 3542-3547. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.9544.

[41] O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery[J]. N Engl J Med, 1994, 331(8): 502-507. DOI:10.1056/NEJM199408253310803.

[42] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal

医脉通 medlive.cn http://guide.medlive.cn/

cancer: analysis of 1001 consecutive cases[J]. Ann Surg, 1999, 230(3):309-321. DOI:10.1097/00000658-199909000-00004.

[43] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? [J]. Ann Surg, 2010, 252(5): 774-787. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fcf3e3.

[44] 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[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(6):601-611. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6.

[45] Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, et al. Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10): 2747-2755. DOI:10.1245/s10434-010-1074-4.

[46] 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[J]. Ann Surg, 2004, 240(4):644-658. DOI:10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6.

[47] Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(12):1277-1280. DOI:10.1200/JCO.2013.53.8009.

[48] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. Ann Surg, 2006, 243(1): 1-7. DOI:10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3.

[49] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12):1208-1215. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70447-9.

[50] Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4976-4982. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8353.

[51] Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(30):4906-4911. DOI:10.1200/JCO.2008.17.3781.

[52] Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2009, 20(12): 1964-1970. DOI:10.1093/annonc/mdp236.

[53] House MG, Kemeny NE, Gönen M, et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. Ann Surg, 2011, 254(6): 851-856. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822f4f88.

[54] Buisman FE, MYV H, Grünhagen DJ, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy and resection versus resection alone in patients with low-risk resectable colorectal liver metastases - the multicenter randomized controlled PUMP trial [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):327. DOI:10.1186/s12885-019-5515-6.

[55] Goéré D, Pignon JP, Gelli M, et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy in high-risk patients as adjuvant treatment after resection of colorectal liver metastases - a randomized phase II/III trial - PACHA-01 (NCT02494973)[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):787. DOI:10.1186/s12885-018-4697-7.

[56] van Kessel CS, Buckens CF, van den Bosch MA, et al. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):2805-2813. DOI:10.1245/s10434-012-2300-z.

[57] Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases[J]. Eur Radiol, 2016, 26(12): 4595-4615. DOI:10.1007/s00330-016-4250-5.

[58] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Rectal cancer (NCCN Guidelines®):(2019 Version 2)[EB/OL]. (2019-05-15)[2019-07-23]. https://www.nccn.org.

(收稿日期:2019-07-23)
(本文编辑:卜建红)

欢迎登陆我刊官方网站:

http://www.china-gisj.com

(新增"稿件查询",审稿结果可在此查询)

医脉通 medlive.cn

http://guide.medlive.cn/