

# 结直肠癌化疗合理用药原则专家共识<sup>Δ</sup>

重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组,重庆大学附属肿瘤医院结直肠癌 MDT 专家组

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)09-1025-16

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.001



**摘要** 结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤,化疗仍是其主要治疗方式之一。因肿瘤的分期和部位不同,化疗的目的、方式、疗效也各不相同,如新辅助化疗、辅助化疗、联合化疗、姑息化疗。重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组组织专家组成员,在大量循证医学证据的基础上,参考国内外相关指南和文献,讨论并制定了《结直肠癌化疗合理用药原则专家共识》,旨在规范结直肠癌化疗的治疗模式,保障医疗质量,提高化疗疗效,延缓复发、改善预后。

**关键词** 结直肠癌;化疗;靶向治疗;免疫治疗;专家共识

## Expert Consensus on the Principle of Rational Drug Use of Chemotherapy in Colorectal Cancer<sup>Δ</sup> GROUP Chemotherapy, CANCER Branch, Chongqing Medical Association; MDT Expert Group for Colorectal Cancer at Chongqing University Cancer Hospital

**ABSTRACT** Colorectal cancer is a prevalent malignant tumor in China, and chemotherapy remains one of the primary treatment modalities. The purpose, method, and effectiveness of chemotherapy vary depending on the stage and location of the tumor. These include neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, combination chemotherapy, and palliative chemotherapy. Based on a substantial body of evidence-based medical research, as well as relevant domestic and international guidelines and literature, the Chemotherapy Expert Group of the Cancer Branch of Chongqing Medical Association has developed the *Expert Consensus on the Principle of Rational Drug Use for Chemotherapy in Colorectal Cancer*. The primary objective of this consensus is to establish standardized treatment protocols for colorectal cancer chemotherapy, ensuring high-quality medical care, enhancing the effectiveness of chemotherapy, delaying recurrence, and improving prognosis.

**KEYWORDS** Colorectal cancer; Chemotherapy; Targeted therapy; Immunotherapy; Expert consensus

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率及死亡率均居前列<sup>[1]</sup>。近年来,随着贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕博利珠单抗等靶向药物、免疫药物的出现,大幅改善了结直肠癌患者的生活质量和5年生存率,但化疗仍是结直肠癌治疗的主要方法之一。为进一步促进结直肠癌规范化诊疗,为肿瘤科医师科学规范地开展结直肠癌化疗临床实践提供参考,重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组特讨论和形成《结直肠癌化疗合理用药原则专家共识》,本共识中的肿瘤分期参考美国癌症联合委员会(AJCC)第8版TNM分期。

### 1 结肠癌

#### 1.1 I—II期结肠癌术后辅助化疗

1.1.1 I期( $T_{1-2}N_0M_0$ ):术后不推荐辅助化疗。I期结肠癌患者术后5年生存率为85%~95%<sup>[2-3]</sup>。因此,推荐I期患者

R0切除术后不需辅助化疗。

专家共识1:I期( $T_{1-2}N_0M_0$ ),R0切除术后不推荐辅助化疗。

1.1.2 II期( $T_{3-4}N_0M_0$ ):II期结肠癌中,微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复功能缺失(dMMR)的发生率约15%,是明确的独立、良好预后指标;5-氟尿嘧啶(5-FU)单药在II期MSI-H/dMMR结肠癌辅助化疗中不能获益。无高危因素的II期MSI-H/dMMR结肠癌建议观察,但对于高危II期结肠癌辅助化疗,MSI-H/dMMR的预测作用仍存在争议。因此,II期根据是否有临床高危因素及微卫星状态制定方案。高危因素包括 $T_4$ 肿瘤(II B/II C期);低分化/未分化组织学分级;淋巴血管浸润(LVI);周围神经浸润(PNI);高级别肿瘤出芽;肠梗阻;局部穿孔或接近、不确定或切缘阳性的病灶。

(1)II期低危( $T_3N_0M_0$ 、MSI-H/dMMR,无论是否伴有高危因素)患者术后不建议辅助化疗。2008年的一项Meta分析<sup>[4]</sup>综合了全球6项结肠癌5-FU/亚叶酸钙(LV)辅助化疗研究(1027例患者),其中II期患者占52%,dMMR比例为16%。分析结果表明,对于未接受辅助化疗的患者,与错配修复功能完善(pMMR)者相比,dMMR者预后较好[5年无病生存(DFS)率:80% vs. 56%, $P=0.009$ ];对于II期患者中的dMMR

Δ 基金项目:国家自然科学基金重点国际合作研究项目(No. 81920108027);重庆英才创新领军人才项目(No. cstc2021ycjh-bgzxm073;No. cstc2021ycjh-bgzxm0023)

# 通信作者1:李咏生,主任医师,重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组组长。研究方向:肿瘤内科学。E-mail:lys@cqu.edu.cn

# 通信作者2:王颖,主任医师,重庆市医学会肿瘤学分会主任委员。研究方向:肿瘤放射治疗学。E-mail:13996412826@163.com

者,接受辅助化疗者较未经治疗者的生存不但没有获益,反而受损(5年DFS率:72% vs. 87%, $P=0.05$ )。一项结肠癌的大样本MSI-H/dMMR研究( $n=433$ )亚组分析结果显示,在具有高危因素的Ⅱ期MSI-H/dMMR患者( $n=149$ )中,5-FU联合奥沙利铂相较于单纯手术治疗有提高DFS率趋势( $HR=0.13$ , $P=0.06$ ),而5-FU与单纯手术治疗在DFS率方面的差异无统计学意义( $HR=0.85$ , $P=0.83$ )<sup>[5]</sup>。鉴于Ⅱ期MSI-H/dMMR辅助治疗的数据多来自于回顾性研究的亚组分析,且样本量有限,仍需要前瞻性研究进一步证实。目前,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南及中国临床肿瘤学会(CSCO)指南均建议具有高危因素的Ⅱ期MSI-H/dMMR患者单纯观察。因此,MSI-H的Ⅱ期患者不需要术后辅助治疗。

(2)Ⅱ期中危[ $T_3N_0M_0$ 、微卫星稳定(MSS)/pMMR,且不伴高危因素]患者术后可考虑卡培他滨或5-FU/LV化疗。2009年,ACCENT数据库发表的一项Meta分析<sup>[6]</sup>综合了1978—1999年的全球18项研究数据(共20 898例患者),其中10项对比了单纯手术与以5-FU为基础的辅助化疗。分析结果表明,与单纯手术相比,以5-FU为基础的辅助化疗使Ⅱ期结肠癌患者的8年总生存(OS)率提高了5.4%(72.2% vs. 66.8%, $P=0.026$ );两条生存曲线在4~5年后才开始逐渐拉大间距,提示辅助化疗给Ⅱ期患者带来的生存获益在4~5年后才开始体现出来,并随时间的推移得到了巩固,支持辅助化疗用于Ⅱ期结肠癌。2011年,在美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,Yothers等<sup>[7]</sup>发表了一项Meta分析,纳入了4 883例(其中Ⅱ期2 009例)接受5-FU/LV治疗及3 788例(其中Ⅱ期991例)接受5-FU/LV加奥沙利铂治疗的Ⅱ期及Ⅲ期结肠癌患者,包括4项NSABP临床试验的受试者。结果显示,奥沙利铂显著改善了Ⅲ期受试者的DFS和OS,但不能改善Ⅱ期受试者的OS。对Ⅱ期受试者进行危险分层,低/中危组未使用和使用奥沙利铂的受试者5年DFS率分别为80%和83%,5年OS率分别为89%和91%;在高危组中,未使用和使用奥沙利铂的受试者5年DFS率分别为76%和81%,5年OS率分别为87%和90%。通过探索性合并分析发现,即使不考虑危险因素的影响,参加NSABP临床试验的3 000例Ⅱ期结肠癌患者在5-FU/LV方案的基础上加用奥沙利铂不能获得统计学意义上的获益。

(3)Ⅱ期高危( $T_3N_0M_0$ 、MSS/pMMR,伴高危因素或 $T_4N_0M_0$ )患者术后推荐联合方案化疗,可选择卡培他滨+奥沙利铂(CAPEOX方案)或5-FU+LV+奥沙利铂(mFOLFOX方案)。MOSAIC研究<sup>[8]</sup>结果表明,对于高危Ⅱ期患者,5-FU+LV+奥沙利铂(FOLFOX方案)较5-FU/LV可使5年DFS率提高7.7%(82.3% vs. 74.6%, $HR=0.72$ ,95% $CI=0.50\sim1.02$ );FOLFOX方案和5-FU/LV的6年OS率分别为85.0%和83.3%( $HR=0.91$ ,95% $CI=0.61\sim1.36$ , $P=0.648$ ),患者的OS均有延长趋势;FOLFOX方案的DFS获益未显著优于5-FU/LV( $HR=0.84$ ,95% $CI=0.62\sim1.14$ , $P=0.258$ )。而不具有前述危险因素的Ⅱ期患者,联合方案并无获益。IDEA研究<sup>[9]</sup>主要分析了3 273例高危Ⅱ期结肠癌患者,其中1 254例患者使用FOLFOX方案,2019例患者使用CAPEOX方案。该研究随机将患者按1:1分为3个月化疗组和6个月化疗组,化疗方案为FOLFOX或CAPEOX。该研究结果提示,3个月组和6个

月组患者的5年DFS率分别为80.7%和83.9%( $HR=1.17$ ,80% $CI=1.05\sim1.31$ , $P=0.404$ )。非劣效性检验提示,在总体高危Ⅱ期结肠癌患者中,3个月组未达到非劣效性。对于总体高危Ⅱ期结肠癌患者,若选用CAPEOX方案,接受3个月辅助治疗的临床疗效不劣于6个月治疗组,但毒性反应明显减少。若选用FOLFOX方案,6个月治疗组患者相比3个月的短程治疗更能取得生存获益,但毒性反应也会增加。HORG研究<sup>[10]</sup>于2009年5月至2015年10月共纳入1 121例结肠癌患者,其中413例为高危Ⅱ期患者。结果显示,在接受FOLFOX4方案的高危Ⅱ期患者中,3个月组和6个月组的3年DFS率分别为76.7%和79.3%( $HR=1.21$ , $P=0.641$ );在接受CAPEOX方案的高危Ⅱ期患者中,3个月组和6个月组的3年DFS率分别为85.4%和83.8%( $HR=0.99$ , $P=0.968$ )。基于上述数据,对于全身复发风险高的Ⅱ期结肠癌患者,优先推荐CAPEOX方案治疗。

专家共识2:Ⅱ期结肠癌,低危患者术后不需要辅助化疗;中危患者术后可考虑卡培他滨或5-FU/LV辅助化疗;高危患者术后推荐联合方案化疗,可选择CAPEOX或mFOLFOX方案。

## 1.2 Ⅲ期结肠癌化疗

### 1.2.1 ⅢA期、ⅢB期及可切除的ⅢC期:术后辅助化疗。

Ⅲ期结肠癌的术后辅助治疗以氟尿嘧啶类药物为基础。一项研究比较了卡培他滨与5-FU/LV用于Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗的疗效,共纳入1 987例患者,结果显示,两组患者的DFS相当,而卡培他滨组中白细胞减少的患者较5-FU/LV组少,故术后辅助化疗可以用卡培他滨替代5-FU/LV方案<sup>[11]</sup>。

NO16968研究<sup>[12]</sup>结果证实了双药(CAPEOX方案)较单药能够改善Ⅲ期结肠癌患者的OS,该研究纳入1 886例Ⅲ期结肠癌根治术后患者,随机分为CAPEOX方案组和5-FU/LV组。结果显示,与5-FU/LV相比,CAPEOX方案能显著延长Ⅲ期结肠癌患者的DFS( $HR=0.8$ ,95% $CI=0.69\sim0.93$ , $P=0.004$ ),3年、4年和5年的DFS率,绝对获益分别为4.5%、6.1%和6.3%;随访7年时,患者死亡风险下降17%。MOSAIC研究<sup>[13]</sup>纳入了2 246例接受结肠癌根治性手术的患者,其中Ⅲ期患者占60%,分别给予FOLFOX4和5-FU/LV方案辅助化疗6个月。该研究结果显示,FOLFOX4组患者的4年DFS率优于5-FU/LV组(69.7% vs. 61.0%, $P=0.003$ );FOLFOX4组患者的死亡风险降低20%( $P<0.004$ ),FOLFOX4组患者的获益率更高。NSABP C-07研究<sup>[14]</sup>共纳入2 407例结肠癌患者,其中Ⅲ期患者占71%,根治术后接受奥沙利铂+5-FU/LV或5-FU/LV方案治疗6个月。结果显示,奥沙利铂+5-FU/LV组和5-FU/LV组患者的3年DFS率分别为76.1%和71.8%( $P<0.01$ ),4年DFS率分别为73.2%和67.0%( $P<0.01$ );联合奥沙利铂组患者的死亡风险降低20%( $P<0.004$ ),因此,奥沙利铂联合5-FU/LV的辅助化疗成为Ⅲ期结肠癌的标准治疗方案。

IDEA研究<sup>[15]</sup>比较了Ⅲ期结肠癌患者接受3个月与6个月辅助化疗后的DFS是否有差异。该研究是一项前瞻性研究,基于6项Ⅲ期随机研究结果(包括CALGB/SWOG 80702、IDEA France、SCOT、ACHIEVE、TOSCA与HORG研究)。患者在术后接受3个月或6个月FOLFOX方案(2周方案)或CAPEOX方案(3周方案)化疗,中位随访72.3个月[四分位

数间距( $IQR=72.2\sim72.5$ ]。在12 835例患者中,5 064例接受CAPEOX方案化疗(占39.5%),7 771例接受FOLFOX方案化疗(占60.5%)。总体而言,5年OS率分别为82.4%(3个月)和82.8%(6个月),估计HR为1.02(95%CI=0.95~1.11, $P=0.058$ ),5年OS绝对值率差异为-0.4%(95%CI=-2.1%~1.3%);5年DFS率分别为69.1%(3个月)和70.8%(6个月),估计HR为1.08(95%CI=1.01~1.15, $P=0.22$ )。该研究结果显示,低危组( $T_{1-3}N_1$ )患者接受3个月CAPEOX方案化疗较接受6个月的患者生存获益未显示非劣效性; $T_4$ 或 $N_2$ 患者接受3个月CAPEOX方案化疗以及 $T_{1-3}N_1$ 患者接受3个月FOLFOX方案化疗较6个月的患者有轻微的生存获益受损; $T_4$ 或 $N_2$ 患者接受3个月FOLFOX方案化疗较接受6个月辅助化疗有生存获益受损。因此,推荐病理分期为 $T_{1-3}N_1$ 的Ⅲ期低危人群,优选3个月CAPEOX方案或3~6个月FOLFOX方案辅助治疗;病理分期为 $T_4N_{1-2}$ 和T任何 $N_2$ 的Ⅲ期高危人群,优选3~6个月CAPEOX方案或6个月FOLFOX方案治疗。

美国癌症和白血病组B(CALGB)的C89803临床研究<sup>[16]</sup>比较了伊立替康+5-FU/LV(IFL方案)与5-FU/LV作为Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗方案的疗效,共入组11 264例患者,结果显示,两组患者的DFS及OS相近,IFL方案组患者的毒性反应如粒细胞缺乏发生率及治疗相关病死率明显高于5-FU/LV组。欧洲结肠癌辅助治疗临床研究组织(PETACC3)的研究得到类似结果,因此,目前不推荐伊立替康用于Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗<sup>[17]</sup>。

在靶向治疗方面,目前证据表明贝伐珠单抗或西妥昔单抗在术后辅助治疗中无明显获益。NSABP C-08研究<sup>[18]</sup>比较了Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌患者接受6个月mFOLFOX6方案治疗对比贝伐珠单抗联合mFOLFOX6方案治疗6个月后使用贝伐珠单抗维持6个月的DFS,结果显示,联合贝伐珠单抗组患者的3年DFS与单纯化疗组比较没有统计学显著获益( $HR=0.89$ ,95%CI=0.76~1.04, $P=0.15$ )。中位随访5年后,观察到相似的结果<sup>[19]</sup>。QUASAR 2研究<sup>[20]</sup>结果也证实,贝伐珠单抗联合卡培他滨对结肠癌术后辅助治疗无获益。PETACC-8研究<sup>[21]</sup>比较了FOLFOX方案联合或不联合西妥昔单抗在鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)野生型结肠癌术后辅助治疗中的疗效,结果显示,两组患者的DFS相似( $HR=0.99$ ,95%CI=0.76~1.28),但皮疹、腹泻、黏膜炎及输液反应等在西妥昔单抗组中更常见。

一项Meta分析结果显示,结肠癌术后化疗每延迟4周,OS就会下降14%<sup>[22]</sup>。此外,一项纳入7 794例术后结肠癌患者的回顾性研究发现,术后超过6周辅助化疗会降低生存率<sup>[23]</sup>。另一项纳入6 620例Ⅲ期结肠癌患者的回顾性研究也发现,切除术后8周开始辅助治疗会降低患者生存率<sup>[24]</sup>。因此,术后辅助化疗一般在术后3周左右开始,不应迟于术后2个月。

专家共识3:ⅢA期、ⅢB期及可切除ⅢC期结肠癌推荐术后辅助化疗。对于 $T_{1-3}N_1$ 的Ⅲ期患者,首选的辅助治疗方案为3个月CAPEOX方案或3~6个月FOLFOX方案。对于 $T_4$ 或 $N_2$ 的Ⅲ期患者,首选的辅助治疗方案为6个月CAPEOX方案或FOLFOX方案。不适合奥沙利铂治疗的患者可选择单药

化疗,包括6个月的卡培他滨或5-FU/LV。术后辅助化疗一般在术后3周左右开始,不应迟于术后2个月。

1.2.2 潜在可切除ⅢC期( $T_{4b}M_0$ ):经多学科联合诊疗(MDT)团队评估,对于初始不可切除的ⅢC期患者,经术前治疗有根治性手术可能者,建议新辅助治疗。治疗方案选择反应率比较高的方案,以达到快速缩瘤目的,方案包括双药、三药化疗联合靶向治疗或免疫检查点抑制剂治疗。

FOxTROT研究<sup>[25]</sup>评估了Ⅲ期( $T_{4b}N_{1-2}M_0$ )结肠癌患者术前新辅助治疗是否能改善患者的DFS,2012年报告了150例患者的研究结果。T3(侵犯固有肌层 $\geq 5$  mm)或T4(肿瘤穿透脏腹膜;肿瘤直接侵犯或附着于邻近器官或结构)患者被随机分配至研究组(术前6周FOLFOX方案新辅助治疗+手术+术后18周FOLFOX方案化疗)或对照组(手术+术后24周FOLFOX方案化疗),结果显示,与术后治疗相比,术前治疗导致患者的TNM分期显著降低,差异有统计学意义( $P=0.04$ ),毒性可接受。2019年报告了FOxTROT研究中1 052例患者的数据,在59%接受新辅助治疗的患者中观察到组织学消退,包括4%的病理完全缓解(pCR)率;与术后治疗相比,新辅助治疗还导致明显的组织学降期以及不完全切除减少(5% vs. 10%, $P=0.001$ )<sup>[26]</sup>。上述结果支持FOLFOX方案作为部分潜在可切除ⅢC期结肠癌患者的新辅助治疗。

NICHE研究<sup>[27]</sup>将免疫治疗用于MSI-H/dMMR结直肠癌患者的新辅助治疗,结果表明,纳武利尤单抗+伊匹木单抗新辅助治疗dMMR局部晚期结肠癌患者的主要病理缓解率达95%,pCR率为60%。

NICOLE研究<sup>[28]</sup>评估了纳武利尤单抗单药用于局部晚期结肠癌新辅助治疗的疗效,纳入未经选择错配修复状态的cT<sub>3-4</sub>可切除结肠癌患者,研究组接受纳武利尤单抗新辅助治疗2次,在治疗开始后5周内手术,对照组为直接手术组,两组中MSS患者占比分别为86%、77%。在38例接受手术治疗的MSS患者中,表达程序性死亡受体配体1(PD-L1)的肿瘤比例评分 $\geq 1\%$ 和 $<1\%$ 的患者pCR率分别为75%和17%。免疫细胞分析结果显示,肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T细胞/效应调节T细胞(CD8/Treg)比例 $\geq 2.5\%$ 和 $<2.5\%$ 的患者pCR率分别为78%和13%。

1.2.3 不可切除ⅢC期:对于经MDT团队评估为不可切除ⅢC期结肠癌患者,建议减症手术+姑息性药物治疗,具体方案可参考Ⅳ期结肠癌姑息性治疗。

专家共识4:潜在可切除的ⅢC期结肠癌选择新辅助治疗,治疗方案选择反应率较高的方案,包括双药、三药化疗联合靶向治疗;MSI-H/dMMR患者可选择程序性死亡受体1(PD-1)单抗免疫治疗。不可切除ⅢC期结肠癌患者,参考Ⅳ期结肠癌姑息性治疗。

### 1.3 可手术/潜在可手术的Ⅳ期结肠癌化疗

1.3.1 初始可手术同时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌:初始诊断为结肠癌同时伴肝/肺转移,如经外科手术切除后残留足够的肝/肺功能<sup>[29-32]</sup>、切缘达到R0切除<sup>[33-34]</sup>,推荐同时或分期切除原发病灶和(或)转移病灶<sup>[35-37]</sup>。对于初始可切除的结肠癌伴肝转移,可根据复发危险度评分(CRS)制定围手术期的化疗策略<sup>[38]</sup>。推荐低CRS的患者直接行原发灶和肝转移瘤手术,

术后辅助化疗;而高 CRS 的患者推荐先行新辅助化疗,然后行原发灶和肝转移瘤手术,再行术后辅助化疗。肺转移瘤参考相似原则。围手术期化疗的总持续时间不超过 6 个月<sup>[39]</sup>。

术前新辅助化疗方案推荐首选奥沙利铂为基础的双药方案,如 FOLFOX/CAPEOX 方案。EORTC 40983 研究<sup>[40-41]</sup>为结肠癌伴肝转移围手术期的关键性研究,这项Ⅲ期随机对照试验纳入 364 例仅局限于肝转移、可切除的结肠癌伴肝转移患者,比较术前 3 个月 FOLFOX4 方案新辅助化疗后手术与直接手术达到 3 年无进展生存期 (PFS) 率增加的主要终点 (33.2% vs. 42.4%, $HR=0.73$ , $P=0.025$ ),由此奠定了 FOLFOX 方案在初始可切除结肠癌伴肝转移新辅助化疗中的地位。

New EPOC 研究<sup>[42]</sup>是唯一一项关于靶向治疗在结肠癌伴肝转移新辅助治疗中的前瞻性Ⅲ期随机对照试验,入组 257 例 KRAS 野生型的结直肠癌可切除性肝转移患者,对比了术前 3 个月 FOLFOX 方案联合西妥昔单抗与 FOLFOX 方案的效果,结果显示,西妥昔单抗组患者的 PFS 明显缩短 (14.8 个月 vs. 24.2 个月, $HR=1.50$ ,95% $CI=1.00\sim2.25$ , $P<0.048$ )。而另外一项靶向药物贝伐珠单抗在可切除结肠癌伴肝转移的新辅助治疗领域尚无前瞻性随机对照研究。因此,目前不推荐上述 2 种靶向药物用于可切除肝转移瘤的新辅助治疗。多项研究结果显示,新辅助化疗疗程>3 个月会增加肝切除术后肝功能不全的风险<sup>[43-44]</sup>。因此,新辅助化疗的疗程应<3 个月。

JCOG0603 研究<sup>[45]</sup>是一项Ⅱ期/Ⅲ期随机临床研究,旨在比较肝切除术后 mFOLFOX6 方案辅助治疗和单纯肝切除术在结直肠癌肝转移中的疗效,中位随访期为 59.2 个月时,mFOLFOX6 方案组和单纯肝切除术组患者的 5 年 DFS 率分别为 49.8% 和 38.7% ( $HR=0.67$ , $P=0.006$ )。一项多中心临床随机对照研究比较了结直肠癌伴肝转移术后 5-FU 单药辅助化疗与单纯手术的效果,结果显示,5-FU 单药辅助化疗组患者的 5 年 DFS 率更优 (33.5% vs. 26.7%, $P=0.028$ )<sup>[46]</sup>。

对于初始可手术切除的同时性肺转移瘤,目前缺乏术前、术后辅助化疗的临床研究数据,因此,尚不清楚是否会改善患者的 DFS 和 OS。但是,围手术期化疗可提高 R0 切除率并降低术后复发风险,也有助于通过观察肿瘤对药物治疗的反应以确定肿瘤的生物学行为。因此,术前新辅助化疗方案可参考肝转移瘤的相关研究,对于未接受术前治疗的患者,建议根据 IDEA 研究和 SCOT 研究的结果,在术后行 6 个月以奥沙利铂为基础的联合化疗。

专家共识 5:初始可手术同时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌术前新辅助化疗方案推荐首选以奥沙利铂为基础的双药方案,如 FOLFOX/CAPEOX 方案;不推荐靶向治疗联合新辅助化疗。术后辅助化疗首选 FOLFOX 或 CAPEOX 方案。新辅助化疗的疗程应<3 个月,术前、术后总的辅助化疗时间不超过 6 个月。

1.3.2 潜在可手术同时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌:初始不可手术的Ⅳ期结肠癌建议可先行转化治疗后再评估手术。GONO 研究<sup>[47-48]</sup>结果显示,5-FU (通过连续输注)-亚叶酸、伊立替康和奥沙利铂 (FOLFOXIRI 方案) 较 5-FU (通过连续输注)-亚叶酸和伊立替康 (FOLFIRI 方案) 显著提高了单纯肝转移患者的 R0 转化切除率 (36% vs. 12%, $P=0.017$ ),也延长了中位 OS 期 (mOS, 23.4 个月 vs. 16.7 个月, $P=0.03$ );但是,

FOLFOXIRI 方案发生了更多的 3—4 级中性粒细胞减少 (50% vs. 28%)。说明相比经典双药化疗或序贯多药应用方案,三药联合能提高转化切除率,改善预后,但也增加不良作用。因此,该方案需筛选适用人群,推荐用于美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分为 0~1 分 ( $\leq 70$  周岁) 或 0 分 (71~75 周岁) 的患者<sup>[49]</sup>。

我国的 BELIEF 研究<sup>[50]</sup>结果显示,在 KRAS 野生型的初始不可切除结直肠癌肝转移患者中,相比单纯化疗,西妥昔单抗联合 FOLFOX/FOLFIRI 方案显著提高了 R0 切除率 (25.7% vs. 7.4%, $P<0.01$ )。此外,Ⅱ期随机对照研究 APEC 研究<sup>[51]</sup>、CELIM 研究<sup>[52]</sup>的结果均支持西妥昔单抗联合化疗可提高 KRAS 野生型的初始不可切除结直肠癌肝转移患者的 R0 切除率。在Ⅲ期随机对照研究 PRIME 研究<sup>[53]</sup>中,相比单纯使用 FOLFOX4 方案,帕尼单抗联合 FOLFOX 方案在 KRAS 野生型结直肠癌肝转移患者中获得更高的转化切除率 (28% vs. 18%)。

TRIBE2 研究<sup>[54]</sup>将 679 例初治不可切除的结肠癌患者分为 FOLFOXIRI 方案联合贝伐珠单抗的研究组与 FOLFOX 方案联合贝伐珠单抗的对照组,结果显示,研究组患者的 R0 转化切除率比对照组更高 (17% vs. 12%, $P=0.047$ ),mOS 比对照组更长 (27.4 个月 vs. 22.5 个月, $P=0.032$ )。

一项Ⅲ期随机对照研究 CALGB/SWOG 80405 研究<sup>[55]</sup>结果显示,西妥昔单抗联合化疗 (FOLFOX 或 FOLFIRI 方案) 比贝伐珠单抗联合化疗有更高的转化成功率 (18.2% vs. 13.4%)。但是,另一项Ⅲ期随机对照研究 FIRE-3 研究<sup>[56]</sup>结果显示,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案与贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案的转化成功率相近 (11.6% vs. 11.0%)。对于初始不可切除的结直肠癌肺转移,目前缺乏转化治疗的研究数据,推荐参考肝转移转化治疗方案。

Meta 分析结果显示,原发肿瘤位置与靶向治疗的反应相关<sup>[57-58]</sup>。Holch 等<sup>[58]</sup>的研究结果表明,原发肿瘤位置可预测 RAS 野生型结肠癌患者在标准化疗中联合抗表皮生长因子受体 (EGFR) 抗体的生存益处 (左半结肠: $HR=0.69$ ,95% $CI=0.58\sim0.83$ , $P<0.0001$ ;右半结肠: $HR=0.96$ ,95% $CI=0.68\sim1.35$ , $P=0.802$ )。进一步分析发现,在 RAS 野生型的左半结肠癌患者中,标准化疗联合抗 EGFR 抗体治疗的生存获益显著大于化疗联合抗血管内皮生长因子 (VEGF) 抗体治疗 ( $HR=0.71$ ,95% $CI=0.58\sim0.85$ , $P=0.0003$ );相反,在右半结肠癌患者中,标准治疗并未获益,而以贝伐珠单抗为基础的治疗在生存期方面略有优势 ( $HR=1.3$ ,95% $CI=0.97\sim1.74$ , $P=0.081$ )。这些研究结果支持下述结论,即左侧 RAS 野生型的结肠癌患者应优先采用化疗联合抗 EGFR 抗体治疗,而对于右侧结肠癌患者,化疗联合抗 VEGF 抗体治疗是一种可能获益的治疗选择。

专家共识 6:对于潜在可切除的同时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌,经 MDT 讨论可进行转化治疗,推荐术前化疗或化疗联合靶向药物治疗,化疗方案可选择 FOLFOX、FOLFIRI 或 FOLFOXIRI 方案。对原发肿瘤位于左半结肠的 RAS 野生型患者,推荐使用抗 EGFR 单抗联合化疗。对原发肿瘤位于右半结肠或有 RAS 突变的患者,推荐抗 VEGF 单抗联合化疗。

1.3.3 初始可手术异时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌:异时性肝/肺转移指原发灶根治术后出现的转移。对于符合切除标准的患者建议手术治疗,围手术期治疗参考“同时性肝/肺转移”处理。对于肝转移患者,若既往未接受过化疗,或者在发现肝转移前12个月已完成化疗,可采用新辅助化疗后手术,化疗方案参考专家共识5,时间为2~3个月。若在肝转移发现前12个月内接受过化疗,提示新辅助化疗作用可能欠佳,推荐直接切除肝转移灶,继而术后辅助治疗,术后辅助化疗方案参考专家共识5,也可考虑更换化疗方案进行新辅助化疗,或术前联合肝动脉灌注化疗<sup>[59]</sup>。对于肺转移患者,回顾性研究结果显示,围手术期治疗的DFS和OS优于单纯手术<sup>[60]</sup>。因此,建议围手术期治疗,化疗方案参考专家共识5,围手术期化疗的总持续时间不应超过6个月。

专家共识7:初始可切除的异时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌,围手术期治疗参考“同时性肝/肺转移”处理,化疗方案参考专家共识5,围手术期化疗的总持续时间不应超过6个月。

#### 1.3.4 潜在可手术异时性肝/肺转移的Ⅳ期结肠癌

专家共识8:结肠癌原发灶切除术后出现肝/肺转移的患者,若初始不可手术切除,经MDT讨论可进行转化治疗,转化治疗方式参考专家共识6。

### 1.4 Ⅳ期结肠癌姑息性化疗

Ⅳ期结肠癌的姑息治疗,对于MSI-H/dMMR患者,可予以免疫检查点抑制剂治疗。MSS/pMMR患者的姑息治疗则是以5-FU为基础的化疗联合靶向药物的综合治疗,治疗目的是尽可能延长患者生存期,提高生活质量。化疗方案根据患者机体状况可选择单药、双药或三药化疗方案。

1.4.1 一线治疗:双药化疗方案中,CAPEOX/FOLFOX4/FOLFIRI方案的疗效相当,三药联合化疗方案的疗效优于双药化疗方案。NO16966研究<sup>[61]</sup>比较了CAPEOX与FOLFOX方案作为一线治疗的有效性,共纳入2034例患者,CAPEOX方案组患者的中位PFS为8.0个月,FOLFOX4方案组为8.5个月( $HR=1.04, 97.5\%CI=0.93\sim1.16$ );CAPEOX方案组患者的mOS为19.8个月,FOLFOX4方案组为19.6个月( $HR=0.99, 97.5\%CI=0.88\sim1.12$ );FOLFOX4方案比CAPEOX方案出现更多的3/4级中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症;与FOLFOX4方案相比,CAPEOX方案出现更多的3级腹泻和3级手足综合征。CAPEOX方案作为转移性结直肠癌(mCRC)的一线治疗不劣于FOLFOX4方案。GOIM No. 9901研究<sup>[62]</sup>比较了FOLFIRI与FOLFOX方案一线治疗晚期结直肠癌患者的疗效和毒性,两组患者之间的缓解率、PFS、OS和3/4级毒性比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2项随机Ⅲ期临床研究中对比了FOLFOXIRI与FOLFIRI方案作为mCRC一线治疗的疗效。在GONO研究<sup>[47]</sup>中,FOLFOXIRI方案组与FOLFIRI方案组患者的PFS(9.8个月 vs. 6.9个月, $HR=0.63, P=0.0006$ )、mOS(22.6个月 vs. 16.7个月, $HR=0.70, P=0.032$ )比较,差异均有统计学意义。但在HORG研究<sup>[63]</sup>中,FOLFIRI方案组和FOLFOXIRI方案组患者的mOS分别为19.5个月和21.5个月,两组的差异无统计学( $P=0.337$ )。上述2项研究结果均显示,FOLFOXIRI方案的毒性增加。

TRIBE研究<sup>[64]</sup>纳入508例患者进行随机分配,中位随访时间为48.1个月,FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗组患者的mOS为29.8个月,FOLFIRI方案联合贝伐珠单抗组为25.8个月,前者的OS明显优于后者;RAS和BRAF[位于第7号染色体的长臂上(7q34)的原癌基因]野生型亚组的mOS为37.1个月,RAS突变亚组为25.6个月,BRAF突变亚组为13.4个月。在TRIBE2研究<sup>[54]</sup>中,研究组患者一线接受FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗治疗,疾病进展后重新进行相同的方案治疗,对照组患者一线先接受mFOLFOX6方案联合贝伐珠单抗治疗,疾病进展后再予以FOLFIRI方案联合贝伐珠单抗治疗。结果表明,研究组患者的首次治疗疾病进展后接受治疗再进展的时间(mPFS2)为19.2个月( $95\%CI=17.3\sim21.4$ ),对照组为16.4个月( $15.1\sim17.5$ 个月),两组的差异有统计学意义( $HR=0.74, 95\%CI=0.63\sim0.88, P=0.0005$ )。

多项研究结果证实了西妥昔单抗联合化疗的有效性。CRYSTAL研究<sup>[65]</sup>将患者随机分为FOLFIRI方案加或不加西妥昔单抗组,并对KRAS外显子2肿瘤状态进行亚组分析:野生型(wt)中添加西妥昔单抗后,与仅化疗比较,中位PFS的差异有统计学意义(9.9个月 vs. 8.7个月, $HR=0.68, 95\%CI=0.50\sim0.94, P=0.02$ ),OS有所改善(23.5个月 vs. 20.0个月, $P=0.009$ )。对CRYSTAL研究中患者的DNA样本进行额外KRAS和神经母细胞瘤病毒致癌基因(NRAS)突变的重新分析时发现,RAS野生型患者有明显的OS获益( $HR=0.69, 95\%CI=0.54\sim0.88$ ),而RAS突变型患者则没有获益( $HR=1.05, 95\%CI=0.86\sim1.28$ )。TAILOR研究<sup>[66]</sup>对比了在我国RAS野生型的mCRC患者中FOLFOX4方案联合或不联合西妥昔单抗的疗效,结果表明,与单纯使用FOLFOX4方案相比,FOLFOX4方案联合西妥昔单抗显著改善了PFS( $HR=0.69, 95\%CI=0.54\sim0.89, P=0.004$ ;中位数:9.2个月 vs. 7.4个月)、OS( $HR=0.76, 95\%CI=0.61\sim0.96, P=0.02$ ;中位数:20.7个月 vs. 17.8个月)和总反应率( $61.1\% vs. 39.5\%, OR=2.41, 95\%CI=1.61\sim3.61, P=0.001$ )。

FIRE-3研究<sup>[67]</sup>对比了西妥昔单抗联合FOLFIRI方案与贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案在KRAS野生型mCRC患者中的疗效,结果提示,西妥昔单抗组患者的客观缓解率(ORR)(77% vs. 65%, $P=0.014$ )和mOS(33个月 vs. 26个月, $HR=0.75, P=0.011$ )更优,而两组患者的PFS相近。西妥昔单抗相对于贝伐珠单抗的优势通常只存在于左半结直肠癌患者。

SOLSTICE研究<sup>[68]</sup>对比了曲氟尿苷替匹嘧啶片(TAS-102)+贝伐珠单抗与卡培他滨+贝伐珠单抗在一线治疗不适合强烈化疗的不可切除mCRC患者中的疗效,将856例患者随机分配至两组,结果显示,TAS-102的疗效并不劣于卡培他滨+贝伐珠单抗,TAS-102+贝伐珠单抗组和卡培他滨+贝伐珠单抗组患者的mOS分别为19.74和18.59个月( $HR=1.06, 95\%CI=0.90\sim1.25$ )。安全性方面,TAS-102+贝伐珠单抗的3度骨髓抑制(中性粒细胞减少症、贫血)发生率较高,无手足综合征发生,高血压发生率下降。基于该项研究,在姑息一线治疗中,针对不适合强烈治疗(MSS或MSI-L/pMMR,不限RAS和BRAF状态)的患者,可推荐TAS-102+贝伐珠单抗。

NCT02027363临床研究<sup>[69]</sup>探讨了卡培他滨在维持期的疗



效,纳入了 274 例我国 mCRC 患者,初始予以 18~24 周 FOLFOX 或 CAPEOX 方案治疗后,随机分为卡培他滨维持治疗组与观察至疾病进展组(对照组),治疗组和对照组患者的 PFS 分别为 6.4 和 3.4 个月,两组的差异有统计学意义( $HR=0.54,95\%CI=0.42\sim0.70,P<0.001$ );两组患者 mOS 的差异无统计学意义( $HR=0.85,95\%CI=0.64\sim1.11,P=0.2247$ )。“Stop and Go”研究<sup>[70]</sup>中,研究组患者接受贝伐珠单抗联合 CAPEOX 方案治疗 6 个周期,然后贝伐珠单抗联合卡培他滨维持治疗直至疾病进展,对照组患者接受贝伐珠单抗联合 CAPEOX 方案化疗直至疾病进展,结果显示,研究组患者的 mPFS 明显长于对照组,差异有统计学意义(11.0 个月 *vs.* 8.3 个月,  $P=0.002$ );两组患者 ORR (66.7% *vs.* 59.0%,  $P=0.861$ )、mOS(23.8 个月 *vs.* 20.2 个月,  $P=0.100$ ) 的差异均无统计学意义;两组患者的不良反应可耐受。

对于 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者的一线治疗,帕博利珠单抗对比化疗显著延长了 PFS,并且治疗相关的不良事件更少。KEYNOTE-177 研究<sup>[71]</sup>纳入 307 例初治的转移性 MSI-H/dMMR 结直肠癌患者,1:1 随机接受帕博利珠单抗或含 5-FU 的化疗±贝伐珠单抗/西妥昔单抗,帕博利珠单抗组患者的 PFS 优于化疗组(16.5 个月 *vs.* 8.2 个月,  $HR=0.60,95\%CI=0.45\sim0.80,P=0.0002$ )。

专家共识 9:(1) IV 期结肠癌姑息性一线治疗,推荐以 5-FU 为基础的联合化疗(FOLFOX、FOLFIRI、CAPEOX、FOLFOXIRI 方案)±靶向药物。(2)在一线治疗 6~8 个周期后,如病情稳定可采取维持治疗,选择卡培他滨或 5-FU±靶向药物,如不愿继续接受化疗者可单用贝伐珠单抗。(3)对于不适合强烈治疗的患者,推荐 5-FU 单药±靶向药物或 TAS-102+贝伐珠单抗。(4)MSI-H/dMMR 的患者一线推荐 PD-1 单抗单药治疗。

1.4.2 二线治疗:一线治疗进展后如患者体力评分允许,可予以二线治疗。二线治疗推荐一线治疗未使用的方案。AXEPT 研究<sup>[72]</sup>将 650 例患者随机分为卡培他滨+伊立替康(mXELIRI 方案)±贝伐珠单抗组( $n=326$ )和 FOLFIRI 方案±贝伐珠单抗组( $n=324$ ),中位随访 15.8 个月,mXELIRI 组患者的 mOS 为 16.8 个月,FOLFIRI 组为 15.4 个月( $HR=0.85,95\%CI=0.71\sim1.02,P<0.0001$ )。mXELIRI 方案±贝伐珠单抗的耐受性良好,且在 OS 方面不劣于 FOLFIRI 方案±贝伐珠单抗。对于亚洲患者而言,mXELIRI 方案可以替代 FOLFIRI 方案作为 mCRC 的标准二线治疗方案。研究结果证实,UGT1A1\*28 及 UGT1A1\*6 基因与伊立替康导致化疗相关性腹泻及中性粒细胞减少有关<sup>[73]</sup>。对于 UGT1A1\*28 和\*6 为纯合变异型或双杂合变异型的患者,应减少伊立替康的剂量。ARCTIC 研究<sup>[74]</sup>结果显示,对于顺铂+氟尿嘧啶(FP 方案,包括 FOLFOX 方案、FOLFIRI 方案、CAPEOX 方案、持续滴注 5-FU、单药卡培他滨等)引起的心脏毒性患者,改为雷替曲塞方案可显著降低心脏毒性事件的发生率。

专家共识 10:IV 期结肠癌姑息性二线治疗推荐一线治疗未接受的方案,如 FOLFOX 方案、FOLFIRI 方案、CAPEOX 方案、伊立替康、伊立替康/奥沙利铂+雷替曲塞(5-FU 不耐受)、伊立替康+卡培他滨。不适合强烈治疗患者可予以减量的双

药化疗或 5-FU 单药治疗。

1.4.3 三线治疗:二线治疗进展后,三线治疗仍能带来生存获益。TERRA 研究<sup>[75]</sup>纳入 406 例既往至少接受过 2 线以上标准化疗方案治疗进展的 mCRC 患者,结果显示,TAS-102 组患者的死亡风险显著低于安慰剂组,差异有统计学意义( $HR=0.79,95\%CI=0.62\sim0.99,P=0.035$ );TAS-102 显著延长了患者 OS 期(7.8 个月 *vs.* 7.1 个月,  $HR=0.79,95\%CI=0.62\sim0.99,P=0.035$ )和 PFS(2.0 个月 *vs.* 1.8 个月,  $HR=0.43,P<0.001$ );两组患者严重不良事件的发生率相似(23.2% *vs.* 23.7%)。SUNLIGHT 研究<sup>[76]</sup>是一项开放标签、随机、全球 III 期研究,492 例患者随机接受 TAS-102+贝伐珠单抗或 TAS-102 单药治疗,联合治疗较单药治疗显著延长了患者的 OS 期,mOS 分别为 10.8、7.5 个月( $HR=0.61,95\%CI=0.49\sim0.77,P<0.001$ ),mPFS 分别为 5.6、2.4 个月( $HR=0.44,95\%CI=0.36\sim0.54,P<0.001$ )。

CONCUR 研究<sup>[77]</sup>结果证实,瑞戈非尼联合最佳支持治疗对比安慰剂联合最佳支持治疗在难治性 mCRC 中有生存获益,瑞戈非尼组、安慰剂组患者的 mOS 分别为 8.8 个月( $95\%CI=7.3\sim9.8$ )、6.3 个月( $95\%CI=4.8\sim7.6$ )。FRESCO 研究<sup>[78]</sup>结果表明,在接受过至少 2 种既往化疗方案后出现肿瘤进展的我国 mCRC 患者中,与安慰剂组相比,呋喹替尼组患者的 mOS 显著延长[9.3 个月( $95\%CI=8.2\sim10.5$ ) *vs.* 6.6 个月( $95\%CI=5.9\sim8.1$ )],差异有统计学意义( $HR=0.65,95\%CI=0.51\sim0.83,P<0.001$ )。

一项研究纳入了 329 例在接受以伊立替康为基础的方案治疗期间或治疗后 3 个月内疾病进展的患者,分别接受西妥昔单抗和伊立替康或西妥昔单抗单药治疗,联合治疗组患者的反应率显著高于单药治疗组[22.9% ( $95\%CI=17.5\%\sim29.1\%$ ) *vs.* 10.8% ( $95\%CI=5.7\%\sim18.1\%$ )],差异有统计学意义( $P=0.007$ );联合治疗组患者的 mPFS 较单药治疗组明显延长(4.1 个月 *vs.* 1.5 个月),差异有统计学意义( $P<0.001$ );联合治疗组患者的 mOS 为 8.6 个月,单药治疗组为 6.9 个月,两组的差异无统计学意义( $P=0.48$ );联合治疗组的毒性作用更为常见,但其严重程度和发生率与单用伊立替康的预期相似<sup>[79]</sup>。西妥昔单抗在伊立替康难治性结直肠癌患者中单独给药或与伊立替康联合给药均具有临床获益。

专家共识 11:IV 期结肠癌姑息性三线治疗,可选择瑞戈非尼、呋喹替尼、TAS-102、西妥昔单抗±伊立替康。

### 1.5 局部化疗

1.5.1 存在肝转移的结直肠癌:对于肝转移灶肿瘤负荷较大且药物治疗效果不明显的患者,或难治性患者,或不能耐受系统治疗的患者,可在适当时机考虑肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)及经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),有助于延长 PFS 和 OS 期<sup>[80-82]</sup>。尤其是药物洗脱微球动脉化疗栓塞(DEB-TACE),可以进一步提高疗效<sup>[83-84]</sup>。常用药物为伊立替康药物洗脱微球(DEBIRI)。但是,单独应用上述治疗并不比全身化疗更具优势<sup>[85-86]</sup>。

1.5.2 存在腹膜转移的结直肠癌:对于大多数结直肠癌腹膜转移的患者,其治疗目标是姑息性治疗而不是治愈。但能达

到可切除的局限孤立的腹膜转移灶,可考虑手术治疗。对合适的患者可行减瘤术(cytoreductive surgery, CRS)及腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC),两者联合能最大程度消灭腹腔病灶,明显延长患者的生存期,并且可降低术后复发的可能<sup>[87-88]</sup>。研究结果显示,CRS联合HIPEC治疗结直肠癌腹膜转移的3年生存率为21%~40%,5年生存率为11%~30%,其效果优于单纯全身化疗<sup>[89]</sup>。目前,结直肠癌腹膜转移的常用化疗药包括5-FU、奥沙利铂、伊立替康、丝裂霉素、雷替曲塞和洛铂等,根据目前的临床研究结果,在预后和术后并发症方面,上述药物之间没有明显差别<sup>[90-91]</sup>。

专家共识12:存在肝转移的结直肠癌患者,肝转移灶局部治疗可选择HAIC或TACE。存在腹膜转移的患者可行HIPEC,药物可选择5-FU、奥沙利铂、伊立替康、丝裂霉素、雷替曲塞和洛铂等。

2 直肠癌

2.1 I期直肠癌化疗

I期(T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>):不需要辅助化疗。

专家共识13: I期直肠癌术后无需辅助化疗。

2.2 II—III期

术前放化疗、全程新辅助治疗、新辅助化疗、辅助化疗。

II—III期[T<sub>3-4b</sub>或淋巴结转移(N<sub>+</sub>)]被称为局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC),原发肿瘤侵犯部位从黏膜下层、固有肌层、直肠旁组织到附着于邻近器官结构,或出现肠周淋巴结转移,但还没有出现远处转移。可分为经磁共振成像(MRI)评估肿瘤下极距肛缘10 cm及10 cm以下的中低位直肠癌和距肛缘10 cm以上的高位直肠癌。高位直肠癌治疗原则参见结肠癌。术前放化疗是中低位LARC的标准治疗策略,对于保肛存在技术难度但保肛意愿强烈的患者,可考虑手术前给予更高强度的治疗方案以追求高pCR率。对于有强烈保肛意愿、依从性好且经新辅助治疗后达到临床完全缓解(cCR)的低危LARC患者,可选择“观察等待”策略,但需与患者及其家属充分沟通,并增加随访频率及监测微小残留灶(MRD)。

2.2.1 术前放化疗:CAO/ARO/AIO-94研究<sup>[92]</sup>纳入799例临床分期为II期/III期的直肠癌患者,随机分配为术前长程放化疗+手术组和手术+术后长程放化疗组,结果显示,与手术+术后长程放化疗比较,术前长程放化疗+手术降低了局部复发率(6% vs. 13%, P=0.006),提高了保肛率(19% vs 39%, P=0.004),降低了治疗相关不良反应发生率(27% vs. 49%, P=0.001)。长期随访结果显示,局部控制的改善持续存在,术前放化疗组和术后放化疗组患者的10年局部复发累积发生率分别为7.1%和10.1%(P=0.048),两组患者10年OS率相似(59.6% vs. 59.9%, P=0.85),DFS和远处转移的发生也相似<sup>[93]</sup>。该临床研究为II期/III期直肠癌采用术前放化疗提供了有力的证据。

CinClare研究<sup>[94]</sup>纳入360例临床T<sub>3-4</sub>期和(或)N<sub>+</sub>的直肠癌患者,将UGT1A1基因型为\*I\*I或\*I\*28的患者随机分为对照组(放疗+卡培他滨)或研究组[放疗+卡培他滨+伊立替康(\*I\*I型:每周80 mg/m<sup>2</sup>; \*I\*28型:每周65 mg/m<sup>2</sup>),后用伊立替康+卡培他滨巩固治疗],结果显示,对照组和研究组

患者的手术率分别为87%和88%,pCR率分别为15%和30%(HR=1.96, P=0.001)。同步放化疗在5-FU标准治疗的基础上,基于UGT1A1基因分型加用伊立替康,保证了用药安全性,并且pCR率明显提高。

多项系统回顾研究的结论显示,术前同步放化疗较术前单纯放疗能够获得更高的局部控制率、pCR率和R0-R1切除术的可行性,但对于OS和PFS并无影响<sup>[95-98]</sup>。针对II期和III期可切除直肠癌,一项独立Cochrane综述<sup>[99]</sup>以及对比新辅助化疗与新辅助放疗的5项随机对照试验进行的Meta分析<sup>[100]</sup>发现,在术前放疗的基础上加用化疗可增强病理缓解并改善局部控制。

2.2.2 全程新辅助治疗:对于局部晚期直肠癌,全程新辅助治疗(total neoadjuvant treatment, TNT)即术前全化疗和放化疗,越来越多地得到临床重视和使用。GCR-3研究<sup>[101]</sup>将108例直肠癌患者随机分为研究组[4个周期CAPEOX方案诱导化疗+CAPEOX方案同步放化疗+全直肠系膜切除(TME)]和常规组(CAPEOX方案同步放化疗+TME+4个周期CAPEOX方案辅助化疗),结果显示,研究组与常规组患者pCR率的差异无统计学意义(13.5% vs. 14.3%, P=0.94),两组患者R0切除率的差异也无统计学意义(87% vs. 86%, P=0.40),但研究组患者化疗的3—4级不良反应事件发生率明显低于常规组(19% vs. 54%),差异有统计学意义(P=0.0004)。另一项II期多中心非随机临床研究纳入292例局部晚期直肠癌患者,分别在同步放化疗结束至手术治疗的窗口期完成0、2、4、6个周期mFOLFOX6方案,新辅助化疗的完成率高于文献报道(43%~58%),pCR率与新辅助化疗的周期数呈正相关性,接受6个周期mFOLFOX6方案的治疗组患者的pCR率最高(38%, P=0.0036)<sup>[102]</sup>。MSKCC回顾性分析了61例接受FOLFOX方案诱导化疗的LARC患者,57例患者接受诱导FOLFOX方案(中位周期数为7个周期)然后接受适形放疗(conformal radiotherapy, CRT),另外4例患者反应良好,拒绝接受CRT,并进行了TME;12例患者未接受TME, cCR 9例;61例患者中,有22例(占36%)达到pCR(n=13)和cCR(n=9);接受TME的49例患者均进行了R0切除,其中23例(占47%)的肿瘤缓解率为90%,13例(占27%)为pCR;28例患者接受了所有8个周期的FOLFOX方案治疗,其中8例患者达到pCR(占29%),3例患者达到cCR(占11%),提示新辅助放化疗前加用FOLFOX方案诱导化疗可提高pCR率<sup>[103]</sup>。复旦大学附属肿瘤医院进行的一项II期临床研究结果显示,在新辅助放化疗后行1个周期CAPEOX方案化疗,pCR率为23.7%<sup>[104]</sup>。CAO/ARO/AIO-12研究<sup>[105]</sup>纳入cT<sub>3-4</sub>局部晚期直肠癌患者,随机分为同步放化疗前的诱导化疗组、进行同步放化疗后的巩固化疗组,两组患者的3年DFS率、3年累积局部复发率、远处转移发生率以及OS率相似;根据基线特征对意向性治疗人群中的DFS进行亚组分析,未发现明显受益于一种TNT顺序而非另一种TNT顺序的患者亚组。目前还没有针对TNT的单一治疗方案(固定的化疗方案和放射治疗方案),使得TNT治疗方案的选择具有挑战性。

RAPIDO研究<sup>[106-107]</sup>旨在对比短程放疗(SCRT)后延迟手术联合巩固化疗能否在不影响局部控制的情况下降低全身复

发的风险,研究入组高分辨率磁共振成像评价为高危转移复发的 LARC 患者 920 例。入组者须满足以下至少 1 条标准: T<sub>4</sub>、直肠系膜筋膜侵犯 (MRF) <1 mm、N<sub>2</sub>、侧方淋巴结 (+)、壁外血管侵犯 (EMVI) (+)。将患者随机分为研究组: SCRT (5 Gy×5) 后进行 6 个周期的卡培他滨+奥沙利铂 (CAPEOX 方案) 或 9 个周期的 FOLFOX4 方案,随后进行 TME;传统放化疗组:以卡培他滨为基础的放化疗 (1.8 Gy×28, 50.4 Gy, 或者 2.0 Gy×20, 50.0 Gy), 随后进行 TME, 术后 8 个周期的 CAPOX 方案或 12 个周期的 FOLFOX4 方案。研究组 84% 的患者至少完成了 75% 计划周期数的化疗;而对照组仅有 58% 的患者完成至少 75% 计划周期数的辅助化疗,其中有 23% 患者完全没有接受辅助治疗。研究组和对照组患者的 pCR 率分别为 27.7% 和 13.8% ( $P < 0.001$ ), 3 年疾病相关治疗失败率 (DrTF) 累积概率分别为 23.7% 和 30.4% ( $P = 0.02$ ), 3 年远处转移率和局部复发率分别为 19.8% vs. 26.6% ( $P = 0.004$ ) 和 8.7% vs. 6.0% ( $P = 0.10$ ); 两组患者的总体健康状况、生活质量和低前切除综合征评分相近。RAPIDO 研究<sup>[108]</sup>的 5 年随访结果显示,由于肝转移发生率的降低,研究组患者的 5 年远处转移率从 31% 降至 23% ( $HR = 0.72$ ),同时也观察到研究组患者的 5 年局部复发率升高 (7% vs. 10%,  $HR = 1.60$ )。

PRODIGE 23 研究<sup>[109]</sup>探索了局部晚期直肠癌三药 mFOLFIRINOX 方案 (伊立替康+奥沙利铂+氟尿嘧啶)+同步放化疗+手术+术后辅助化疗的疗效,对照组患者采用长疗程同步放化疗+手术+术后辅助化疗,研究组患者采用新辅助改良 mFOLFIRINOX 方案 6 个周期+长疗程同步放化疗+手术+术后辅助化疗;对照组和研究组患者的术后 pCR 率分别为 11.7% 和 27.5% ( $P < 0.001$ ),研究组方案明显提高了 3 年 DFS 率 (68.5% vs. 75.7%,  $HR = 0.69$ , 95%  $CI = 0.49 \sim 0.97$ ,  $P = 0.034$ )、远处转移率 (25% vs. 17%,  $HR = 0.64$ , 95%  $CI = 0.44 \sim 0.93$ ,  $P = 0.017$ ); 两组患者的局部控制率、3 年 OS 相似。

OPRA 研究<sup>[110]</sup>评估了 324 例 II 期/III 期直肠癌患者接受诱导化疗后放化疗 (INCT-CRT) 或放化疗后巩固化疗 (CRT-CNCT) 和 TME 治疗的效果,结果显示,INCT-CRT 组患者的 3 年 DFS 率为 76% (95%  $CI = 0.69 \sim 0.84$ ), CRT-CNCT 组为 76% (95%  $CI = 0.69 \sim 0.83$ ),与历史上观察到的 3 年 DFS 率相近 (75%); INCT-CRT 组和 CRT-CNCT 组患者的 3 年无 TME 生存率为 41% (95%  $CI = 0.33 \sim 0.50$ ) 和 53% (95%  $CI = 0.45 \sim 0.62$ ); 两组患者的局部无复发生存 (RFS) 期、无远处转移生存期或 OS 相近;再分期后接受 TME 的患者和肿瘤再次生长后接受 TME 的患者的 DFS 率相似。

2.2.3 术前新辅助化疗: FOWARC 研究<sup>[111]</sup>比较了在局部进展期直肠癌患者中, mFOLFOX 方案联合或不联合放疗与单用 5-FU 联合放疗的疗效,根据新辅助治疗的不同分为 5-FU 单药+放疗组、mFOLFOX 方案+放疗组、单用 mFOLFOX 方案组, 三组患者的 pCR 率分别为 14.0%、27.5% 和 6.6%, 与 5-FU 单药+放疗组相比, mFOLFOX 方案+放疗组的 pCR 率更高, 三组分别有 37.1%、56.4% 和 35.5% 的患者接受新辅助治疗后评估达到降期。然而, FOWARC 研究的最终结果显示, 与标准 5-FU 单药+放疗相比, mFOLFOX 方案+放疗虽然可显著提高 pCR 率, 但 pCR 率的提高未能转化为生存获益, mFOLFOX 方

案+放疗和单用 mFOLFOX 方案都未能提高局部进展期直肠癌的 DFS 率<sup>[112]</sup>。一项小型、单中心、II 期临床研究纳入 II 期/III 期局部晚期直肠癌患者接受 FOLFOX 方案诱导联合贝伐珠单抗化疗, 随后仅在疾病稳定或进展的患者中进行同期放化疗, 并在所有患者中进行切除手术, 结果显示, 全部 32 例受试者均接受了 R0 切除, 且 4 年 DFS 率为 84% (95%  $CI = 67\% \sim 94\%$ )<sup>[113]</sup>。另一项 II 期临床研究纳入了来自 8 家机构的 60 例 II 期/III 期局部晚期直肠癌患者 (不包括 cT<sub>4b</sub>), 评估了 FOLFOX 方案联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗后的 R0 切除率, 98.3% 的受试者完成了 R0 切除, pCR 率为 16.7%<sup>[114]</sup>。2015 年的一项系统性综述中纳入了 1 项随机 III 期研究、6 项单组 II 期研究和 1 项回顾性病例系列研究, 比较了新辅助化疗 (无放疗) 联合手术在局部晚期直肠癌患者中的有效性, R0 切除率和 pCR 率分别为 90%~100% 和 4%~33%<sup>[115]</sup>。新辅助化疗可以避免患者发生与放疗相关的疾病, 但目前对于大多数 II 期/III 期直肠癌患者来说还处于研究阶段, 仅推荐用于无法耐受放疗的患者。

PROSPECT 研究<sup>[116]</sup>是一项全球多中心、随机对照、开放标签、非劣效性 III 期临床研究, 探索了新辅助化疗联合选择性 CRT 在 LARC 患者中的应用。纳入 1 194 例临床分期 T<sub>2</sub>N<sub>+</sub>、T<sub>3</sub>N<sub>-</sub>、T<sub>3</sub>N<sub>+</sub> 且存在 CRT 指征的 LARC 患者, 按 1:1 随机分配接受盆腔 CRT 治疗 (对照组) 或 FOLFOX 方案+选择性 CRT 治疗 (干预组)。干预组患者接受 6 个周期的 FOLFOX6 方案新辅助化疗, 治疗后进行疾病再分期, 原发肿瘤消退 <20% 或者不能完成 5 个周期 FOLFOX6 方案化疗的患者接受盆腔 CRT 治疗, 原发肿瘤消退 ≥20% 的患者直接接受 TME 手术, 术后所有患者均接受辅助化疗, 方案为 CAPOX 或 FOLFOX 方案。对照组患者接受以 5-FU 或卡培他滨为基础的同步放化疗 (50.4 Gy/28F), 再行 TME 和辅助化疗。中位随访 58 个月, 干预组患者在 DFS 方面不劣于对照组, 干预组和对照组患者的 5 年 DFS 率分别为 80.8% 和 78.6% ( $HR = 0.92$ , 90.2%  $CI = 0.74 \sim 1.14$ ); 干预组患者的 5 年 OS 率为 89.5%, 对照组为 90.2% ( $HR = 1.04$ , 95%  $CI = 0.74 \sim 1.44$ ); 干预组和对照组患者的 5 年局部复发率分别为 1.8% 和 1.6% ( $HR = 1.18$ , 95%  $CI = 0.44 \sim 3.16$ ); 干预组和对照组患者的 pCR 率相似, 分别为 21.9% 和 24.3%。对于临床分期为 T<sub>2</sub>N<sub>+</sub>、T<sub>3</sub>N<sub>-</sub> 或 T<sub>3</sub>N<sub>+</sub> 的 LARC 患者, 新辅助化疗+选择性盆腔 CRT 非劣效于新辅助盆腔 CRT 治疗, FOXFOX 方案+选择性 CRT 新辅助治疗对大多数中风险的 LARC 患者是安全且有效的。

2.2.4 术后辅助化疗: NSABP R-01 研究<sup>[117]</sup>纳入 555 例 Dukes 分期为 B 期和 C 期的直肠癌根治术后患者, 随机接受 5-FU、司莫司汀和长春新碱辅助化疗、辅助放疗或观察随访。结果显示, 与单独手术相比, 术后联合化疗提高了 OS 获益 ( $P = 0.05$ ) 和疾病特异性生存获益 ( $P = 0.006$ )。

EORTC 22921 研究<sup>[97]</sup>中观察了新辅助治疗后辅助化疗对局部晚期直肠癌的作用, 接受化疗的患者术后 5 年局部复发率分别为 8.7% (术前放化疗)、9.6% (术前放疗+术后化疗) 和 7.6% (术前放化疗+术后化疗), 未接受化疗的患者为 17.1% ( $P = 0.002$ )。研究结果证实, 在新辅助和辅助治疗中加入化疗, 减少了患者的局部复发。但长期随访显示, 与术后



观察相比,术后辅助化疗并没有增加 OS 或 DFS。亚组分析结果显示,新辅助治疗后肿瘤降期患者给予辅助化疗有 DFS 获益( $P=0.013$ )<sup>[118-120]</sup>。PROCTOR-SCRIPT 研究<sup>[121]</sup>随机分配接受新辅助放疗或放化疗和 TME 的Ⅱ期/Ⅲ期直肠癌患者接受辅助化疗与观察,5 年随访时间内,患者的 OS、DFS、局部复发或远处转移情况相近。Ⅲ期 ECOG E3201 研究<sup>[122]</sup>旨在研究 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案对Ⅱ期/Ⅲ期直肠癌患者术前或术后放化疗的影响,结果表明,辅助 FOLFOX 方案可安全用于该患者群体。ADORE 研究<sup>[123]</sup>旨在评估以奥沙利铂为基础的辅助化疗用于既往接受过新辅助放化疗和手术治疗的直肠癌患者的疗效,纳入 321 例病理分期Ⅱ期/Ⅲ期[新辅助后病理分期(y<sub>p</sub>)T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>或 y<sub>p</sub>TanyN<sub>1-2</sub>]直肠癌患者,随机分配为接受 4 个周期的 5-FU/LV 与 8 个周期的 FOLFOX 方案,FOLFOX 方案组患者的 6 年 DFS 率为 68.2%,5-FU/LV 组为 56.8%( $HR=0.63,95\%CI=0.43\sim0.93,P=0.018$ );DFS 亚组分析结果表明,对于 y<sub>p</sub>Ⅲ期、y<sub>p</sub>N<sub>1b</sub>、y<sub>p</sub>N<sub>2</sub>、组织学高级别、肿瘤消退程度低、无淋巴血管或神经浸润的患者,FOLFOX 方案的疗效更好;FOLFOX 方案组患者的 6 年 OS 率为 78.1%,5-FU/LV 组为 76.4%( $HR=0.73,95\%CI=0.45\sim1.19,P=0.21$ );OS 的亚组分析结果提示,FOLFOX 方案组 y<sub>p</sub>N<sub>2</sub> 和肿瘤消退程度低的患者较 5-FU/LV 组疗效更好。对于新辅助放化疗+手术的患者而言,基于其病理分期,可以考虑 FOLFOX 方案辅助化疗。

一项 Meta 分析共纳入 4 个欧洲随机临床研究(1 196 例患者),结果显示,术后辅助化疗对 OS、DFS 和远处转移均无影响;但亚组分析显示,在距肛门 10~15 cm 直肠癌中,辅助化疗可降低远处转移、提高 DFS 率,其对总体生存时间无影响<sup>[124]</sup>。提示接受新辅助化疗的高位直肠癌可能从辅助化疗中获益。

近年来,循环肿瘤细胞(CTC)和循环肿瘤 DNA(ctDNA)等检测技术已经成为辅助临床检测 MRD 的重要工具。CIRCULATE-Japan 研究中的一个项目 GALAXY 研究(大型前瞻性观察性研究)<sup>[125]</sup>分析了Ⅱ—Ⅳ期结直肠癌患者手术前后的 ctDNA,证明术后 ctDNA 阳性与较高的复发风险相关,且是与Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌患者复发风险相关的最重要的预后因素;此外,该研究还证明术后 ctDNA 阳性可预测Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌患者将从辅助化疗中受益。在接受标准辅助化疗的Ⅲ期结肠癌患者中的相关生物标志物研究结果显示,术后可检测到 ctDNA 的患者复发风险增加( $HR=3.8,95\%CI=2.4\sim21.0,P<0.001$ )<sup>[126-127]</sup>。国内研究团队报道,ctDNA 或可预测结直肠癌的术后复发风险:该研究纳入 240 例Ⅱ期/Ⅲ期结直肠癌患者,术前共有 154 例患者(占 64.2%)呈 ctDNA 阳性;术后 3~7 d 的 ctDNA 阳性与更高的复发风险相关( $HR=10.98$ );17 例术后 ctDNA 阳性并接受辅助化疗的患者中,5 例完成了 ctDNA 清除,且未复发;ctDNA 阳性患者的 RFS 率显著降低( $HR=12.76,P<0.001$ )<sup>[128]</sup>。DYNAMIC 研究<sup>[129]</sup>结果表明,ctDNA 指导管理组的所有患者,术后第 4、7 周接受 ctDNA 检测,阳性患者接受氟尿嘧啶单药或含奥沙利铂的联合化疗方案,阴性患者不接受辅助化疗,两组患者的 2 年 RFS 率分别为 93.5%和 92.4%,达到预设的非劣效性终点。Ⅱ期或Ⅲ期直肠癌术后 MRD 阳性患者应接受升级的辅助治疗,清除 MRD,以

降低复发风险;MRD 阴性患者可结合是否存在临床危险因素,考虑辅助治疗降级甚至豁免。

专家共识 14:(1)Ⅱ—Ⅲ期患者首选术前新辅助同步放化疗,化疗方案推荐 5-FU 或卡培他滨。(2)对保肛存在困难或保肛意愿强烈者,可考虑术前给予更高强度的治疗方案,以追求更高的 pCR 率,化疗方案可选择 mFOLFOX6、CAPEOX、mFOLFIRINOX、mXELIRI 方案。(3)对于无法行放疗者,可在 MDT 指导下选择直接手术治疗或新辅助化疗后手术,化疗方案可选择 mFOLFOX6 或 CAPEOX 方案。(4)推荐基于 ctDNA 检测的 MRD 状态制定术后辅助化疗策略,辅助化疗方案参考结肠癌。

## 2.3 可手术/潜在可手术的Ⅳ期直肠癌

转移性的直肠癌患者应接受 MDT 评估。治疗前,首先进行直肠原发肿瘤局部复发风险分层。(1)极低度风险:cT<sub>1</sub>,恶性肿瘤组织浸润黏膜下层上 1/3(SM1),cN<sub>0</sub>。(2)低度风险:cT<sub>1</sub>—cT<sub>2</sub>,中/高位 T<sub>3a/b</sub>,cN<sub>0</sub>(或高位 cN<sub>1</sub>);MRF(-);EMVI(-)。(3)中度风险:极低位/中/高位 cT<sub>3a/b</sub>,未累及肛提肌;cN<sub>1</sub>—N<sub>2</sub>(结外种植);MRF(-);EMVI(+).(4)高度风险:cT3c/d 或极低位,未累及肛提肌;cN<sub>1</sub>—N<sub>2</sub>(结外种植);MRF(-);EMVI(+).(5)极高度风险:cT<sub>3</sub>并 MRF(+);cT<sub>4b</sub>,累及肛提肌;侧方淋巴结(+).

2.3.1 原发灶可切除,低中度复发风险:对于原发灶及转移灶均可切除的低中度复发风险患者,建议术后化疗。一项 Meta 分析比较了 642 例结直肠癌肝转移患者行单纯手术与手术+全身治疗的疗效,结果显示,化疗对 PFS(汇总  $HR=0.75,CI=0.62\sim0.91,P=0.003$ )和 DFS(合并  $HR=0.71,CI=0.58\sim0.88,P=0.001$ )有益处,但对 OS(合并  $HR=0.74,CI=0.53\sim1.05,P=0.088$ )无益处<sup>[130]</sup>。另一项 Meta 分析在 10 项研究的 1 896 例患者中发现,伴有可切除的结直肠癌肝转移患者,围手术期化疗改善了 DFS( $HR=0.81,95\%CI=0.72\sim0.91,P=0.0007$ ),但 OS 无改善( $HR=0.88,95\%CI=0.77\sim1.01,P=0.07$ )<sup>[131]</sup>。EORTC Ⅲ期研究评价了围手术期 FOLFOX 方案(术前和术后各 6 个周期)用于最初可切除的肝转移患者的效果,比较了化疗+手术与单纯手术,结果显示,联合组患者的 3 年 PFS 率更优<sup>[40]</sup>;两个治疗组患者术前 FOLFOX 方案的部分缓解率为 40%,手术死亡率均<1%,但两组患者的 OS 相近<sup>[41]</sup>。另一项研究结果也证实了该方法的可行性<sup>[132]</sup>。

对于原发灶可切除,转移灶不可切除的患者,建议新辅助化疗后手术。在 NCCTG 开展的Ⅱ期研究中,42 例不可切除的肝转移患者接受 FOLFOX 方案化疗,25 例患者肿瘤缩小,17 例患者在中位化疗 6 个月后能够接受切除手术<sup>[133]</sup>。一项研究中,伊立替康+5-FU/LV 使 32.5%的最初不可切除的肝转移患者转化为可切除<sup>[134]</sup>。有研究报告了 FOLFIRI、FOLFOX 或 FOLFOXIRI 方案联合靶向药物提高了部分不可切除患者的可切除率<sup>[47,133]</sup>。在 CELIM Ⅱ期研究<sup>[52]</sup>中,患者随机接受西妥昔单抗联合 FOLFOX6 或 FOLFIRI 方案治疗,结果显示,加用西妥昔单抗可以使 KRAS 野生型患者的可切除率从 32%升至 60%( $P<0.0001$ )。转化治疗应密切评估转移灶可切除性,建议每 6~8 周行肿瘤评估,如转变成可切除时,即可手术治疗。如果接受转化治疗超过 6 个月仍无法 R0 切除原发灶和

转移灶,进入维持治疗或暂停全身治疗<sup>[70,135]</sup>。

专家共识 15:(1)对于原发灶及转移灶均可切除者(低中度复发风险),建议术后辅助化疗,化疗方案可选择 FOLFOX 或 CAPEOX 方案。(2)对于原发灶可切除、转移灶不可切除者(低中度复发风险),建议全身化疗联合靶向药物后再评估,全身化疗可选择 FOLFOX、FOLFIRI、CAPEOX 或 FOLFOXIRI 方案,根据基因检测选择靶向药物。

2.3.2 原发灶可切除,高度及极高度复发风险:对于原发灶及转移灶均可切除的高度及极高度复发风险患者,建议先行同步放化疗及全身化疗后再手术。同步放化疗方案可选择卡培他滨或 5-FU。对于保肛存在难度但保肛意愿强烈的患者,可考虑术前更强度的治疗方案,如卡培他滨+伊立替康同步放化疗的 CinClare 研究方案<sup>[94]</sup>或 FOLFOX 方案同步放疗的 FOWARC 研究方案<sup>[112]</sup>或全程新辅助化疗<sup>[102]</sup>。卡培他滨在围手术期放化疗中的作用与 5-FU 相当,5 年 OS 率不劣于 5-FU(卡培他滨为 75.7%,5-FU 为 66.6%, $P=0.0004$ ),3 年 DFS 率较 5-FU 显著改善(75.2% vs. 66.6%, $P=0.034$ )<sup>[136-138]</sup>。几项大型随机 III 期研究(ACCORD 12、STAR-01、R-04、CAO/ARO/AIO-04 和 FOWARC 研究)分析了在治疗方案中添加奥沙利铂的效果,发现未改善临床结局,包括局部事件、DFS、OS、pCR、保肛手术和手术降期,且增加了毒性<sup>[136-137]</sup>。基于目前的数据,不建议在新辅助放化疗中加用奥沙利铂。

对于原发灶可切除、转移灶不可切除的患者,建议行全身化疗后 MDT 评估可切除性。

专家共识 16:(1)对于原发灶及转移灶均可切除者(高度及极高度复发风险),建议行同步放化疗及全身化疗后再手术,化疗方案可选择卡培他滨、5-FU 或伊立替康+卡培他滨,全身化疗方案可参照 IV 期结肠癌化疗方案。(2)对于原发灶可切除、转移灶不可切除者(高度及极高度复发风险),建议全身化疗(方案参照 IV 期结肠癌化疗方案)后 MDT 评估可切除性。

2.3.3 原发灶不可切除

专家共识 17:(1)对于原发灶不可切除、转移灶可切除者,建议全身化疗(方案参照 IV 期结肠癌一线化疗方案)+同步放化疗(化疗方案可选择卡培他滨、5-FU 或伊立替康+卡培他滨)后 MDT 评估可切除性。(2)对于原发灶、转移灶均不可切除者,建议全身化疗(方案参照 IV 期结肠癌一线化疗方案)+放疗。

2.3.4 术后复发直肠癌:一项回顾性研究发现,在孤立局部区域复发的患者中,再次切除与生存率改善无关(手术 3.6 年 vs. 非手术 3.2 年, $P=0.353$ )<sup>[139]</sup>。有研究结果表明,吻合口复发的患者比孤立性盆腔复发的患者更有可能在再次切除后治愈<sup>[140-141]</sup>。一项对 43 例既往未接受过新辅助放疗的晚期结肠癌盆腔复发患者的研究结果表明,5-FU 输注 5 周联合新辅助放疗使大多数患者(77%)能够接受以治愈为目的的再切除手术<sup>[140]</sup>。对既往接受过盆腔放疗患者的研究结果表明,再程放疗可能有效,其不良反应可耐受。对 48 例有盆腔放疗史的复发直肠癌患者的研究中,3—4 级迟发性毒性的 3 年发生率为 35%,36% 的治疗患者能够在放疗后接受手术<sup>[142-143]</sup>。

(1)局部复发不伴远处转移的直肠癌。

专家共识 18:(1)可切除的局部复发不伴远处转移的直肠

癌。①未接受过放化疗的患者,同步放化疗(化疗方案可选择卡培他滨、5-FU 或伊立替康+卡培他滨),然后手术±术后化疗(FOLFOX 或 CAPEOX 方案);不耐受手术者单纯放化疗。②接受过放化疗的患者,直接手术±术后化疗(FOLFOX 或 CAPEOX 方案);不耐受手术者单纯化疗。(2)不可切除的局部复发不伴远处转移的直肠癌。①既往接受过放化疗的患者,姑息性治疗(参照 IV 期结肠癌一线化疗方案)。②既往未接受过放化疗的患者,同步放化疗。所有治疗后评估再次切除可能性。

(2)局部复发伴远处转移的直肠癌。

专家共识 19:局部复发伴远处转移的直肠癌参见转移性结肠癌的治疗原则。

2.4 IV 期直肠癌姑息性化疗

专家共识 20:对于转移性或术后复发性直肠癌,经 MDT 团队评估为不可转化治疗或经转化治疗失败的患者,可予以姑息性化疗。治疗方案参见 IV 期结肠癌姑息性化疗专家共识 9—11。

总之,在过去的 20 年里,化疗在术前新辅助治疗、术后辅助治疗以及联合靶向治疗等方面取得了令人鼓舞的进展。值得一提的是,免疫联合治疗以及双免治疗模式正在研究和开启之中。但是,化疗药的安全性和耐药性仍然制约着其在临床的广泛应用,如何优化用药方案、逆转耐药需要更深入的探索。随着转化医学和精准治疗的发展,化疗方案的不断优化,新型化疗药的开发和临床应用,以及与其他治疗方式的结合,将为改善结直肠癌治疗效果提供新的策略。

执笔人(14 名)

李咏生(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王颖(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤放射治疗中心)、马惠文(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、龙建林(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王懿铭(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王春梅(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄露迷(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、吴志鹃(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、曹进(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、陈文(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、雷双奕(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、梁冠中(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、陆松梅(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、杨燕(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)

校审人(15 名)

重庆大学附属肿瘤医院结直肠癌 MDT 成员(李咏生,孙浩,王江红,郭启帅,张寿儒,王思雄,罗跃胜,樊春波,罗丽,周航,陈锐,周文文,王懿铭,吴志鹃,曹进)

编委会成员:重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组全体委员

委员名单(91 名,含重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组第七届和第八届委员,按姓氏拼音排列)

白洲(重庆市彭水苗族土家族自治县人民医院)、陈芳芳(重庆市人民医院)、陈芳琳(陆军军医大学第二附属医院)、陈建芳(陆军军医大学第一附属医院)、陈建林(重庆市石柱土家族自治县人民医院)、陈威龙(重庆市梁平区人民医院)、陈英华(重庆市急救医疗中心)、陈习田(重庆市合川区中西医结合

合医院)、程宏文(重庆市万州区人民医院)、邓 媛(重庆市急救医疗中心)、邓 怡(重庆医科大学附属永川医院)、蒋明东(重庆市第九人民医院)、杜 佳(陆军特色医学中心)、何仁强(重庆市垫江县人民医院)、何灼科(重庆市江津区第二人民医院)、胡晓鸣(重庆市南岸区人民医院)、黄海于(重庆市丰都县人民医院)、黄玉胜(重庆医科大学附属第二医院)、金福军(重庆市东南医院)、赖宗浪(重庆市中医院)、兰奇州(重庆市第十三人民医院)、李龙浩(重庆医科大学附属第一医院)、李小青(重庆市璧山区人民医院)、李晓英(重庆市渝北区人民医院)、李咏生(重庆大学附属肿瘤医院)、李 冲(重庆医科大学附属大足医院)、李代蓉(重庆大学附属肿瘤医院)、李建军(陆军军医大学第一附属医院)、李 静(重庆市人民医院)、梁国红(重庆市巫山县人民医院)、梁 伟(重庆医科大学附属第三医院)、梁承树(重庆市巫溪县人民医院)、梁 赞(重庆市丰都县人民医院)、刘恩强(重庆市黔江中心医院)、刘 清(重庆市永川区人民医院)、刘显章(重庆市璧山区中医院)、罗 璇(重庆市铜梁区人民医院)、龙建林(重庆大学附属肿瘤医院)、鲁正学(重庆市长寿区人民医院)、骆明莲(重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院)、马惠文(重庆大学附属肿瘤医院)、毛天桃(重庆市巫溪县人民医院)、莫小飞(重庆大学附属三峡医院)、欧阳举(重庆市合川区中西医结合医院)、潘 峰(重庆市綦江区人民医院)、彭世勇(重庆市双桥经开区人民医院)、权 蓉(重钢总医院)、任必勇(重庆大学附属三峡医院)、任洪波(重庆市巴南区第二人民医院)、冉广汉(重庆市石柱县人民医院)、阮志华(陆军军医大学第一附属医院)、孙 岚(重庆市璧山区人民医院)、石学军(重庆医科大学附属第三医院)、谭兴平(重庆市合川区人民医院)、谭光根(重庆市第五人民医院)、谭元灿(重庆大学附属黔江医院)、陶苗苗(重庆大学附属涪陵医院)、田福华(重庆市九龙坡区人民医院)、王冬苗(重庆市开州区人民医院)、王方文(重庆海吉亚医院)、王冠梁(重庆市合川区人民医院)、王怀碧(重庆市中医院)、王思雄(重庆大学附属肿瘤医院)、王懿铭(重庆大学附属肿瘤医院)、单锦露(陆军特色医学中心)、王 珊(重庆医科大学附属儿童医院)、吴春蓉(重庆大学附属江津医院)、吴秀丽(重庆市第九人民医院)、伍定永(重庆松山医院)、伍俞霓(重庆市人民医院)、向德兵(重庆市江津区中心医院)、项 颖(重庆大学附属肿瘤医院)、熊 林(重庆市开州区人民医院)、谢启超(重庆医科大学附属第三医院)、杨常清(重庆市綦江区人民医院)、杨志祥(重庆松山医院)、杨 建(重庆市秀山土家族苗族自治县人民医院)、杨 锐(重庆市奉节县人民医院)、余河江(重庆市云阳县人民医院)、张德勇(重庆市永川区人民医院)、张 莉(重庆市云阳县人民医院)、张燕燕(重庆市大足区人民医院)、张厚云(重庆市彭水县人民医院)、张 涛(重庆医科大学附属第一医院)、赵珍珍(重庆医科大学附属儿童医院)、仲召阳(陆军特色医学中心)、曾 丽(重庆医科大学附属永川医院)、周 琪(重庆大学附属涪陵医院)、周 鑫(重庆大学附属肿瘤医院)、朱 勇(重庆市长寿区人民医院)、朱宇熹(重庆医科大学附属第一医院)

参考文献

[1] SIEGEL R L, WAGLE N S, CERCEK A, et al. Colorectal cancer

statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254.

[2] GREENE F L, STEWART A K, NORTON H J. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients[J]. Ann Surg, 2002, 236(4): 416-421, discussion 421.

[3] O’CONNELL J B, MAGGARD M A, KO C Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(19): 1420-1425.

[4] SARGENT D J, MARSONI S, THIBODEAU S N, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15\_suppl): 4008.

[5] TOUGERON D, MOUILLET G, TROUILLOUD I, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(7): djv438.

[6] 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]. J Clin Oncol, 2009, 27(6): 872-877.

[7] YOTHERS G A, ALLEGRA C J, O’CONNELL M J, et al. The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15\_suppl): 3507.

[8] ANDRÉ 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]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3109-3116.

[9] 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 [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(12): 1620-1629.

[10] 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[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1304-1310.

[11] TWELVES C, WONG A, NOWACKI M P, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2696-2704.

[12] HALLER D G, TABERNERO J, MAROUN J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11): 1465-1471.

[13] DE GRAMONT A, BONI C, NAVARRO M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16\_suppl): 3501.

[14] KUEBLER J P, WIEAND H S, O’CONNELL M J, et al. Oxali-platin 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.
- [15] GROTHEY A, SOBRERO A F, SHIELDS A F, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1177-1188.
- [16] SALTZ L B, 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3456-3461.
- [17] VAN CUTSEM E, LABIANCA R, HOSSFELD D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3)[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16\_suppl): LBA8.
- [18] ALLEGRA C J, YOTHERS G, O'CONNELL M J, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon; results of NSABP protocol C-08[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1): 11-16.
- [19] ALLEGRA C J, YOTHERS G, O'CONNELL M J, 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3): 359-364.
- [20] KERR R S, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1543-1557.
- [21] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 862-873.
- [22] BIAGI J J, RAPHAEL M J, MACKILLOP W J, 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.
- [23] SUN Z F, ADAM M A, 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.
- [24] BOS A C R K, VAN ERNING F N, VAN GESTEL Y R B M, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2553-2561.
- [25] Foxtrot Collaborative Group. 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.
- [26] SEYMOUR M T, MORTON D. FOXTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 3504.
- [27] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [28] AVALONE A, DE STEFANO A, PACE U, et al. 491P neoadjuvant nivolumab in early stage colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31, Supplement 4: S449.
- [29] ABDALLA E K, VAUTHEY J N, ELLIS L M, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(6): 818-825, discussion 825-827.
- [30] CHAPMAN W C, HOFF P M, STRASBERG S M. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Charnsangavej et al[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(10): 1269-1270.
- [31] MCAFEE M K, ALLEN M S, TRASTEK V F, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision[J]. *Ann Thorac Surg*, 1992, 53(5): 780-785, discussion 785-786.
- [32] REGNARD J F, GRUNENWALD D, SPAGGIARI L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers[J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66(1): 214-218, discussion 218-219.
- [33] CHRISTIE P. Liver resection for colorectal metastases[J]. *N Z Med J*, 1996, 109(1028): 305-306.
- [34] RENA O, CASADIO C, VIANO F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. twenty-year experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21(5): 906-912.
- [35] CHEN J G, LI Q G, WANG C J, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(2): 191-199.
- [36] FENG Q Y, WEI Y, ZHU D X, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable—a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104348.
- [37] MAYO S C, PULITANO C, MARQUES H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(4): 707-716, discussion 716-718.
- [38] FONG Y, FORTNER J, SUN R L, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 1999, 230(3): 309-318, discussion 318-321.
- [39] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Rectal cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(10): 1139-1167.
- [40] 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[J]. *Lancet*, 2008, 371(9617): 1007-1016.
- [41] 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.
- [42] BRIDGEWATER J A, PUGH S A, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 398-411.

- [43] 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): 644-657, discussion 657-658.
- [44] 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.
- [45] KANEMITSU Y, SHIMIZU Y, MIZUSAWA J, et al. Hepatectomy followed by mFOLFOX6 versus hepatectomy alone for liver-only metastatic colorectal cancer (JCOG0603): a phase II or III randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(34): 3789-3799.
- [46] 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.
- [47] 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1670-1676.
- [48] MASI G, VASILE E, LOUPAKIS F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer; an updated analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(1): 21-30.
- [49] 中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会. 结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案临床应用中国专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(6): 473-479.
- [50] YE L C, LIU T S, REN L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1931-1938.
- [51] CHENG A L, CORNELIO G, SHEN L, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses of once-every-2-weeks cetuximab plus first-line FOLFOX or FOLFIRI in patients with KRAS or all RAS wild-type metastatic colorectal cancer; the phase 2 APEC study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(2): e73-e88.
- [52] FOLPRECHT G, GRUENBERGER T, BECHSTEIN W O, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab; the CELIM randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 38-47.
- [53] DOUILLARD J Y, SIENA S, CASSIDY J, et al. Final results from PRIME; randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1346-1355.
- [54] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 497-507.
- [55] ADERKA D, STINTZING S, HEINEMANN V. Explaining the unexplainable: discrepancies in results from the CALGB/SWOG 80405 and FIRE-3 studies[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): e274-e283.
- [56] MODEST D P, STINTZING S, VON WEIKERSTHAL L F, 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3718-3726.
- [57] TEJPAR S, STINTZING S, CIARDIELLO F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(2): 194-201.
- [58] HOLCH J W, RICARD I, STINTZING S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 70: 87-98.
- [59] CLANCY T E, DIXON E, PERLIS R, et al. Hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal cancer metastases; a meta-analysis of prospective clinical trials[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(2): 198-206.
- [60] HAWKES E A, LADAS G, CUNNINGHAM D, et al. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 326.
- [61] CASSIDY J, CLARKE S, DÍAZ-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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2006-2012.
- [62] 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4866-4875.
- [63] 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)[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(6): 798-805.
- [64] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1306-1315.
- [65] VAN CUTSEM E, KÖHNE C H, HITRE E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408-1417.
- [66] QIN S K, LI J, WANG L W, 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3031-3039.
- [67] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL L F, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(3): 587-594.
- [68] ANDRÉ T, FALCONE A, SHPARYK Y, et al. Trifluridine-



- tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy (SOLSTICE): a randomised, open-label phase 3 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(2): 133-144.
- [69] LUO H Y, LI Y H, 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[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1074-1081.
- [70] 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[J]. *Oncology*, 2013, 85(6): 328-335.
- [71] ANDRÉ T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [72] XU R H, MURO K, MORITA S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 660-671.
- [73] BAI Y, WU H W, MA X, et al. Relationship between *UGT1A1* \*6/\*28 gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of irinotecan-based chemotherapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3071-3081.
- [74] RANSOM D, WILSON K, FOURNIER M, et al. Final results of Australasian gastrointestinal trials group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 117-121.
- [75] XU J M, KIM T W, SHEN L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 350-358.
- [76] PRAGER G W, TAIEB J, FAKIH M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(18): 1657-1667.
- [77] LI J, QIN S K, XU R H, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619-629.
- [78] LI J, QIN S K, XU R H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [79] CUNNINGHAM D, HUMBLET Y, SIENA S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(4): 337-345.
- [80] DATTA J, NARAYAN R R, KEMENY N E, et al. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: a review[J]. *JAMA SURG*, 2019, 154(8): 768-776.
- [81] BUISMAN F E, FILIPE W F, GALJART B, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy for patients with resected colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(3): 299-308.
- [82] WEI N, ZHANG B, WANG Y, et al. Transarterial chemoembolization with raltitrexed-based or floxuridine-based chemotherapy for unresectable colorectal cancer liver metastasis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(4): 443-450.
- [83] ISHIKAWA T, IMAI M, SATO R, et al. Prognostic value of TACE with irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) in patients with liver metastases from unresectable colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(8): 3647-3651.
- [84] MARTIN R C 2nd, SCOGGINS C R, 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[J]. *Cancer*, 2015, 121(20): 3649-3658.
- [85] MCAULIFFE J C, QADAN M, D' ANGELICA M I. Hepatic resection, hepatic arterial infusion pump therapy, and genetic biomarkers in the management of hepatic metastases from colorectal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(6): 699-708.
- [86] LEVY J, ZUCKERMAN J, GARFINKLE R, et al. Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(10): 905-915.
- [87] PARK E J, BAIK S H, HUR H, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal and colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis: clinical outcomes at 2 tertiary referral centers in Korea[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6632.
- [88] ESQUIVEL J, LOWY A M, MARKMAN M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multiinstitution evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13): 4195-4201.
- [89] GÓMEZ PORTILLA A, CENDOYA I, LÓPEZ DE TEJADA I, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005, 97(10): 716-737.
- [90] TURAGA K, LEVINE E, BARONE R, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1501-1505.
- [91] MO S B, CAI G X. Multidisciplinary treatment for colorectal peritoneal metastases: review of the literature [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 1516259.
- [92] SAUER R, BECKER H, HOHENBERGER W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740.

- [93] SAUER R, LIERSCH T, MERKEL S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer; results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16): 1926-1933.
- [94] ZHU J, LIU A W, SUN X C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by *UGT1A1* status in patients with locally advanced rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4231-4239.
- [95] MCCARTHY K, PEARSON K, FULTON R, et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: CD008368.
- [96] 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.
- [97] BOSSET J F, 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.
- [98] BONNETAIN F, BOSSET J F, GERARD J P, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials; surrogacy in question? [J]. Eur J Cancer (1965), 2012, 48(12): 1781-1790.
- [99] DE CALUWÉ L, VAN NIEUWENHOVE Y, CEELEN W P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(2): CD006041.
- [100] RAHBARI N N, ELBERS H, ASKOXYLAKIS V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer; meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(13): 4169-4182.
- [101] FERNÁNDEZ-MARTOS C, PERICAY C, APARICIO J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer; Grupo cancer de recto 3 study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 859-865.
- [102] GARCIA-AGUILAR J, CHOW O S, SMITH D D, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer; a multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 957-966.
- [103] CERCEK A, GOODMAN K A, HAJJ C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4): 513-519.
- [104] ZHU J, LIU F Q, GU W L, et al. Concomitant boost IMRT-based neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma; results of a phase II study[J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 70.
- [105] FOKAS E, ALLGÄUER M, POLAT B, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3212-3222.
- [106] BAHADOER R R, DIJKSTRA E A, VAN ETTEN B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 29-42.
- [107] DIJKSTRA E A, HOSPERS G A P, KRANENBARG E M K, et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer - the RAPIDO trial[J]. Radiother Oncol, 2022, 171: 69-76.
- [108] BAHADOER R, DIJKSTRA E. Patterns of locoregional failure and distant metastases in patients treated for locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(2): E34.
- [109] 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[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 702-715.
- [110] GARCIA-AGUILAR J, PATIL S, GOLLUB M J, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(23): 2546-2556.
- [111] DENG Y H, 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.
- [112] DENG Y H, CHI P, LAN P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3223-3233.
- [113] SCHRAG D, WEISER M R, GOODMAN K A, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6): 513-518.
- [114] HASEGAWA S, GOTO S, MATSUMOTO T, et al. A multicenter phase 2 study on the feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(12): 3587-3595.
- [115] JALIL O, CLAYDON L, ARULAMPALAM T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer [J]. J Gastrointest Cancer, 2015, 46(3): 219-236.
- [116] BASCH E, DUECK A C, MITCHELL S A, et al. Patient-reported outcomes during and after treatment for locally advanced rectal cancer in the PROSPECT trial (alliance N1048) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(21): 3724-3734.
- [117] FISHER B, WOLMARK N, ROCKETTE H, et al. Postoperative

- adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer; results from NSABP protocol R-01[J]. J Natl Cancer Inst, 1988, 80(1): 21-29.
- [118] BOSSET J F, CALAIS G, MINEUR L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer; long-term results of the EORTC 22921 randomised study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 184-190.
- [119] BOSSET J F, COLLETTE L, CALAIS G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(11): 1114-1123.
- [120] COLLETTE L, BOSSET J F, DEN DULK M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(28): 4379-4386.
- [121] BREUGOM A J, VAN GIJN W, MULLER E W, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch colorectal cancer group (DCCG) randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2015, 26(4): 696-701.
- [122] BENSON A B, CATALAN P, MEROPOL N J, et al. ECOG E3201: intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5-fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/FU[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18\_suppl): 3526.
- [123] HONG Y S, NAM B H, KIM K P, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1245-1253.
- [124] BREUGOM A J, SWETS M, BOSSET J F, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 200-207.
- [125] KOTANI D, OKI E, NAKAMURA Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer[J]. Nat Med, 2023, 29(1): 127-134.
- [126] CHEN G, PENG J J, XIAO Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 80.
- [127] TIE J, COHEN J D, WANG Y X, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1710-1717.
- [128] 刘金良. ctDNA 有助预测结直肠癌术后复发风险[J]. 中华医学信息导报, 2023, 38(4): 12.
- [129] TIE J, COHEN J D, LAHOUEL K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(24): 2261-2272.
- [130] 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[J]. Oncol Rep, 2012, 27(6): 1849-1856.
- [131] WANG Z M, CHEN Y Y, CHEN F F, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: a meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(9): 1197-1203.
- [132] NAGAYAMA S, HASEGAWA S, HIDA K, et al. Multi-institutional phase II study on the feasibility of liver resection following preoperative mFOLFOX6 therapy for resectable liver metastases from colorectal cancers[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(2): 316-323.
- [133] ALBERTS S R, HORVATH W L, STERNFELD W C, 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]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9243-9249.
- [134] 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[J]. Ann Oncol, 2004, 15(6): 933-939.
- [135] ESIN E, YALCIN S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: a systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 42: 82-90.
- [136] O'CONNELL M J, COLANGELO L H, BEART R W, 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.
- [137] HOFHEINZ R D, 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.
- [138] ALLEGRA C J, YOTHERS G, O'CONNELL M J, 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): djv248.
- [139] IKOMA N, YOU Y N, BEDNARSKI B K, et al. Impact of recurrence and salvage surgery on survival after multidisciplinary treatment of rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(23): 2631-2638.
- [140] LOWY A M, RICH T A, SKIBBER J M, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 1996, 223(2): 177-185.
- [141] HOFFMAN J P, RILEY L, CARP N Z, et al. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management[J]. Semin Oncol, 1993, 20(5): 506-519.
- [142] GUREN M G, UNDETH C, REKSTAD B L, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review[J]. Radiother Oncol, 2014, 113(2): 151-157.
- [143] DAS P, DELCLOS M E, SKIBBER J M, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(1): 60-65.

(收稿日期:2023-08-02 修回日期:2023-08-08)