

**中国临床肿瘤学会
(CSCO)**

**结直肠癌诊疗指南
2017 版**



中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌诊疗指南

工作组成员

组长：李进、张苏展、蔡三军

秘书：陈功、王晰程

专家组成员（按姓氏拼音排序）（*为执笔人）

陈 功*	中山大学附属肿瘤医院结直肠外科
蔡三军	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科
蔡木炎	中山大学附属肿瘤医院病理科
高远红	中山大学附属肿瘤医院放疗科
来茂德	浙江大学医学院病理学和病理生理学系
李桂超*	复旦大学附属肿瘤医院放疗科
李 进	同济大学附属东方医院肿瘤内科
李心翔*	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科
梁后杰	第三军医大学第一附属医院肿瘤科
南克俊	西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科
任 黎*	复旦大学附属中山医院普外科
盛伟琪*	复旦大学附属肿瘤医院病理科
王晰程*	北京大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科
王 屹*	北京大学人民医院放射科
徐瑞华	中山大学附属肿瘤医院内科
袁 瑛*	浙江大学医学院第二附属医院肿瘤内科
张苏展	浙江大学医学院第二附属医院肿瘤外科
章 真	复旦大学附属肿瘤医院放疗科
周爱萍*	中国医学科学院附属肿瘤医院肿瘤内科

（感谢北京大学肿瘤医院张小田对本指南所做的贡献）

目录

1 结直肠癌诊疗总则

1.1 MDT 诊疗模式

2 结直肠癌的诊断原则

2.1 无症状健康人群的筛查

2.2 诊断基本原则

2.3 病理学检查原则

2.4 分期 (AJCC/UICC TNM)

3 结肠癌的治疗原则

3.1 非转移性结肠癌的治疗

3.1.1 可切除结肠癌的治疗

3.1.1.1 内镜治疗

3.1.1.2 手术治疗

3.1.1.3 术后辅助化疗

3.1.2 不可切除结肠癌的治疗

3.2 转移性结肠癌治疗原则

3.2.1 同时性转移性结肠癌的治疗

3.2.1.1 初始可切除转移性结肠癌的治疗

3.2.1.2 初始不可切除转移性结肠癌的治疗

3.2.2 术后转移性结肠癌的治疗

3.2.2.1 可切除患者的治疗

3.2.2.2 不可切除患者的治疗

3.2.3 附录：转移性肠癌的常用全身治疗方案

3.3 结肠癌的随访

4 直肠癌的治疗原则

4.1 非转移性直肠癌的治疗原则

4.1.1 直肠腺瘤的治疗

4.1.2 c T1-2 N0 直肠癌的治疗

4.1.3 c T3 / c T4 N + 直肠癌的治疗

4.2 转移性直肠癌的治疗原则

4.2.1 同时性转移性直肠癌的治疗

4.2.2 术后复发转移性直肠癌的治疗

4.2.2.1 直肠癌术后局部复发治疗

4.2.2.2 术后转移性直肠癌治疗

4.3 直肠癌的随访

5 遗传性结直肠癌的筛检和基因诊断原则

1 结直肠癌诊疗总则

1.1 结直肠癌的 MDT 诊治模式

内容	基本策略	可选策略
MDT 学科构成	外科：结直肠外科（胃肠外科、普外科）、肝胆外科 肿瘤内科 放射治疗科 影像科	胸外科 介入治疗科 病理科 内镜科 超声科
MDT 成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师
MDT 讨论内容	仅有肝转移患者 转移瘤潜在可切除的晚期患者 中低位直肠癌	需要特殊辅助化疗决策的患者 直肠癌局部复发患者 主管医生认为需要 MDT 的患者
MDT 日常活动	固定学科/固定专家，固定时间（建议每 1-2 周一次） 固定场所 固定设备（投影仪、信息系统）	根据具体情况设置

说明：

- 结直肠癌的诊治应重视多学科团队（multidisciplinary team，MDT）的作用，推荐有条件的单位将尽可能多的结直肠癌患者，尤其是转移性的结直肠癌患者的诊疗纳入 MDT 的管理。
- MDT 的实施过程中由多个学科的专家共同分析患者的临床表现、影像、病理和分子生物学资料，对患者的一般状况、疾病的诊断、分期 / 侵犯范围、发展趋向和预后作出全面的评估，并根据当前的国内外治疗规范 / 指南或循证医学依据，结合现有的治疗手段，为患者制定最适合的整体治疗策略。
- MDT 原则应该贯穿每一位患者的治疗全程。
- MDT 团队应根据治疗过程中患者机体状况的变化、肿瘤的反应而适时调整治疗方案，以期最大程度地延长患者的生存、提高治愈率和改善生活质量。

2 结直肠癌的诊断原则

2.1 健康人群的结直肠癌筛查

临床评估	基本推荐	可选策略
一般人群结直肠癌筛查	<ol style="list-style-type: none">1. 年龄 50-74 岁^[1-3]个体首次筛查进行高危因素问卷调查^[4-8]和免疫法大便隐血检测, 阳性者行结肠镜检查。2. 后续筛查每年至少检查 1 次免疫法大便隐血^[4,9-13], 阳性者行结肠镜检查。	50-74 岁个体, 直接结肠镜检查 ^[4,14] , 结肠镜检查未发现肠道肿瘤者, 每隔 5-10 年行结肠镜检查 1 次; 发现肠道肿瘤者, 根据肿瘤大小和病理类型在 1-3 年后行结肠镜复查; 后续如未发现肿瘤复发, 可延长间隔至 3-5 年。
高危人群结直肠癌筛查	<ol style="list-style-type: none">1. 有结直肠腺瘤病史、结直肠癌家族史和炎性肠病者为高危人群。2. 应每年参加结直肠癌筛查。3. 定期进行结肠镜检查, 其间隔不应大于 5 年。	<ol style="list-style-type: none">1. 进展期结直肠腺瘤(直径$\geq 1\text{cm}$, 或伴绒毛状结构, 或伴高级别瘤变)患者应在诊断后 1-3 年内复查结肠镜, 如未发现腺瘤复发, 后续间隔可延长至 3-5 年。2. 非进展期腺瘤患者应在诊断后 2-3 年内复查结肠镜, 如未发现腺瘤复发, 后续间隔可延长至 4-5 年^[15-16]。3. 有结直肠癌家族史者进行遗传基因筛检, 家系中遗传突变携带者定期结肠镜检查, 非突变携带者以一般人群筛查(具体可参见本共识第五章)。4. 炎性肠病患者定期专科就诊, 根据病变范围、程度和年限与医生商定结肠镜检查间隔。

参考文献

1. 李其龙, 马新源, 俞玲玲, 等. 农村高发地区大肠癌优化序贯筛查病变年龄别检出分析. 中华肿

瘤杂志.2013;35(2):154-157.

- 2.Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015.CA Cancer J Clin.2016;66(2):115-32.
- 3.Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.JAMA.2016;315(23):2564-75.
- 4.中华医学会消化病学分会.中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见.胃肠病学和肝病学杂志.2011;20(11):979-995.
- 5.Cai SR, Zhang SZ, Zhu HH, Zheng S. Barriers to colorectal cancer screening: a case-control study. World J Gastroenterol. 2009;15(20):2531-6.
- 6.Meng W, Cai SR, Zhou L, et al. Performance value of high risk factors in colorectal cancer screening in China. World J Gastroenterol.2009;15(48):6111-6.
- 7.Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. Gut. 2015;64(1):121-32.
- 8.Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(3):171.
- 9.Huang Y, Li Q, Ge W, et al. Optimizing sampling device for the fecal immunochemical test increases colonoscopy yields in colorectal cancer screening.Eur J Cancer Prev. 2016;25(2):115-22.
- 10.Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. Br J Cancer.2009; 100(7):1103-10.
- 11.Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol. 2010;105(9):2017-25.
- 12.Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72.
- 13.Halloran SP, Launoy G, Zappa M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing. Endoscopy.2012 Sep;44 Suppl 3:SE65-87.
- 14.中华医学会消化内镜学分会,中华医学会麻醉学分会.中国无痛苦消化内镜应用指南.中国实用内科杂志.2014;34(1):32-36.
- 15.Facciorusso A, Di MM, Serviddio G, et al. Factors Associated With Recurrence of Advanced Colorectal Adenoma After Endoscopic Resection. Clin Gastroenterol Hepatol.2016;14(8):1148- 1154.e4.
- 16.Cubiella J, Carballo F, Portillo I, et al. Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines. Endoscopy.2016; 48(11):995-1002.

2.2 诊断基本原则

2.2.1 结肠癌的诊断

目的	基本策略	可选策略
定性诊断	全结肠镜检查+活检 ^a	钡剂灌肠 ^b CT 仿真肠镜 腹部/盆腔增强 CT 手术探查
分期诊断 (肠镜确诊者)	胸部/腹部/盆腔增强 CT ^c 血清癌胚抗原 (CEA) CA ₁₉₋₉	胸部 X 线照片 腹部/盆腔 US 腹部/盆腔平扫及增强 MRI
分期诊断 ^c (超声或 CT 怀疑肝转移者)	肝脏平扫及增强 MRI	肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI ^d 肝脏超声造影
分期诊断 (上述影像学检查怀疑转移但无法定性)	PET/CT ^{e,f}	
重大治疗决策前检查 ^e	PET/CT ^f 肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI ^d 肝脏超声造影	

说明：影像学诊断的更多具体内容详见“影像学检查附录”

a 已知患者存在临床显性肠梗阻，原则上禁止行结肠镜检查，因为结肠镜检查前的肠道准备会加剧梗阻或造成穿孔。

b 如果结肠镜不能完全检查全部结肠，考虑加做钡剂灌肠了解残余肠段情况。肠梗阻患者不应该接受钡剂灌肠检查。

c 应该使用静脉注射和口服对比增强。如果腹腔/盆腔 CT 不能完成，或患者有 CT 静脉造影的禁忌症，可以考虑腹/盆腔增强 MRI 加上非增强胸部 CT。推荐 CT 平扫/增强扫描及多角度重建影像用于：判断结肠癌位置、肿瘤浸润深度、肿瘤与周围结构及器官的相对关系、区域淋巴结转移、以及周围血管肿瘤侵犯。

d 临床或 US/CT 检查怀疑肝转移时，尤其肝转移有潜在手术切除机会时，应该行肝脏 MRI

检查，能最有效确定肝转移瘤的数目、大小及分布^[1]；有条件者可行肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI，该方法有助于检出更多的肝内 1cm 以下的小病灶^[2]。

e 指拟行转移瘤手术切除、或治疗决策的重大更改时；PET/CT 用于发现可能存在的更多转移灶，从而避免了过度手术/治疗^[3-5]。

f 不推荐 PET/CT 作为结肠癌诊断的常规检查手段。

2.2.2 直肠癌的诊断

目的	基本策略	可选策略
定性诊断	全结肠镜检查+活检 ^a 肛门指诊 ^c	乙状结肠镜检查+活检 经肛门肿物活检 钡剂灌肠 ^b CT 仿真肠镜 盆腔平扫及增强 CT/MRI
分期诊断-原发瘤 (肠镜确诊者)	盆腔高分辨率 MRI ^d 经直肠超声 ^e	盆腔增强 CT
分期诊断-远处转移 (肠镜确诊者)	胸部/腹部/盆腔增强 CT 血清癌胚抗原 (CEA) CA19-9	胸部 X 线照片 腹盆超声
分期诊断 (超声或 CT 怀疑肝转移者)	肝脏平扫及增强 MRI ^f	肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI ^f 肝脏超声造影
分期诊断 (上述影像学检查怀疑转移但无法定性)	PET/CT ^{g,h}	
重大治疗决策前检查 ^g	PET/CT ^h 肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI ^f 肝脏超声造影	

说明：影像学诊断的更多具体内容详见“影像学检查附录”

a 已知患者存在临床显性肠梗阻，原则上禁止行结肠镜检查，因为结肠镜检查前的肠道准备会加剧梗阻或造成穿孔。

b 如果结肠镜不能完全检查全部结肠，考虑加做钡剂灌肠了解残余肠段情况。肠梗阻患者不应该接受钡剂灌肠检查。

c 强调对所有怀疑直肠癌的患者，均应行肛门指诊，尽管不能作为诊断的客观依据。

d 盆腔 MRI 应被列为所有直肠癌患者分期检查手段^[6]；对于直肠系膜筋膜 (MRF) 的判断，盆腔高分辨率 MRI 是最优的检查^[7-8]。

e 对 T 分期的判断，直肠内置超声及 MRI 皆优于 CT，T₂ 及以下分期直肠内置超声优于 MRI^[9]；

f 临床或超声/CT 检查怀疑肝转移时，尤其肝转移有潜在手术切除机会者，应该行肝脏 MRI 检查，能最有效确定肝转移瘤的数目、大小及分布^[1]；有条件者可行肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI，该方法有助于检出更多的肝内 1cm 以下的小病灶^[2]。

g 指拟行转移瘤手术切除、或治疗决策的重大更改时；PET/CT 用于发现可能存在的更多转移灶，从而避免了过度手术/治疗^[3-5]。

h 不推荐 PET/CT 作为直肠癌诊断的常规检查手段。

2.2.3 附录

附录 2.2.3-1：直肠-肛管癌影像学检查的重要参数

直肠癌位置 ^[10]	自外括约肌下缘连线向上折线测量肿瘤下缘与肛缘间距离
直肠癌肿瘤分期（T 分期） ^[10]	<p>T₁：肿瘤侵犯粘膜下层</p> <p>T₂：肿瘤侵犯固有肌层</p> <p>T₃：肿瘤侵透固有肌层并侵犯浆膜下层（浆膜覆盖段）或侵犯直肠系膜（无浆膜覆盖）或内外括约肌间隙</p> <p>根据肿瘤侵入直肠系膜部分与固有肌层的垂直距离分为：T_{3a}（<1mm），T_{3b}（1-5mm），T_{3c}（5-15mm），T_{3d}（>15mm）</p> <p>T_{4a}：肿瘤侵犯脏层腹膜（浆膜覆盖段）</p> <p>T_{4b}：肿瘤侵犯邻近脏器或结构</p>
直肠癌淋巴结分期（N 分期） ^[11]	推荐使用高分辨率 MRI 或直肠内镜超声；转移性淋巴结诊断依据：淋巴结短径大于 8mm，形态不规则、边界不清楚、信号/回声不均匀
直肠癌侵犯壁外血管形成癌栓（Extramural Vascular Invasion, EMVI） ^[12]	推荐使用盆腔高分辨率 MRI 判断直肠癌侵出固有肌层后侵犯周围血管并形成癌栓，即 EMVI。MRI 能从多角度追踪观察直肠周围血管，根据血管形态不规则、血管流空征象部分或全部为肿瘤信号所代替诊断 EMVI 阳性
直肠癌环周切缘 ^[7-8] （Circumferential Resection Margin, CRM）影像诊断	推荐使用盆腔高分辨率 MRI 判断肿瘤，转移性淋巴结，直肠壁外血管侵犯与直肠系膜筋膜（Mesorectal Fascia, MRF），相邻器官及结构的距离小于 1mm，即为影像诊断 CRM 阳性
下段直肠癌及肛管癌分期 ^[13]	<p>LR1：肿瘤限于肠壁内但未侵犯肠壁全层</p> <p>LR2：肿瘤侵犯肠壁全层但未见侵至内外括约肌间隙</p> <p>LR3：侵至内外括约肌间隙或与肛提肌间距离小于 1mm</p> <hr/> <p>LR4：肿瘤侵犯外括约肌，或与肛提肌间距离小于 1mm，或侵犯肛提肌，或侵犯周围结构或器官</p>

附录 2.2.3-2：根据 2016 年 ESMO 直肠癌指南，局部进展期直肠癌放化疗前及手术前风险度分层^[14]：

1. 超低度风险：T₁ sm₁₍₋₂₎，N₀
2. 低度风险：低位 T₁₋₂；中高位 T_{3a(b)}，N₀ (or N₁ 如果是高位)，MRF 阴性，EMVI 阴性
3. 中等度风险：低位 T₂ 期，中高位 T_{3c} 以上，N₁₋₂ 期，EMVI 阳性，T_{4a}，但 MRF 阴性
4. 重度风险：T₃ 且 CRM 阳性，T_{4a} 或 T_{4b}，侧方淋巴结转移。

附录 2.2.3-3：直肠癌新辅助放化疗效果的 MR 影像评价标准

此项工作需要临床研究证据进一步证实。轴位小 FOV 高分辨 T2WI 非抑脂序列为评价 TRG 的主要序列。信号定义：肿瘤为高于直肠肌层但低于粘膜下层的中等信号；粘液为高于粘膜下层的极高信号；纤维为与肌肉相似的低信号或更低信号。

根据病理 Mandard 诊断标准得出直肠癌 TRG 的 MRI 诊断标准¹⁶：

1. mrTRG1：无残余肿瘤。
2. mrTRG2：大量纤维，少量残余肿瘤。
3. mrTRG3：纤维/粘液与残余肿瘤各约占 50%。
4. mrTRG4：少量纤维/粘液，大部分为残余肿瘤。
5. mrTRG5：肿瘤未见明确变化。

参考文献：

1. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2010; 31(1):19-31.
2. Valérie Vilgrain, Maxime Esvan, Maxime Ronot, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol.* 2016;26(12): 4595-4615.
3. Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1863-1869.
4. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2006;141:1220-1226; discussion 1227.
5. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:1-6.
6. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2013;23:2522-2531.
7. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol.* 2014;32:34-43.
8. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2014;31:123-134.

9. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*.2004;232:773-783.
10. Nougaret S1, Reinhold C, Mikhael HW, et al. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? *Radiology*. 2013 Aug;268(2):330-44.
11. Al-Sukhni E, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*.2012; 19:2212-2223.
12. Chand, M. et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Annals of surgery*.2015;261:473-479.
13. Battersby NJ, et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Annals of surgery*.2016; 263:751-760.
14. Battersby NJ1, Moran B, Yu S, Tekkis P, Brown G. MR imaging for rectal cancer: the role in staging the primary and response to neoadjuvant therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;8(6):703-19.
15. Glimelius, B., Tiret, E., Cervantes, A., Arnold, D. & Group, E. G. W. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* : 24 Suppl 6, vi81-88, doi:10.1093/annonc/mdt240 (2013).
16. Patel, U. B. *et al*. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *Journal of clinical oncology* : **29**, 3753-3760, doi:10.1200/JCO.2011.34.9068 (2011).

2.3 病理学诊断原则

标本类型	基本内容		可选内容
	大体检查	镜下检查	
活检 ^a (含内镜活检或肿物穿刺活检)	组织大小和数目	明确病变性质和类型 - 肿瘤/非肿瘤 - 良性/恶性 - 组织学类型 - 组织学分级	免疫组织化学/分子病理检测 用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l 错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白表达 ^m
腺瘤局部切除标本 ^{a,b} (套圈切除/内镜下黏膜切除术/内镜黏膜下剥离术)	肿瘤大小 有蒂/无蒂	腺瘤类型 上皮内瘤变级别 (高级别/低级别) 伴有浸润性癌时 ^c ： - 组织学类型 - 组织学分级 - 浸润深度 - 侧切缘和基底切缘 - 脉管侵犯	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l MMR蛋白表达 ^m
根治术标本 ^{a,d}	标本类型 肿瘤部位 肠段长度 肿瘤大体类型 肿瘤大小 肿瘤距离两侧切缘距离 有无穿孔 TME标本系膜完整性 ^e 淋巴结检出数目、大小和分组 ^g	组织学类型 ^h 组织学分级 ⁱ 浸润深度 脉管侵犯 神经侵犯 两侧切缘 环周切缘 ^f 淋巴结转移数和总数 癌结节数目 TNM分期 肿瘤退缩分级 (TRG) ^k MMR蛋白表达 ^m	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l MSI ⁿ
转移性结肠癌手术/活检	同上	同上	RAS和BRAF基因突变 ^{o,p}

检标本			
-----	--	--	--

说明：

- a 所有标本应及时固定（离体 30 分钟内固定最佳），使用新鲜的 3.7% 中性缓冲甲醛固定液，固定液的量应为组织的 10 倍，固定时间 8–48 小时。
- b 标本应由内镜或手术医师充分展开标本，黏膜面向上，在标本边缘用大头针固定于软木板或泡沫板上钉板固定。应每隔 2-3mm 垂直于黏膜面切开全部取材。
- c “腺瘤伴浸润性癌”是指腺瘤含有穿透黏膜肌层浸润到黏膜下层的腺癌。“腺瘤伴高级别上皮内瘤变”包括了腺瘤伴重度异形增生、原位癌和黏膜内癌。“高级别腺癌”、“肿瘤距离切缘小于 1mm”和“脉管侵犯”为预后不良因素^[1]。
- d 根治术标本，通常沿肿瘤对侧剪开肠管后固定，建议钉板固定。
- e 全直肠系膜切除术（total mesorectal excision, TME）的直肠癌标本，系膜完整性评估标准请见附录：表 2.3-1^[2-3]。
- f “环周切缘”是指没有腹膜覆盖的肠壁“基底”切缘，建议手术医生在环周切缘处涂色或加以标识。“环周切缘阳性”是指肿瘤距离切缘小于或等于 1mm^[4]。
- g 淋巴结按淋巴引流方向进行取材并分组（肠旁、中间、中央），未经新辅助治疗的根治术标本，检出淋巴结总数原则上不少于 12 枚。若第一次未找到 12 枚淋巴结，建议复检。
- h 结直肠癌组织学分型参考 WHO 消化系统肿瘤分类 2010 版^[5]，请见附录表 2.3-2。
- i 组织学分级包括传统的 4 级分法和 WHO 分类的 2 级分法，详见附录表 2.3-3。
- j TNM 病理分期（pTNM）采用 AJCC/UICC 第 7 版^[6]，详细参见“2.4 结直肠癌的分期”。pTNM 前加前缀 m、r 和 y 分别代表多发性原发肿瘤、复发性肿瘤和治疗后肿瘤的 TNM 病理分期。
- k 肿瘤退缩分级（TRG）的病理学评估依据残留肿瘤成分以及纤维化程度进行分析。推荐使用 AJCC 第 7 版 TRG 评分系统，见附录表 2.3-4。
- l 根据鉴别目标选取，结直肠腺癌典型的免疫表型为 CK7-/CK20+/CDX2+。
- m 错配修复（MMR）蛋白的检测：免疫组织化学方法检测 4 个常见 MMR 蛋白（MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2）的表达，阳性表达定位于细胞核。
- n 微卫星不稳定（MSI）：建议采用美国国家癌症研究院（NCI）推荐的 5 个微卫星（MS）检测位点（BAT₂₅, BAT₂₆, D₅S₃₄₆, D₂S₁₂₃, D₁₇S₂₅₀），判断标准为三级：MSS 微卫星稳定，MSI-L 微卫星低度不稳定，MSI-H 微卫星高度不稳定。
- o RAS 基因突变检测：采用 DNA 直接测序法或 ARMS 法，检测位点包括 KRAS 和 NRAS 基因的第 2、3、4 号外显子。检测样本采用原发瘤或转移瘤标本均可。

p BRAF 基因突变检测：检测 BRAF V600E 突变，原发瘤或转移瘤标本均可。

附录：

表 2.3-1 直肠系膜完整性的判定标准

完整性评价	直肠系膜	缺失	锥形	环周切缘
完整	完整系膜组织，光滑	深度不大于 5 mm	无	光滑、规则
较完整	中等块系膜组织，不规则	深度大于 5 mm，但未到达固有肌层	不明显	不规则
不完整	小块系膜组织	深达固有肌层	是	不规则

表 2.3-2 结直肠癌 WHO 组织学分型

普通类型腺癌

特殊类型腺癌

筛状粉刺型腺癌

髓样癌

微乳头状癌

黏液腺癌

锯齿状腺癌

印戒细胞癌

少见类型癌

腺鳞癌

梭形细胞癌

鳞状细胞癌

未分化癌

其他特殊类型

表 2.3-3 组织学分级与组织学分型的关系

分级方法		组织学类型
2 级分法	4 级分法	
低级别	1 级	高分化腺癌
	2 级	中分化腺癌
高级别	3 级	低分化腺癌，黏液腺癌，印戒细胞癌
	4 级	未分化癌

表 2.3-4 TRG 评分

肿瘤退缩评级	注释
0 (完全退缩)	无镜下可见的肿瘤细胞*
1 (中等退缩)	镜下仅见单个或小灶肿瘤细胞*
2 (轻微退缩)	肿瘤残留但少于纤维化间质
3 (无退缩)	无或少量肿瘤细胞坏死；广泛的残留肿瘤

备注：1) TRG 评分仅限于原发肿瘤病灶；2) *肿瘤细胞是指存活的细胞，不包括退变、坏死细胞；3) 无细胞成分的黏液湖不能被评估为肿瘤残留。

参考文献：

- 1.Cooper HS. Pathology of endoscopically removed malignant colorectal polyp. Curr Diagn Pathol. 2007; 13(6):423-437.
- 2.Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, Version 3. 2015.
- 3.Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. J Clin Pathol.2007;60:849-855.
- 4.Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK,et al.Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol. 2002;26(3):350-357.
- 5.Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Edition.Geneva, Switzerland:WHO Press;2010:137.
- 6.AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

2.4 分期

本指南采用 UICC/AJCC TNM 分期系统 (2010 年第七版)^[1] , 详细内容如下 :

2.4.1 T、N、M 的定义

原发肿瘤 (T)

- T_x 原发肿瘤无法评价
- T₀ 无原发肿瘤证据
- T_{is}原位癌 : 局限于上皮内或侵犯黏膜固有层
- T₁ 肿瘤侵犯黏膜下层
- T₂ 肿瘤侵犯固有肌层
- T₃ 肿瘤穿透固有肌层到达结直肠旁组织
- T_{4a} 肿瘤穿透腹膜脏层
- T_{4b} 肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构

区域淋巴结 (N)

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

远处转移 (M)

- M_x 远处转移无法评价
- M₀ 无远处转移
- M₁ 有远处转移
 - M_{1a} 远处转移局限于单个器官或部位 (如肝,肺,卵巢,非区域淋巴结)
 - M_{1b} 远处转移分布于一个以上的器官/部位或腹膜转移

2.4.2 解剖分期/预后组别

期别	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIA	T ₃	N ₀	M ₀
IIB	T _{4a}	N ₀	M ₀
IIC	T _{4b}	N ₀	M ₀
IIIA	T ₁₋₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₁	N _{2a}	M ₀
IIIB	T _{3-4a}	N ₁	M ₀
	T ₂₋₃	N _{2a}	M ₀
	T ₁₋₂	N _{2b}	M ₀
IIIC	T _{4a}	N _{2a}	M ₀
	T _{3-4a}	N _{2b}	M ₀
	T _{4b}	N ₁₋₂	M ₀
IVA	任何 T	任何 N	M _{1a}
IVB	任何 T	任何 N	M _{1b}

2.4.3 说明

T_{is}：包括肿瘤细胞局限于腺体基底膜(上皮内)或黏膜固有层(黏膜内)，未穿过黏膜肌层到达黏膜下层。

T_{4b}：T_{4b}的直接侵犯包括穿透浆膜侵犯其他肠段，并得到镜下诊断的证实(如盲肠癌侵犯乙状结肠)，或者，位于腹膜后或腹膜下肠管的肿瘤，穿破肠壁固有基层后直接侵犯其他的脏器或结构，例如降结肠后壁的肿瘤侵犯左肾或侧腹壁，或者中下段直肠癌侵犯前列腺、精囊腺、宫颈或阴道。肿瘤肉眼上与其他器官或结构粘连则分期为 cT_{4b}。但是，若显微镜下该粘连处未见肿瘤存在则分期为 pT₃。

V 和 L 亚分期：用于表明是否存在血管和淋巴管浸润，而 PN 则用以表示神经浸润。

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

参考文献：

1. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

3 结肠癌的治疗原则

3.1 非转移性结肠癌的治疗

3.1.1 可切除结肠癌的治疗

3.1.1.1 内镜治疗

3.1.1.1.1 内镜治疗策略

结肠腺瘤或部分 T₁ 期结肠腺癌可采用内镜下治疗，详细内容如下：

分期	分层	基本策略	可选策略
腺瘤及 T ₁ N ₀ 期 结肠癌 a,b,c,d	直径为0.5至2厘米的带蒂息肉或无梗息肉	圈套切除术 ^a	EMR
	1. 5-20mm的平坦病变 2. > 10mm的广基病变怀疑为绒毛状腺瘤或广基锯齿状腺瘤/息肉 3. 可疑高级别上皮内瘤变≤20mm,预计可完整切除	EMR	ESD
	> 2cm黏膜或黏膜下腺瘤 ^[2]	PEMR ^e	ESD
	1) 部分T ₁ (SM <1 mm)期结肠癌, 2) ≥ 2厘米的横向扩散肿瘤, 3) 结肠息肉伴纤维化 ^[4-6] , ≥2.5cm的绒毛状腺瘤	ESD	手术治疗 ^f

注：EMR= endoscopic mucosal resection，内镜下粘膜切除术；ESD= endoscopic submucosal dissection，内镜下粘膜下切除术；PEMR= Piecemeal endoscopic mucosal resection，分步内镜下黏膜切除术

说明：

- 所有无蒂息肉或怀疑癌变的息肉，均建议在明确病理后再决定是否镜下切除。各种特殊内镜检查方法有助于判断息肉的良恶性。
- 在T₁ (SM) 癌内镜治疗后，不仅局部行结肠镜检查，同时需检测肿瘤标志物癌胚进行抗原 (CEA)、腹部超声、胸部和腹部CT^[1]。
- 确定治愈性内镜下切除T₁结直肠癌组织学标准：①粘膜下浸润小于1000um的病变，②缺乏淋巴血管侵犯的情况，③肿瘤分化好，④无肿瘤萌芽，⑤肿瘤距切缘≥1毫米^[2-3]。
- 当切缘无法判断阴性还是阳性时，建议在3-6个月之内复查内镜。如果切缘阴性可以在内镜治疗后1年内复查^[4-5]。

e 较大的病变可能需要分步内镜下黏膜切除术（PEMR），但PEMR局部复发率较高，需加强监测^[6]。

f 参见“3.1.1.2 手术治疗”部分

参考文献

- 1.Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection. Digestive Endoscopy.2015;27(4):417-434.
- 2.Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc.2015;81(3):583-595.
- 3.Asayama N, Oka S, Tanaka S, et al. Endoscopic Submucosal Dissection as Total Excisional Biopsy for Clinical T1 Colorectal Carcinoma.Digestion.2015;91(1):64-69.
- 4.De Ceglie A,Hassan C,Mangiavillano B,et al.Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review.Critical Reviews in Oncology/Hematology.2016; 104:138-155.
- 5.Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy.2015;47(9):829-854.
- 6.Ribeiro MS, Wallace MB. Endoscopic Treatment of Early Cancer of the Colon. Gastroenterol Hepatol (NY).2015;11(7):445-52.

3.1.1.1.2息肉内镜下切除术后的处理策略

病理分期 ^a	分层	基本策略	可选策略
高级别上皮内瘤变	无	观察	无
pT ₁ N ₀ M ₀ 带蒂息肉伴癌浸润	预后良好 ^b	观察	无
pT ₁ N ₀ M ₀ 广基息肉伴癌浸润		观察 ^d	结肠切除术+区域 淋巴结清扫 ^f
pT ₁ N ₀ M ₀ 带蒂或广基息肉伴癌浸润	预后不良 ^c	结肠切除术+区域 淋巴结清扫术 ^{e,f}	观察 ^d

说明：

a 详见“2.3 结直肠癌病理学诊断原则”

b 具备以下全部因素^[1]：标本完整切除，切缘阴性，且组织学特征良好（包括：1或2级分化，无血管、淋巴管浸润）

- c 具备以下因素之一^[1]：标本破碎，切缘未能评估或阳性（距切缘1mm内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞^[1-3]），具有预后不良的组织学特征（包括：3/4级分化，血管/淋巴管浸润）
- d 需告知患者：广基癌性息肉发生不良预后事件的比率会显著增加,包括疾病复发、死亡率和血源性播散,主要与内镜下切除后切缘阳性有较大关系^[4-7]
- e 预后不良者建议行结肠切除和区域淋巴清扫^[1,8-9]
- f 所有的局部切除术或结肠切除术均可选择传统开腹手术，或腹腔镜、机器人手术，取决于当地的技术和设备可获得性

参考文献

- 1.Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology*.1995;108:1657-1665.
- 2.Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1789-1796.
- 3.Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology*.1995;109:1801-1807.
- 4.Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin*.1997;47:93-112.
- 5.Yoshii S, Nojima M, Nosho K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepato*.2014;12:292-302 e293.
- 6.Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol*.1983;7:613-623.
- 7.Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum*.2005;48:1588-1596.
- 8.Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology*.1986;91:419-427.
- 9.Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy.*Gastroenterology*. 1985;89:328-336.

3.1.1.2 手术治疗

临床分期	分层	基本策略	可选策略
cT ₁₋₄ ,N ₀₋₂ M ₀ I-III 期	无需急诊处理的 症状	结肠切除术+区域淋巴 结清扫术 ^a	无
cT ₁₋₄ ,N ₀₋₂ M ₀ I-III 期, 伴需急 诊处理的症状	肠梗阻	手术 ^{b,c}	支架植入, II 期根治性 手术 ^d
	穿孔	手术 ^b	无
	出血	结肠切除术±区域淋巴 结清扫术	内镜下止血, 择期根治性手术

说明：

- a 根治性手术方式是结肠切除加区域淋巴结整块清扫^[1-2]。肿瘤血管起始部的根部淋巴结及清扫范围外的可疑转移淋巴结,也应切除或活检。只有完全切除的手术才能认为是根治性的^[3-4]。
- b 可选的手术方式包括：I 期切除吻合,或 I 期切除吻合+近端保护性造口, 或 I 期肿瘤切除近端造口远端闭合,或造瘘术后 II 期切除。
- c 肠梗阻者不建议腹腔镜手术。
- d 肠道支架通常适用于远端结肠的病灶,并且放置后能使近端结肠减压,从而择期结肠切除时能一期吻合的病例^[5]。
- e 视腹腔污染程度选择,手术方式同 b,充分冲洗引流。

参考文献：

- 1.Cohen AM..Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum.Semin Oncol. 1991;18:381-387.
- 2.West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon.J ClinOncol.2010;28:272-278.
- 3.Edge SBB DR, Compton CC,Fritz AG,et al. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer;2010.
- 4.Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. J ClinOncol.2005;23:8706-8712.
- 5.Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis.J GastrointestSurg.2014;18:584-591.

3.1.1.3 术后辅助化疗

病理分期	分层	基本策略	可选策略
I 期	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	观察	
II 期 a,b,e,f,g,h	T ₃ N ₀ M ₀ 伴低危因素	观察	
	T ₃ N ₀ M ₀ 伴普危因素	氟尿嘧啶单药化疗 ^c 或 观察	
	T ₃ 高危或 T ₄ N ₀ M ₀	联合方案化疗 ^d	氟尿嘧啶单药化疗 或 观察
III 期 ^{g,h}	T _{任何} N ₊ M ₀	联合方案化疗 ^d	单药氟尿嘧啶化疗 ^c

说明：

- a II 期患者：高危因素^[1]，包括：T₄(IIB、IIC 期)、组织学分化差(3/4 级,不包括 MSI-H 者)、脉管浸润、神经浸润、肠梗阻、肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结不足 12 枚。低危因素指 MSI-H (微卫星高度不稳定性) 或 dMMR (错配修复蛋白缺失)。普危因素指既没有高危因素也没有低危因素者。
- b 根据 MOSAIC 试验及使用奥沙利铂后可能的远期后遗症,FOLFOX 方案不适合用于无高危因素的 II 期患者辅助治疗^[2]。
- c 推荐的单药氟尿嘧啶方案包括：口服卡培他滨 (首选) ， 5-FU/LV 持续静脉输注双周方案。
- d 推荐的联合化疗方案包括：XELOX (又称 CapeOx) 和 mFOLFOX₆。
- e 所有 II 期患者均应考虑进行错配修复蛋白 (MMR) 检测，详细信息参见“2.3 病理学检查原则”。MMR 蛋白缺失或 MSI-H (高度微卫星不稳定) 的 II 期患者可能预后较好，且不会从单药 5-FU 的辅助化疗中获益^[3]。
- f 辅助化疗的具体方案需要考虑年龄、身体状况、合并基础疾病等综合考虑；尚无证据显示增加奥沙利铂至 5-FU/LV 可以使 70 岁或以上的患者受益^[2]。
- g 术后身体恢复后应尽快开始辅助化疗，一般在术后三周左右开始，不应迟于术后 2 月。辅助化疗总疗程一共为 6 个月。
- h 除临床试验外，不推荐在辅助化疗中使用如下药物：伊立替康、TAS-102 和所有的靶向药物 (包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、阿柏西普、瑞戈非尼等) 。

参考文献：

1. Colon Cancer, Version 2, 2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), www.nccn.org

2. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol.2012; published online ahead of print on August 20, 2012.
3. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol.2010;28:3219- 3226.

3.1.1.4 附录：常用的结肠癌术后辅助化疗方案

一：氟化嘧啶为基础的单药方案：

卡培他滨

卡培他滨1250 mg/m²/次，每日2次口服，第1-14天
每3周重复，共24周

简化的双周 5-FU 输注/LV 方案 (sLV5FU2)

LV 400 mg/m² 静脉滴注 2 小时，第 1 天
随后 5-FU 400 mg/m² 静脉推注，然后 1200 mg/m²/天×2 天持续静脉输注
(总量 2400 mg/m²，输注 46-48 小时)
每 2 周重复，共 24 周

二：联合化疗方案：

CapeOX

奥沙利铂130 mg/m²，静脉输注2小时，第1天
卡培他滨1000 mg/m²/次，每日2次，第1-14天
每3周重复，共24周

mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时，第1天
LV 400 mg/m²静脉输注2小时，第1天
5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46-48小时)
每2周重复，共24周

3.1.2 不可切除结肠癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
T _{4b} , M ₀	无症状原发灶潜在可切除	转化治疗 ^{a,b,c}	同步放化疗 ^d 姑息性化疗 内镜下支架置入 ^e 或姑息性 手术治疗
T _{4b} , M ₀	无症状原发灶不可切除	姑息性化疗 +/- 肠造瘘术	内镜下支架置入 ^e 肠吻合短路手术 同步放化疗 最佳支持治疗
T _{4b} , M ₀	有症状原发灶潜在可切除	局部外科/介入/内镜 下治疗 + 转化治疗 ^{a,b,c}	局部外科/介入/内镜下治疗 转化治疗 ^{a,b,c} 最佳支持治疗
T _{4b} , M ₀	有症状原发灶不可切除	局部外科/介入治疗 + 姑息性化疗	局部外科/介入/内镜下治疗 姑息性化疗 最佳支持治疗

说明：

- a 对于初始不可切除的结肠癌，依据患者具体情况使用氟尿嘧啶类药物单药化疗或者联合奥沙利铂或者伊立替康联合化疗，甚或三药联合化疗^[1]。
- b 多项临床试验显示，化疗联合贝伐珠单抗或者西妥昔单抗可以改善患者的预后^[2-5]，但两种靶向剂联合使用会显著增加毒副作用^[6-7]。
- c 对可能转化的病人要选择高反应率的化疗方案或化疗联合靶向治疗方案，病人应每 2 个月评估一次，如果联合贝伐珠单抗治疗则最后一次治疗与手术间隔至少 6 周，术后 6-8 周再重新开始贝伐珠单抗治疗。
- d 局部放疗对部分 T_{4b} 患者，如伴有局部侵犯的乙状结肠，可提高治疗的缓解率，增加转化性切除的概率^[8]。
- e 对于有梗阻的 T_{4b} 结肠癌患者可通过内镜下支架植入^[9-10]或旁路手术解除梗阻。

参考文献

- 1.Chibaudel B,C Tournigand,F Bonnetain,et al.Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer: an updated review. *Ther Adv Med Oncol.*2015;7(3):153-169.
- 2.Saltz LB,S Clarke,E Diaz-Rubio,et al.Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.*2008;26(12):2013-2019.
- 3.Loupakis F,C Cremolini,G Masi,et al.Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.*2014;371(17):1609-1618.
- 4.Tebbutt NC, K Wilson, VJ GebSKI, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study.*J Clin Oncol.*2010;28(19): 3191-3198.
- 5.Kabbinavar FF, J Schulz, M McCleod, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3697-3705.
- 6.Hecht J R,E Mitchell,T Chidiac,et al.A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*2009;27(5): 672-680.
- 7.Tol J,M Koopman,A Cats,et al.Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.*N Engl J Med.*2009;360(6):563-572.
- 8.Qiu B,PR Ding, L Cai,et al.Outcomes of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in patients with unresectable locally advanced sigmoid colon cancer.*Chin J Cancer.*2016;35(1): 65.
- 9.Lee J M,J S Byeon. Colorectal Stents: Current Status. *Clin Endosc.*2015;48(3):194-200.
- 10.Cetinkaya E, AB Dogrul,MB Tirnaksiz.Role of self expandable stents in management of colorectal cancers. *World J Gastrointest Oncol.*2016;8(1):113-120.

3.2 转移性结肠癌治疗原则

3.2.1 同时性转移性结肠癌

3.2.1.1 初始可切除转移性结肠治疗^a：

分期	分层	基本策略	可选策略
无症状可切除的同时性仅有肝和/或肺转移	<u>预后好 (CRS评分低)</u> ^b	同期或分期行结肠切除术及转移灶切除+术后辅助化疗	新辅助化疗+结肠切除术+同期或分期切除/射频治疗转移灶+术后辅助化疗； 结肠切除术+新辅助化疗+转移灶切除/射频治疗+术后辅助化疗； 同期或分期行结肠切除术及转移灶切除+术后观察；
	<u>预后差 (CRS评分高)</u> ^b	新辅助化疗 ^c +结肠切除术+同期或分期切除/射频治疗转移灶+术后辅助化疗	结肠切除术+新辅助化疗+转移灶切除/射频治疗+术后辅助化疗； 同期或分期行结肠切除术及转移灶切除 ^d +术后辅助化疗；
原发灶有症状（梗阻、出血、穿孔等）的同时性仅有肝和/或肺转移	<u>预后好 (CRS评分低)</u> ^b	结肠切除术+同期或分期行转移灶切除+术后辅助化疗	结肠切除术+新辅助化疗+转移灶切除/射频治疗+术后辅助化疗； 新辅助化疗+结肠切除术+同期或分期切除/射频治疗转移灶+术后辅助化疗； 同期或分期行结肠切除术及转移灶切除/射频治疗+术后观察
	<u>预后差 (CRS评分高)</u> ^b	结肠切除术+新辅助化疗+转移灶切除/射频治疗+术后辅助化疗	同期或分期行结肠切除术及转移灶切除+术后辅助化疗； 新辅助化疗+结肠切除术+同期或分期切除/射频治疗转移灶+术后辅助化疗

说明

- a 可切除的转移性结肠癌，外科手术切除是潜在根治的治疗方法。技术要求：足够的残留肝脏体积，切缘达到R₀切除^[1]。
- b 复发风险评分(CRS)的五个参数：原发肿瘤淋巴结状态，无病生存时间，肝转移肿瘤数目>1个，术前CEA水平>200 ng/ml 和转移肿瘤最大直径>5cm，每个项目为1分。如果CRS评分越高,围手术期化疗越有获益^[2-3]。如肝脏转移灶数目大于5个请参见初始不可切除结肠癌部分。
- c 新辅助化疗可减小术前肿瘤的体积及降低体内微小转移的发生，可提高手术根治性切除率^[4]。为了限制药物性肝损害发生,新辅助化疗的疗程一般限于2-3个月。新辅助化疗方案根据患者个体情况可选择奥沙利铂为基础的方案（FOLFOX/CapeOx）或伊立替康为基础的方案（FOLFIRI）
- d 对于同时性转移性结肠癌的手术治疗包括原发灶优先还是转移灶优先，取决于影响患者生存和生活质量的主要因素，如转移灶是主要影响因素可先行转移灶切除术，再行原发灶切除术^[4]。

参考文献

- 1.Hamady Z Z, Cameron I C, Wyatt J, et al. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol.*2006;32(5):557-563.
- 2.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. *Ann Surg.*1999;230(3):309-318,318-321.
- 3.Ayez N, van der Stok E P, Grunhagen D J, et al. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator. *Eur J Surg Oncol.*2015;41(7):859-867.
- 4.Cutsem E V, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the mangament of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.*2016;27(8):1386-422.

3.2.1.2 初始不可切除转移性结肠癌的治疗

分层	基本策略	可选策略
原发灶存在出血、穿孔症状	切除原发病灶，继而全身系统治疗	切除原发灶后，针对转移灶的局部治疗
原发灶存梗阻	局部解除梗阻（结肠支架置入/结肠造瘘/原发灶切除），继而全身系统治疗	局部解除梗阻，继而转移灶局部治疗 或 全身系统治疗后适当时机切除原发灶
原发灶无症状	全身系统治疗，治疗后评估可否进行局部治疗（原发灶及转移灶）	切除原发病灶，继而全身系统治疗 或 切除原发灶，继而转移灶的局部治疗

对于所有拟接受全身系统治疗的初始不可切除转移性结肠癌患者可根据转移灶是否有潜在根治性切除可能分为：潜在可切除组和姑息治疗组。该类患者尤其应在MDT团队指导下进行全程管理和治疗。

潜在可切除组治疗^{a,b,c}：

分层	基本策略	可选策略
体质好（RAS和BRAF均野生型）	FOLFOX/FOLFIRI+西妥昔单抗 ^d	FOLFOXIRI±贝伐珠单抗 或 FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI±贝伐珠单抗
体质弱（RAS和BRAF均野生型）	伊立替康±西妥昔单抗 ^{d,e}	氟尿嘧啶类单药或减量的两药方案（FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI）±贝伐珠单抗 或 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗

体质好 (RAS或 BRAF突变型)	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI+ 贝伐珠单抗	FOLFOXIRI±贝伐珠单抗 或 FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI 或 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
体质弱 (RAS或 BRAF突变型)	氟尿嘧啶类单药±贝伐珠单抗	减量的两药方案 (FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI)±贝伐 珠单抗 或 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗

姑息治疗组一线方案^c：

分层	基本策略	可选策略
体质好 (RAS和 BRAF均野生型)	FOLFOX/FOLFIRI±西妥昔单抗 ^d 或 FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI±贝伐 珠单抗	FOLFOXIRI±贝伐珠单抗
体质弱 (RAS和 BRAF均野生型)	氟尿嘧啶类单药±贝伐珠单抗 或 西妥昔单抗单药 ^{d,e}	减量的两药方案 (FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI)±贝 伐珠单抗 或 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
体质好 (RAS或 BRAF突变型)	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI±贝伐 珠单抗	FOLFOXIRI±贝伐珠单抗 或 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
体质弱 (RAS或 BRAF突变型)	氟尿嘧啶类单药±贝伐珠单抗	减量的两药方案 (FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI)±贝 伐珠单抗 或 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗

姑息治疗组二线方案：

分层	基本策略	可选策略
----	------	------

一线接受奥沙利铂治疗（RAS和BRAF均野生型）	FOLFIRI±靶向药物（西妥昔单抗 ^f 或贝伐珠单抗 ^f ）	伊立替康±西妥昔单抗 ^f 伊立替康+雷替曲塞（氟尿嘧啶类不耐受） 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
一线接受伊立替康（RAS和BRAF均野生型）	FOLFOX±靶向药物（西妥昔单抗 ^f 或贝伐珠单抗 ^f ） 或 CapeOx±贝伐珠单抗 ^f	伊立替康±西妥昔单抗 ^f 奥沙利铂+雷替曲塞（氟尿嘧啶类不耐受） 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
一线接受奥沙利铂治疗（RAS或BRAF突变型）	FOLFIRI±贝伐珠单抗 ^f	伊立替康±贝伐珠单抗 ^f 伊立替康+雷替曲塞（氟尿嘧啶类不耐受） 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
一线接受伊立替康（RAS或BRAF突变型）	FOLFOX/CapeOx±贝伐珠单抗 ^f	奥沙利铂+雷替曲塞（氟尿嘧啶类不耐受） 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗
一线未接受伊立替康或奥沙利铂治疗	FOLFOX/FOLFIRI±靶向药物（西妥昔单抗 ^{f,g} 或贝伐珠单抗 ^f ） 或 CapeOx±贝伐珠单抗 ^f	伊立替康±靶向药物（西妥昔单抗 ^{f,g} 或贝伐珠单抗 ^f ） 奥沙利铂/伊立替康+雷替曲塞（氟尿嘧啶类不耐受） 肝动脉灌注化疗或其他局部治疗

姑息治疗组三线方案：

分层	基本策略	可选策略
已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗（RAS和BRAF均野生型）	西妥昔单抗±伊立替康（二线未行西妥昔单抗治疗） 或 瑞戈非尼 ^h 或 雷替曲塞（既往未接受此治疗）	肝动脉灌注化疗或其他局部治疗 临床研究 最佳支持治疗
已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗	瑞戈非尼 ^h 或	肝动脉灌注化疗或其他局部治疗 最佳支持治疗

疗RAS或BRAF突变型)	雷替曲塞(既往未接受此治疗)或 临床研究	
尚未接受过奥沙利铂或伊立替康治疗	未接受的细胞毒药物为基础方案±靶向药物(西妥昔单抗 ^{f,g} 或贝伐珠单抗 ^f)或 瑞戈非尼 ^h	肝动脉灌注化疗或其他局部治疗 参加临床试验 最佳支持治疗

a 对于潜在可切除的患者：应选用5-FU/LV（或卡培他滨）联合奥沙利铂或伊立替康的方案^[1,2]加分子靶向治疗，或高选择性患者可谨慎使用强力的FOLFOXIRI±贝伐珠单抗方案^[3]。转化成功获得原发灶和转移灶R₀切除的患者，一般建议术后继续辅助化疗完成围手术期总共半年的治疗。如术前联合了靶向药物有效，术后是否继续应用靶向药物目前尚存在争议。

b 转化治疗应密切评估转移灶可切除性，建议每6-8周行一次影像学评估，如转移灶转变成可切除时，即予以手术治疗；

c 维持治疗：潜在可切除组如果接受转化治疗超过半年后转移灶仍无法R₀切除，姑息治疗组一线治疗4-6个月后疾病有效或稳定但仍然没有R₀手术机会者，可考虑进入维持治疗（如采用毒性较低的5-FU/LV或卡培他滨单药联合靶向治疗[贝伐珠单抗的数据比较完善]）或暂停全身系统治疗，以降低持续高强度联合化疗的毒性反应^[4-5]。

d 近期有较多回顾性研究数据表明原发瘤位于右侧（回盲部到脾曲）的转移性结直肠癌预后明显差于左侧者（自脾曲至直肠），EGFR单抗（西妥昔单抗）在右侧转移性结直肠癌的获益甚微；暂未观察到VEGF单抗（贝伐珠单抗）的疗效与部位存在关联。头对头的比较研究数据显示：右侧转移性结直肠癌中VEGF单抗的疗效优于EGFR单抗，而在左侧转移性结直肠癌中EGFR单抗疗效优于VEGF单抗^[6]。

e 不推荐使用卡培他滨联合西妥昔单抗治疗^[1]。不推荐卡培他滨联合伊立替康治疗。

f 若姑息一线化疗联合西妥昔单抗治疗，不推荐二线继续行西妥昔单抗治疗。若一线化疗联合贝伐珠单抗治疗，二线可考虑更换化疗方案联合继续贝伐珠单抗治疗^[7]。

g RAS及BRAF应均为野生型患者可考虑行西妥昔单抗治疗。

h 继获得美国FDA和欧盟EMA批准之后，瑞戈非尼于2017年3月24日被中国CFDA（国家食品药品监督管理总局）批准作为氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康，或抗VEGF、抗EGFR靶向药物等现有标准治疗失败后的三线用药，以中国为主的亚洲临床研究

(CONCUR)证明了瑞戈非尼的生存期延长较西方人群更有优势^[8]。

参考文献

- 1.Colon Cancer, Version 1, 2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), www.nccn.org
- 2.Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol. 2005 Dec 20;23(36):9243-9.
- 3.Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25:1670-1676.
- 4.Yaicin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + Capecitabine as Maintenance Therapy after Initial Bevacizumab + XELOX Treatment in Previously Untreated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ‘Stop and Go’ Study Results – A Turkish Oncology Group Trial. Oncology.2013;85:328-335.
- 5.Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. Cancer Treatment Reviews.2016;42:82-90.
- 6.Tejpar S, SStintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. JAMA Oncol 2016; doi.10001 /jamaoncol. 2016.3797.
- 7.Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. Ann Oncol.2015;26:724-730.
- 8.Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol.2015;16(6):619-29.

3.2.2 术后复发转移性结肠癌的治疗

3.2.2.1 可切除患者的治疗

该组患者不存在原发瘤的问题，治疗原则参见“3.2.1.1 初始可切除患者的治疗原则”中“原发灶无症状”部分。

3.2.2.2 不可切除患者的治疗

治疗原则参见“3.2.1.2 初始不可切除转移性结肠癌的治疗”中“原发灶无症状”部分。

3.2.3 附录：转移性结直肠癌的常用全身治疗方案

FOLFOX

mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时，第1天
LV 400 mg/m²静脉输注2小时，第1天
5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46-48小时)
每2周重复

mFOLFOX6+ 贝伐珠单抗

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

mFOLFOX6+ 西妥昔单抗

奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2小时，第1天
LV 400 mg/m²静脉输注2小时，第1天
5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46-48小时)
西妥昔单抗 400mg/m² IV，第一次注射大于2小时，然后250mg/m² IV，第1天，注射超过60分钟，每周重复一次
或者西妥昔单抗500mg/m² IV，第一天，注射超过2小时，每2周重复一次

CapeOX

奥沙利铂 130 mg/m² IV 大于2小时，第一天
卡培他滨 1000 mg/m²/次，每天两次，口服，第1-14天，随后休息7天
每3周重复

CapeOX+ 贝伐珠单抗

奥沙利铂 130 mg/m² IV 大于2小时，第一天
卡培他滨 1000mg/m²/天，每天两次，口服，第1-14天，随后休息7天
贝伐珠单抗7.5mg/kg IV,第一天

每3周重复

FOLFIRI

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天

LV 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天

5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46-48小时)

每2周重复

FOLFIRI + 贝伐珠单抗

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天

LV400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天

5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46-48小时)

贝伐珠单抗5mg/kg 静注，第一天

每2周重复

FOLFIRI + 西妥昔单抗

伊立替康180 mg/m²静脉输注大于30-90分钟，第1天

LV 400 mg/m²静脉输注2小时，配合伊立替康注射时间，第1天

5-FU 400 mg/m²静脉推注，第1天，然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注
(总量2400 mg/m²，输注46-48小时)

每2周重复

西妥昔单抗400mg/m² 第一次静注超过2小时，然后250mg/m²静注，第1天，注射超过60分钟，每周重复一次

或西妥昔单抗 500mg/m² 静注，第一天，注射超过 2 小时，每 2 周重复一次

卡培他滨

1250 mg/m²/次，口服，每天2次，第1-14天；每3周重复

卡培他滨 + 贝伐珠单抗

1250 mg/m² /次，口服，每日2次，1-14天；每3周重复

贝伐珠单抗 7.5 mg/kg, IV, 第一天, 每 3 周重复

简化的双周5-FU输注/LV方案 (sLV5FU2)

LV 400 mg/m²静脉滴注2小时, 第1天

随后5-FU 400 mg/m²静脉推注, 然后1200 mg/m²/天×2天持续静脉输注

(总量2400 mg/m², 输注46-48小时)

每 2 周重复

FOLFOXIRI ± 贝伐珠单抗

伊立替康165 mg/m², 静脉输注, 第一天; 奥沙利铂85 mg/m², 静脉输注, 第一天;

LV 400mg/m², 静脉输注, 第1天, 然后5-Fu 1600 mg/m²/天×2天, 持续静脉输注 (总量3200 mg/m², 输注48小时), 第1天开始;

± 贝伐珠单抗 5mg/kg IV, 第一天;

每2周重复

伊立替康

伊立替康125 mg/m²静脉输注30-90分钟, 第1、8天, 每3周重复

伊立替康300-350 mg/m²静脉输注30-90分钟, 第1天, 每3周重复

西妥昔单抗 ± 伊立替康

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m² 输注, 然后250 mg/m², 每周1次

或西妥昔单抗500 mg/m², 每2周1次

± 伊立替康 300-350 mg/m²静脉输注, 每3周重复

或伊立替康 180 mg/m²静脉输注, 每2周重复

或伊立替康 125 mg/m²静脉输注, 第1、8天, 每3周重复

西妥昔单抗

西妥昔单抗首次剂量400 mg/m² 输注, 然后250 mg/m², 每周1次

或西妥昔单抗500 mg/m², 每2周1次

瑞戈非尼

瑞戈非尼 160mg, 口服, 每日一次, 第1~21天, 每28天重复

雷替曲塞

3mg/m²，静脉输注（+50-250ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液），给药时间

15分钟

每3周重复

3.3 结肠癌的随访

目的 ^{a,b}	基本策略	可选策略
I-III 期疾病的术后随访	1. 随访频率： a) I 期：每 6 个月一次，共 5 年； II-III 期：每 3 个月一次，共 3 年；然后每 6 个月一次，至术后 5 年；5 年后每年一次随访	
	2. 随访内容（无特指时即为每次）： a) 体格检查，强调肛门指诊 b) 血 CEA 和曾经升高过的标志物 c) 肝脏超声检查（I-II 期） d) 每年一次胸腹盆 CT（III 期或 CEA、超声异常时） e) 结肠镜检查 ^c	腹盆腔增强 CT 肝脏超声造影 PET/CT ^d
IV 期转移瘤 R ₀ 切除/毁损后	1. 随访/监测频率：头三年每 3 月一次，然后 6 个月一次至 5 年。5 年后 1 年一次	
	2. 随访/监测内容 a) 体检 b) 血 CEA 和曾经升高过的标志物 c) 每 6-12 月一次胸腹盆增强 CT	腹部盆腔 B 超检查 结肠镜检查

说明：

- a 随访/监测的主要目的是发现那些还可以接受潜在根治为目的治疗的转移复发；没有高级别循证医学证据来支持什么样的随访/监测策略是最佳的。
- b 如果患者身体状况不允许接受一旦复发而需要的抗癌治疗，则不主张对患者进行常规肿瘤随访/监测
- c 肠镜检查的策略^[1]：推荐术后 1 年内进行结肠镜检查，如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查，术后 3-6 个月检查；每次肠镜检查若发现进展期腺瘤（绒毛状腺瘤，直径大于 1cm，或有高级别不典型增生），需在 1 年内复查，若未发现进展期腺瘤，则 3 年内复查，然后每 5 年一次；
- d PET/CT 仅推荐用于临床怀疑复发，但常规影像学阴性的时候，比如，持续 CEA 升高；不推荐将 PET 列为常规随访/监测手段。

参考文献

1. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on

Colorectal Cancer. *Gastroenterology*.2006;130:1865-71.

4 直肠癌的治疗原则

4.1 非转移性直肠癌的治疗原则

4.1.1 直肠腺瘤治疗原则^{a,c}：

分期	分层	基本策略	可选策略
直肠 高级 别瘤 变	病灶距肛缘≤8cm	经肛局部切除术 或内镜下切除	1. TEM ^b 2. 腹腔镜或开腹直肠肠段切除术
	病灶距肛缘8-15cm	内镜下切除	1. TEM 2. 腹腔镜或开腹直肠肠段切除术

说明：

- a “3.1.1.1.1结肠癌内镜治疗策略”里的所有原则均适用于直肠腺瘤的治疗。
- b TEM是一种借助特殊器械经肛门切除肿瘤的手术方法，可以对更近端的直肠病灶进行切除（20cm以内），其优点为直视下进行全层切除术和缝合术^[1-2]。
- c 直肠腺瘤局部切除术后的处理参见“3.1.1.1.2息肉镜下切除术后的处理策略”。

参考文献

1. Al-Najami I, Rancinger C P, Larsen M K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for advanced polyps and early cancers in the rectum-Long-term outcome: A STROBE compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*.2016;95(36):e4732.
2. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy*.2015;27(4):417-434.

4.1.2 c T₁₋₂N₀直肠癌的治疗原则

分期	分层	基本策略	可选策略
c T ₁ N ₀	保留肛门括约肌有困难 ^a	经肛门局部切除 ^c	直肠癌根治术 ^b
	保留肛门括约肌无困难	直肠癌根治术 ^b	1. 内镜下切除 ^c 2. 经肛门局部切除 (含TEM) ^c
c T ₂ N ₀	保留肛门括约肌有困难 ^a	术前同步放化疗, 然后: 临床完全缓解 (cCR) - 观察等待 ycT ₁ -经肛门局部切除 ycT ₂ -直肠癌根治术 ^b	直肠癌根治术 ^b
	保留肛门括约肌无困难	直肠癌根治术 ^b	

说明：

- a. 适用于患者对保留肛门括约肌有强烈愿望、不愿意接受APR (腹会阴联合切除术) 者；
- b. 直肠癌根治术
 - a) 中低位直肠癌应该行全直肠系膜切除术(TME)^[1], 高位直肠癌行广泛系膜切除术 (切除肿瘤下缘至少5cm的直肠系膜), 不建议常规扩大清扫范围至髂血管旁淋巴结, 除非临床怀疑有转移。
 - b) 腹腔镜/机器人辅助的直肠癌根治术: 目前并不是直肠癌手术的金标准, 仍有争议, 有待进一步评估, 建议在有经验的中心谨慎开展。
- c. 局部切除术后病理检查具有以下情况之一时, 需要挽救性直肠癌根治术: 肿瘤组织学分化差、脉管浸润、切缘阳性、肿瘤浸润超过黏膜下肌层外1/3 (sm₃级) 或T₂期肿瘤^[2-3]。如不接受挽救性手术, 应行放化疗。

参考文献

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. 1982;69:613-616.
2. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2002;45:200-206.
3. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1

colorectal carcinoma. Hepatogastroenterology.2004;51:998-1000.

4.1.3 cT₃ / CT₄ N₊ 直肠癌的治疗

此章节内容适用于距肛缘10cm以下的中低位直肠癌。10cm以上的高位直肠癌，治疗原则参见结肠癌。

分期	分层	基本策略	可选策略
cT ₃ N ₀	上段直肠或有腹膜覆盖的中段直肠	同步放化疗 ^a +经腹切除 b+辅助化疗 ^c	短程放疗 ^d +经腹切除 ^b + 辅助化疗 ^c 或 经腹切除 ^b +/-辅助治疗 ^{c,e,f}
	下段直肠或无腹膜覆盖的中段直肠	同步放化疗 ^a +经腹切除 b+辅助化疗 ^c	短程放疗 ^c +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c
cT ₄ ,任何N或任何cT,N ₁₋₂ 或局部不可切除	无	同步放化疗 ^a +经腹切除 b+辅助化疗 ^c	化疗 ^g +同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +/-化疗 ^h
存在无法手术切除的医学因素	cT ₃ ,T ₄ 或N ₊	同步放化疗 ^a +经腹切除 b+辅助化疗 ^b	化疗 ^g +同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +/-化疗 ^h
	cT ₁ ,T ₂ N ₀	同步放化疗 ^a +/-经腹切除 ^b +密切随访	短程放疗 ^d +/-经腹切除 ^b +/-化疗 ^{c,e}
cT _{3,4} N ₀ /任何T,N ₊ ,存在综合治疗禁忌或其他原因未行术前放疗者	经腹切除 pT ₁₋₂ N ₀	观察	N/A
	经腹切除 pT ₃₋₄ N ₀ 或任何 pT, N ₁₋₂	再评估 ⁱ : 辅助化疗 ^c 1-2疗程+辅助放化疗 ^a +辅助化疗 ^c 6-7疗程	再评估 ⁱ : 辅助放化疗 ^a (长程放疗)+辅助化疗 ^c

说明：

- a 术前同步放化疗+手术+辅助化疗的治疗策略仍是中低位局部晚期直肠癌（II、III期）的标准治疗策略^[1-8]，详见附录。不建议临床试验以外直肠癌放疗同时应用奥沙利铂^[9-12]、伊立替康、贝伐珠单抗、西妥昔单抗或帕尼单抗。照射范围肿瘤放射治疗学组（RTOG）盆腔轮廓图谱（可在线获取<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>）可供参考^[13]。

- b 长程放化疗后等待5-12周的间歇期再行手术治疗，以便患者能从术前放化疗毒性中恢复。
- c 术后辅助化疗可参考结肠癌“3.1.1.3辅助化疗”。
- d 建议行多学科讨论是否采用短程放疗^[14-17]，主要考虑其降期的必要性和可能的长期毒性反应。短程放疗具体方案为5*5Gy，每天一次，每次5Gy，共5天，连续照射，建议行3D-CRT或IMRT技术。放疗后1周内进行根治手术，不推荐同期应用化疗药物，包括靶向治疗药物。
- e 辅助治疗根据术后病理判断，如果为T₁N₀或T₂N₀，则无需辅助化疗。所有接受术前辅助治疗的患者，均应接受术后辅助治疗，总的辅助治疗的疗程推荐为6个月^[18]。
- f 考虑到放化疗带来的毒性，对于局部复发低风险的直肠癌患者可采用手术+辅助化疗的治疗方案。
- g 术前化疗+放化疗+手术的治疗策略来自少数II期或回顾性研究^[19-20]，可以作为一种治疗选择，目前首选治疗仍是术前同期放化疗+手术+辅助化疗的治疗策略。术前化疗方案同辅助化疗。
- h 如存在手术禁忌，推荐行有效的化疗方案进行化疗，但是不推荐使用FOLFOXIRI方案。而术后总的辅助治疗的疗程推荐为6个月^[18]。
- i 再次评估，如果可以接受综合治疗，则进行辅助治疗，总的辅助治疗的疗程包括化疗和放疗不超过6个月^[18]。术后辅助治疗建议8周内进行，而术后辅助放疗开始时间建议不超过12周。

参考文献

- 1.Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med.2004;351:1731-40.
- 2.Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al.Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol.2012;30:1926-33.
- 3.Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al: Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998; 42: 51-7.
- 4.Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al.Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol.2006; 24:4620-5.
- 5.Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al.Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. J Clin Oncol.2005;23:5620-7.
- 6.Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med.2006;355:1114-23.
- 7.De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP.Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev:CD006041

- 8.Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al.Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*2012; 13: 579-88.
- 9.O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.*2014;32:1927-34.
- 10.Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al.Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.*2011;29:2773-80.
- 11.Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al.Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol.*2012;30:4558-65.
- 12.Rodel C, Liersch T, Becker H, et al.Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*2012;13(7):679-87.
- 13.Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al.Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2012; 83(3):e353-62.
- 14.Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.*1997;336:980-7.
- 15.van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.*2011;12:575-82.
- 16.Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.*2006;93:1215-23.
- 17.Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al.Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.*2012;30:3827-33.
- 18.Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al.Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.*2004;350:2343-51.
- 19.Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al.Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:859-65.
- 20.Marechal R, Vos B, Polus M, et al.Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study.*Ann Oncol.*2005;23:1525-30.

4.1.4 附录

一 . 放射治疗的原则

放射野应包括肿瘤或者瘤床及2-5cm的安全边缘、骶前淋巴结、髂内淋巴结。T₄肿瘤侵犯前方结构时需照射髂外淋巴结。

应用三维精确放疗技术，如3D-CRT技术或IMRT技术。应采取改变体位或其他方法尽

量减少照射野内的小肠。

腹会阴联合切除术后患者照射野考虑包括会阴切口。

放疗剂量：盆腔剂量45-50.4Gy/25-28次,单次剂量1.8-2.0Gy。

对于可切除肿瘤，照射45Gy之后应考虑瘤床和两端2cm范围予追加剂量。术前放疗追加剂量为5.4Gy/3次，术后放疗为5.4-9Gy/3-5次。

小肠受量应限制在45Gy以内。

对于不可切除的肿瘤，如果技术上可行，放疗剂量可能需要高于54Gy。

放疗期间应同期使用5-Fu为基础的化疗。

肝或肺转移瘤数目局限为几个时，放疗可使用于高度选择的病例或者临床试验。放疗不应替代手术切除。放疗方法应该使用高度适型的方式。可以考3D适型放疗，IMRT（调强放疗）或者立体定位放疗刀（SBRT）（3类）。

副反应处理：

女性患者应该考虑并使用阴道扩张器来缓解阴道狭窄带来的症状。

男性患者应该被告知不孕不育的风险，并提供相关精子库的信息。

女性患者应该被告知不孕不育的风险，并在治疗前提供相关卵母细胞、卵细胞、卵巢组织库的信息。

二．常用化疗方案

(一)同期放化疗给药方案：

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

放疗+卡培他滨：放疗5周，期间卡培他滨825mg/m²，每天2次，每周5天。

(二)术后辅助化疗方案：见“3.1.1.3.1 附录：常用的结肠癌术后辅助化疗方案”。

4.2 转移性直肠癌的治疗原则

4.2.1 同时性转移性直肠癌的治疗原则^a

分层 ^b		基本策略	可选策略
原发灶	转移瘤		
可切除，≤中度复发风险	可切除	同3.2.1.1同时性初始可切除结肠癌的治疗	
	不可切除	同3.2.1.2同时性初始不可切除结肠癌的治疗	
可切除，重度复发风险	可切除	同步放化疗 ^c +全身治疗 ^d +手术 ^e	全身治疗±同步放化疗+手术
	不可切除	全身治疗	短程放疗+全身治疗

		MDT评估可切除性	
不可切除	可切除	全身治疗+同步放化疗 MDT评估可切除性	全身治疗±放疗
	不可切除	全身治疗±放疗	

说明：

- a 同时性转移性直肠癌，由于直肠原发瘤和远处转移瘤同时并存，因此，针对原发瘤的局部治疗和针对远处转移的全身治疗都是必须的，应该在 MDT 框架下讨论如何安排局部治疗和全身治疗的顺序问题，总体来说，对健康威胁最大的的优先处理。
- b 直肠原发瘤局部复发风险评估采用 ESMO 分类方法（见附录 2.2.3-2：ESMO 直肠癌危险度分层）：中等度风险为低位 T₂ 期，中高位 T_{3c} 以上，N₁₋₂ 期，EMVI 阳性，T_{4a}，但 MRF 阴性。高度风险：T₃ 且 CRM 阳性，T_{4a} 或 T_{4b}，侧方淋巴结转移。转移瘤是否可切除的判断标准参见结肠癌部分。
- c 关于放疗的详细内容，参见 4.1.3 局部进展期直肠癌的治疗原则。
- d 全身化疗的详细内容，参见结肠癌的相关部分。
- e 手术可以是直肠原发瘤和远处转移瘤的同期切除或分期切除。

4.2.2 术后复发转移性直肠癌的治疗

4.2.2.1 直肠癌术后局部复发的诊疗原则

目的	基本策略	可选策略
术后复发的诊断	临床症状 ^a 、体征 ^b 肛门指诊（女性含经阴道指诊） 血 CEA、CA19-9 电子结肠镜+活检 ^c 盆腔增强 MRI 胸腹增强 CT	盆腔增强 CT 直肠腔内超声 PET/CT 盆腔/会阴肿物穿刺活检 ^c 手术探查活检 ^c
术后复发的分类与评估	MDT 综合讨论 ^d Leeds 分类法 ^e 手术切除性的评估 ^f	
不伴远处转移的局部复发的治疗 （可切除 ^f ，未接受过放化疗）	同步放化疗，然后手术，±术后化疗； 直接手术（不耐受放化疗者）； 单纯放化疗（不耐受手术者）	手术，±术后放疗/化疗
不伴远处转移的局部复发的治疗 （可切除 ^f ，接受过放化疗）	直接手术±术后化疗； 单纯化疗（不耐受手术者）	姑息性化疗
不伴远处转移的局部复发的治疗 （不可切除 ^f ）	既往接受过放化疗者：姑息治疗； 既往未接受过放化疗者：放化疗； 所有患者应治疗后评估再次切除可能性	姑息治疗
直肠癌局部复发伴远处转移的治疗	参见“4.2.1 同时性转移性直肠癌的治疗原则”	

注：影像学诊断的更多具体内容参见“2.2 结直肠癌的诊断原则”

说明：

- a 局部复发病状：最常见的是盆腔或会阴部疼痛、感觉异常、不适等。其他症状包括血便、便频等类似于原发性直肠癌的症状，这类症状主要见于直肠癌前切除术（AR）后的吻合口复发患者。

- b 局部复发体征：会阴或盆腔肿块最常见。女性患者可以通过阴道检查触及到会阴、盆腔内的复发病灶；接受 AR 手术的患者，肛门指诊可探及盆腔内位置较低的复发病灶，或吻合口复发病灶。
- c 关于复发后的病理活检：一般可以通过临床、影像检查获得临床诊断而开始治疗。但如果患者确诊后有可能接受器官毁损性的根治性手术切除者（例如盆腔脏器廓清术），则必须要有病理学证实为肿瘤复发。
- d 直肠癌术后复发的 MDT 评估：除了常规结直肠癌 MDT 学科参与外，还需纳入泌尿外科、妇瘤科、整形外科等学科一起参与。
- e 术后复发的 Leeds 分类法：见附录一。
- f 直肠癌术后局部复发的再次手术切除性评估：手术禁忌症见附录二 [2-7]。Leeds 分型里中央型的切除率最高，侧壁型最低。
- g 直肠癌术后局部复发的总体诊疗流程^[8]：见附录三

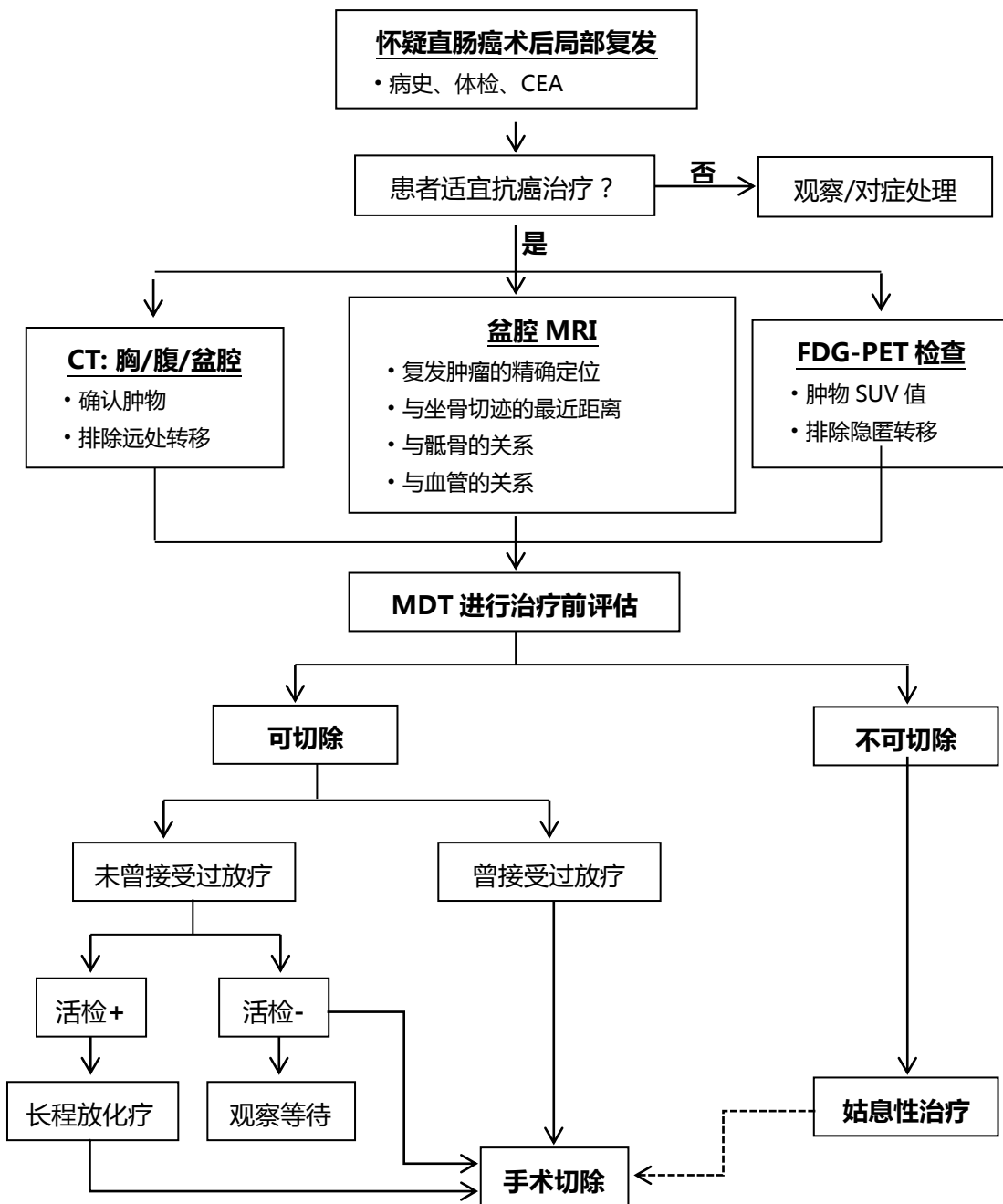
4.2.2.2 附录

一．直肠癌术后局部复发的 Leeds 分类法^[1]

解剖分型	定义
中央型	病变局限于盆腔内器官或结缔组织，未累及骨性盆腔
侧壁型	病变累及盆腔侧壁结构，包括坐骨大孔、穿过此处支配梨状肌和臀部的坐骨神经
骶侧型	病变位于骶前间隙，与骶骨粘连或侵犯骶骨
混合型	骶侧型和侧壁型混合复发

二．直肠癌局部复发的手术禁忌证

相对禁忌证	绝对禁忌证
伴有远处转移	髂外血管被肿瘤包绕
初始治疗时肿瘤为IV期	肿瘤超过坐骨切迹（即经坐骨孔向外侵犯）
广泛的盆腔侧壁受累	存在因淋巴管、静脉受压而导致的下肢水肿
预计仅能行 R ₁ 或 R ₂ 切除	双侧输尿管梗阻积液
S ₂ -S ₃ 交界以上的骶骨受侵	一般状况差



图：直肠癌术后复发的诊疗流程

三．直肠癌术后复发的诊疗流程

参考文献

- 1.Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2005;48:929–937.
- 2.Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. Ann Surg. 2003;237:502–508.
- 3.Moore HG, Shoup M, Riedel E, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. Dis Colon Rectum. 2004;47:1599–1606.
- 4.Heriot Ag, Byrne CM, Dobbs B, et al. Extended radical resection: the choice for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2008;51:284–291.
- 5.Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al. Pelvic exenteration and sacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2002;45:1078–1084.
- 6.Bouchard P, Efron J. Management of Recurrent Rectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2010;17:1343–1356.
- 7.Mirnezami AH, Sagar PM, Kavanagh D, et al. Clinical Algorithms for the Surgical Management of Locally Recurrent Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2010;53:1248–1257.
- 8.陈功.直肠癌局部复发的多学科综合诊治进展.中国普外基础与临床杂志. 2013;20(11):1208-1216.

4.2.2.2 术后转移性直肠癌治疗原则

参见 3.2.2 转移性结肠癌的治疗

4.3 直肠癌的随访

目的 ^{a,b}	基本策略	可选策略
I-III 期疾病的术后随访	1. 随访频率： a) I 期：每 6 个月一次，共 5 年； b) II-III 期：每 3 个月一次，共 3 年；然后每 6 个月一次，至术后 5 年；5 年后每年 1 次随访	
	2. 随访内容（无特指时即为每次）： a) 体格检查，强调肛门指诊 b) 血 CEA 和曾经升高过的标志物 c) 肝脏超声检查（I-II 期） d) 每年一次盆腔增强 MRI e) 每年一次胸腹盆增强 CT（III 期或 CEA、B 超异常时） f) 结肠镜检查 ^{c, d}	腹增强 CT 肝脏超声造影 PET/CT ^e
IV 期转移瘤 R ₀ 切除/毁损后	3. 随访/监测频率：头 3 年每三月一次，然后 6 个月一次至 5 年。5 年后 1 年一次	
	4. 随访/监测内容 a) 体检 b) 血 CEA 和曾经升高过的标志物 c) 每 6-12 月一次胸腹增强 CT、盆腔 MRI	胸部 X 线照片 腹部盆腔 B 超检查 结肠镜检查 ^{c, d}

▪ 说明：

- a 随访/监测的主要目的是发现那些还可以接受潜在根治为目的治疗的转移复发；没有高级别循证医学证据来支持什么样的随访/监测策略是最佳的。
- b 如果患者身体状况不允许接受一旦复发而需要的抗癌治疗，则不主张对患者进行常规肿瘤随访/监测。
- c 直肠癌术后的结肠镜随访主要目的是发现新生腺瘤或多原发癌，高位直肠癌的吻合口局部复发是很少发生的，而低位直肠癌的吻合口局部复发可以通过肛门指诊来监测。
- d 肠镜检查的策略^[1]：推荐术后 1 年内进行结肠镜检查，如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查，术后 3-6 个月检查；每次肠镜检查若发现进展期腺瘤（绒毛状腺瘤，直径大于 1cm，或有高级别不典型增生），需在 1 年内复查，若未发现进展期腺瘤，则

3年内复查，然后每5年一次。

- e PET/CT 仅推荐用于临床怀疑复发，但常规影像学阴性的时候，比如，持续 CEA 升高；不推荐将 PET 列为常规随访/监测手段。

参考文献

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

5 遗传性结直肠癌筛检和基因诊断原则

临床评估	基本策略	可选策略
<p>遗传性结直肠癌^[1]筛检诊断的一般原则</p>	<p>所有结直肠癌患者应询问其肿瘤家族史并明确肠道息肉情况，符合以下条件者进入具体病种的筛查：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.全结直肠范围内息肉数≥10枚者，或家族中有确诊家族性腺瘤性息肉病(FAP)患者的个体，需进入FAP筛查^[2]。 2.伴口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑者，或家族中有确诊黑斑息肉综合症(PJ)患者的个体，需进入PJ综合症筛查。 3.排除FAP和PJ综合症的结直肠癌患者，全部进入Lynch综合症筛查。 	
<p>家族性腺瘤性息肉病(FAP)^[3-4]筛检</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 内镜发现肠道息肉10-20枚者，警惕其胚系基因突变引起息肉病可能。仔细询问家族史。体格检查明确患者是否有眼底视网膜色素上皮细胞肥大(CHRPE)^[5]、颅骨骨瘤^[7]、腹腔硬纤维瘤可能^[6]，如有CHRPE、腹腔光滑肿物或颅骨骨瘤则提示遗传性息肉病可能性大。无论是否有家族史，均应建议其定期结肠镜检查，并到三甲或省级肿瘤专科医院进一步就诊。 2. 内镜发现肠道息肉≥20枚者，除询问家族史和颅骨、腹腔、眼底检查外，可建议其直系亲属进行结肠镜检查，并到三甲或省级肿瘤专科医院就诊。无论是否有家族史，均可建议其进行家族性腺瘤性息肉病遗传基因筛检^[8](附录5-1)。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 发现肠道息肉≥10枚者，体格检查明确患者是否有眼底视网膜色素上皮细胞肥大(CHRPE)、颅骨骨瘤、腹腔硬纤维瘤可能，如有CHRPE、腹腔光滑肿物或颅骨骨瘤则提示胚系基因突变引起的息肉病可能性大。无论是否有家族史，均应建议其定期结肠镜检查，并进行家族性腺瘤性息肉病基因筛检(附录5-1)。
<p>Lynch综合症筛检^[10-13]</p>	<p>符合下列条件者应高度怀疑为Lynch综合症家系，建议进一步基因检测(附录5-</p>	<p>所有结直肠癌患者建议进行Lynch综合症遗传基</p>

	<p>2) [14,15] :</p> <p>家系中至少有 2 例组织病理学明确诊断的结直肠癌患者, 其中的 2 例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系。</p> <p>并且符合下列之一者 :</p> <p>①其中至少 1 例发病早于 50 岁 ;</p> <p>②其中至少 1 例为多发性肠癌或肠腺瘤 ;</p> <p>③其中至少 1 例患 Lynch 相关恶性肿瘤 (如胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、卵巢癌、肾盂输尿管肿瘤、肝胆系统肿瘤等) [9]。</p>	<p>因筛检(附录 5-3)[16-20] :</p>
<p>黑斑息肉综合症 [21]筛查</p>	<p>1.当临床遇到小儿不明原因肠套叠或便血, 同时发现患儿口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时, 应询问家族史, 警惕黑斑息肉综合症可能, 建议其到三甲或省级肿瘤专科医院就诊。</p> <p>2.当发现成人口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时, 应询问家族史, 建议胃肠造影或内镜检查, 如发现肠息肉或有肿瘤家族史, 到三甲或省级肿瘤专科医院就诊。</p>	<p>当发现成人口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时, 应询问家族史, 建议胃肠造影检查, 如发现小肠息肉或者有肿瘤家族史者, 行 STK11 基因突变检测 [22]。</p>
<p>遗传基因筛检后的管理策略</p>	<p>1. 家族性腺瘤性息肉病基因突变携带者 :</p> <p>①每年行结肠镜检查 ;</p> <p>②如发现息肉存在高级别上皮内瘤变, 可建议根据息肉数量和分布范围行预防性肠道切除术。</p> <p>2. Lynch 综合症遗传突变携带者 :</p> <p>①至少每 2 年行 1 次结肠镜检查 ;</p> <p>②每 3 年行胃镜检查 ;</p>	

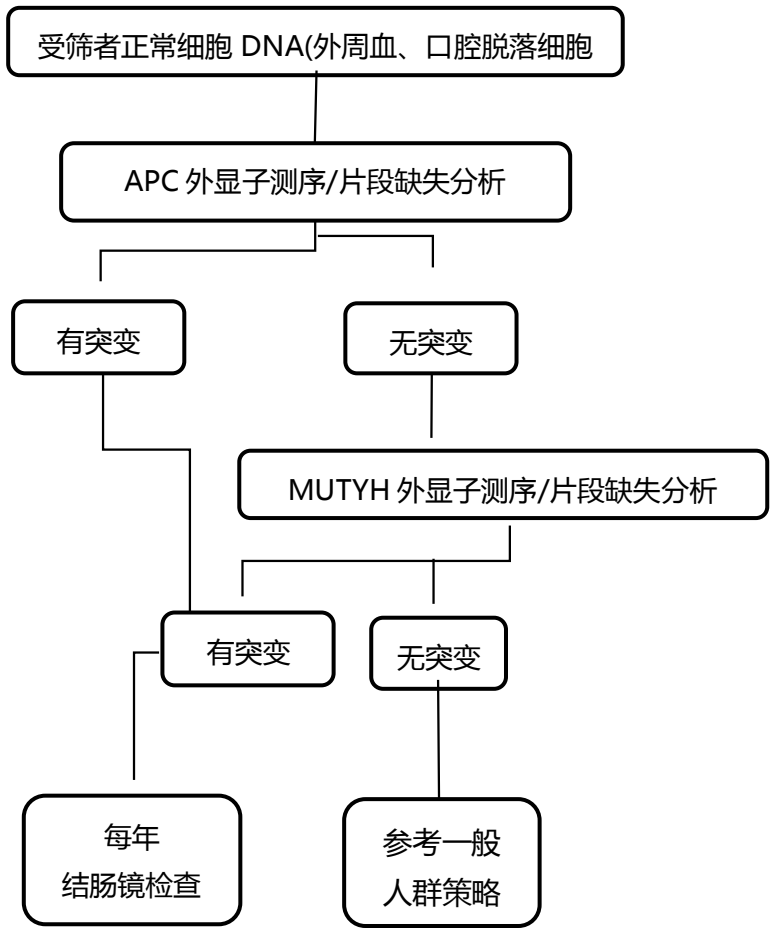
	<p>③女性个体每年妇科 B 超检查；</p> <p>3.对于已明确病理性胚系突变的家系，突变携带者参照以上方案进行随访，非突变携带者可按一般人群筛查。</p> <p>4.不能明确胚系基因突变的家系，建议根据家族史和临床表现，由医生与患者商议决定复查随访策略。</p>	
--	--	--

参考文献

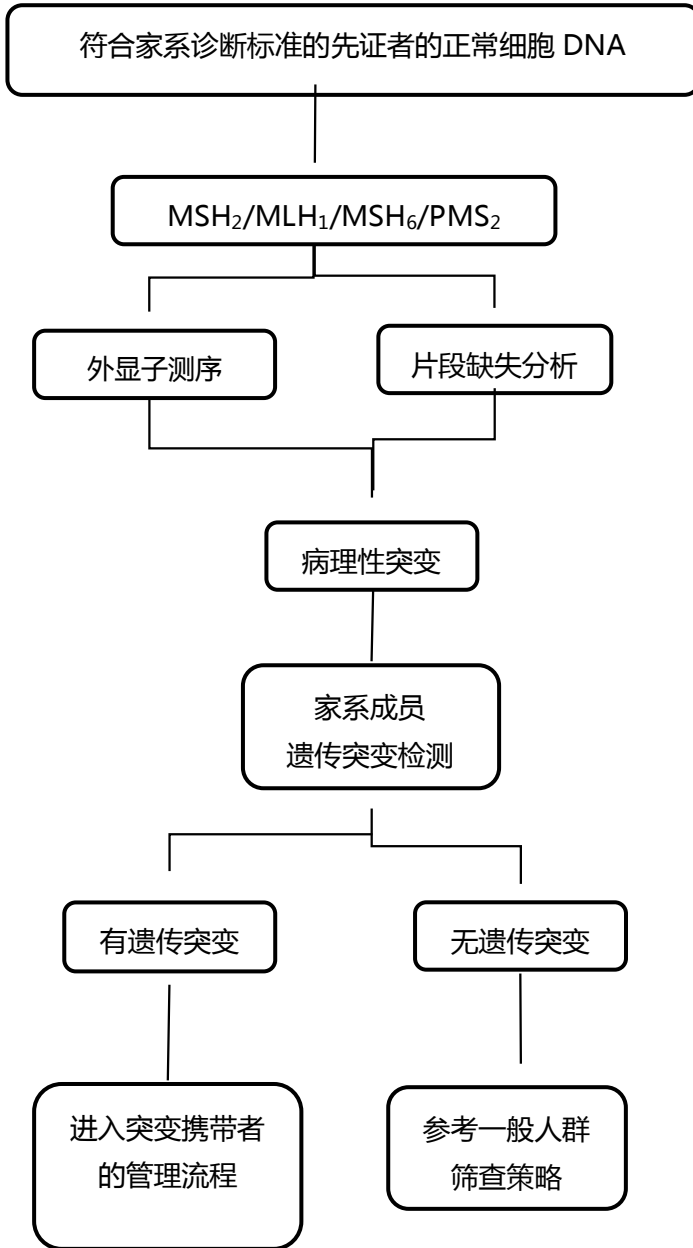
- 1.Lynch HT, Shaw TG. Practical genetics of colorectal cancer. Chin Clin Oncol.2013;2(2):12.
- 2.Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. JAMA.2012;308(5):485-92..
- 3.杨邵瑜, 蔡善荣, 张苏展. 家族性腺瘤性息肉病及其亚型的临床及遗传表型.实用肿瘤杂志.2007; (3):270-273.
- 4.Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;61(2):153-61.
- 5.丁衍, 许预, 徐晓东. 家族性腺瘤性息肉病患者中先天性视网膜色素上皮肥厚的 FFA 研究. 国际眼科杂志.2010;10(6):1157-1159.
- 6.楼征,于恩达, 孟荣贵. 家族性腺瘤性息肉病相关性硬纤维瘤病.第二军医大学学报.2006;(5):541-543.
- 7.曹海龙,王邦茂,曹晓沧.Gardner 和 Turcot 综合征的临床特点 93 例.世界华人消化杂志.2010;18 (36):3922-3925.
- 8.Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med.2003;348(9):791-9.
- 9.袁瑛, 曹文明, 蔡善荣, 张苏展. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌家系的临床表型分析. 中华肿瘤杂志.2006;28(1):36-38.
- 10.Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA.2005;293(16):1979-85.
- 11.李晓芬,袁瑛.中国 Lynch 综合征的过去、现在和将来.中华结直肠疾病电子杂志.2015;(3):21-26.
- 12.Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer.JAMA.2012;308(15):1555-65.
- 13.全国遗传性大肠癌协作组.中国人遗传性大肠癌筛检标准的实施方案.中华肿瘤杂志.2004;26(3): 191-192.

14. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet.* 2009;41(1):112-7.
15. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology.* 2008;135(2):419-28.
16. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005;352(18):1851-60.
17. 王石林, 笄冀平, 顾国利. Muir-Torre 综合征的研究进展. *中国普外基础与临床杂志.* 2005;12(2): 192-194.
18. Xicola RM, Llor X, Pons E, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):244-52.
19. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58(22): 5248-57.
20. 朱明, 刘晓蓉, 黄彦钦等. 中国人家族性结直肠癌错配修复基因大片段变异分析. *中华医学遗传学杂志.* 2005;22(6):603-606.
21. 戴益琛, 谢军培, 曾伟, 傅玉卡, 陈章兴. 中国大陆黑斑息肉综合征临床荟萃分析. *临床内科杂志.* 2008;25(8):526-527.
22. 康连春, 赵喜荣, 周永双等. STK11 基因在 Peutz-Jeghers 综合征家系中的突变分析. *科学通报.* 2002;47(21):1639-1643.

附录 5-1：家族性腺瘤性息肉病（FAP）遗传基因筛检流程



附录 5-2 : Lynch 综合症家系遗传基因筛检方案 1 :



附录 5-3 : Lynch 综合症家系遗传基因筛检方案 2 :

