



National
Comprehensive
Cancer
Network®

Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Colon Cancer

Version 1.2015

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients

NCCN 结肠癌指南 (2015 下篇)



九、转移性疾病的治疗原则

50%-60% 病人会出现转移, 80%-90% 病人出现不可切除肝转移。转移性疾病经常在区域性治疗后出现, 肝脏是最常受累部位, 20%-34% 病人为同时肝转移。肝转移病人若未接受手术则 5 年生存率低。一些临床病理因素如肝外转移、超过 3 个肿瘤、DFS 小于 12 个月者预后差。

1、手术治疗结直肠癌转移

研究显示对选择性病人手术切除结直肠癌肝转移是可能治愈的, 5 年无病生存可达 20%。结直肠癌还可发生肺转移, 大多数推荐肝转移治疗策略也适用于肺转移, 肝肺联合切除只适合高度选择的病人。还有数据显示对再次肝复发的转移病灶可再行手术切除, 但 5 年生存率会随着每次手术而降低, 手术时存在肝外疾病是独立的预后差因素。

对原发和转移灶同时可切除者可行同时切除或分次切除。对不可切除转移且原发肿瘤未出现急性梗阻时, 姑息性切除原发灶是极少见的适应症, 化疗是首选治疗。

2、肝脏治疗

尽管可切除转移性疾病的标准治疗是手术切除, 也可对某些病人进行肝脏局部非手术治疗。

(1) 肝动脉灌注 (HAI)

手术肝转移切除治疗时可置入肝动脉港或是泵, 以便后续通过肝动脉化疗治疗肝转移。HAI 治疗的副作用包括胆道毒性。委员会认为 HAI 治疗适合选择性病人, 而且只应在手术和肿瘤治疗经验都丰富的地方使用。

(2) 动脉栓塞治疗

经动脉化疗栓塞 (TACE) 包括肝动脉插管造成阻塞利于局部实施化疗。现有证据不足以推荐 TACE

治疗结直肠癌肝转移，除非是临床试验。

（3）放疗

放疗包括动脉内置入具放射性的粒子栓塞，或是共聚焦外照射。前者只用于高度选择的病人，后者只适合有限肝肺转移的病人或病人症状明显或临床试验，而且不应照射手术部位，放疗技术应选择三维聚焦放疗、调强放疗和 IMRT。

（4）肿瘤消融

对身体不能耐受切除手术的病人可考虑消融治疗，消融技术包括射频消融、微波消融、冷融。委员会不推荐采用消融治疗代替可切除病人的手术治疗。不推荐手术或消融或消融联合手术治疗不能将病灶全部去除的病人。

3、腹腔转移

大约 17% 的病人出现结直肠癌腹腔转移，2% 的病人只有腹膜转移，此种病人 PFS 和 OS 通常短于无腹腔转移的病人。治疗目的多为姑息。委员会警告，使用结直肠支架的病人接受贝伐单抗治疗增加穿孔风险。

已有研究阐述细胞减灭术和围手术期加温腹腔内化疗（HIPEC）治疗腹腔转移，治疗相关并发症高，死亡率达 8%，似乎长期生存也没有改善，目前委员会认为采用细胞减灭术结合 HIPEC 治疗弥漫腹腔转移只适合用于临床试验。但委员会同时也认识到需要更多试验来证实这种治疗手段。

4、决定是否可切除

病人诊断为潜在可切除结直肠癌则应接受多学科评估，包括手术咨询以评估可切除状态。确定病人转移性疾病可切除的标准是能完全切除所有疾病且切缘阴性、保有充分肝功能。对残肝功能不足者可术前门脉栓塞受累肝脏以增加肝保留。需指出的单纯肿瘤大小并不是肿瘤切除的禁忌症，切除肝脏转移目的是治愈疾病，去块手术无获益。

5、转化为可切除

大部分诊断转移的病人都是不可切除的疾病；但肝脏有限转移如累及关键结构，则肿瘤退缩后可行手术切除，这种病人要高度考虑化疗以减小转移灶，使其转化为可切除；肝脏或肺脏有多个转移者，单纯化疗不能获得 R0 切除，这种应认为不能转化的不可切除病灶。

任何用于治疗转移性疾病的化疗方案都可用于转化治疗，目的不是去除微转移灶而是试图获得肿瘤回缩。重要的是含伊立替康和奥沙利铂的方案可致肝脏脂肪性肝炎和窦性肝损伤。为减少肝毒性，推荐一旦手术可实行时要尽快执行。对初始不可切除疾病的化疗，委员会推荐再评估病情需每二个月一次。

6、可切除疾病的新辅助和辅助性治疗

委员会推荐转移性病人接受切除术后应进行全身化疗，以去除残留病灶，围手术期治疗时间约 6 个月。术前、术后化疗方案选择依赖化疗史和反应情况、安全性，辅助和新辅助化疗推荐方案一致。如果肿瘤在新辅助化疗时继续生长，则换用其它方案或是观察。恰当的化疗顺序不清楚。可切除病人应先进行肝切除，然后行术后辅助化疗或是采用围手术期化疗。

术前化疗可能优势是：更早治疗微转移疾病、确定化疗反应，避免早期疾病进展病人行局部治疗。缺点是如果治疗中进展或是完全缓



解，则可能错过了手术机会。所以术前化疗病人需频繁评估，多学科专家之间及病人间要密切沟通，优化术前治疗策略，恰当时机手术介入。术前化疗其它风险为肝毒性，故新辅助化疗最好限制在 2-3 个月。

7、进展期或转移性疾病的化疗

治疗多发转移结直肠癌的药物既可联合应用也可单独应用，包括 5-FU/LV、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、阿柏西普和瑞格菲尼。治疗选择依据治疗目的、既往治疗类型和时间、治疗药物毒性。若病人体力状态等能耐受较强化疗，推荐如下五个方案之一：FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX、5-FU/LV 或 FOLFOXIRI。

(1) 治疗顺序与时间

靶向治疗时代前，有研究显示不论是先给予强化疗还是先给予较弱化疗，临床结果没有太大差别。对于转移性疾病，上述方案均等，无优先推荐，对生物制剂的初始治疗也无优先推荐。

(2) 不推荐采用的方案

IFL 方案因其毒性和降低有效性不推荐；CapeIRI 方案或 CapeIRI/ 贝伐单抗方案不推荐一线治疗转移性结直肠癌；不推荐联合应用生物学制剂，因其不改善结果却增加毒性。

(3) 卡培他滨的毒性

委员会指出：肌酐清除率下降的病人可以产生药物累积，所以应进行剂量调整；手足综合征的发生率高于 5-FU/LV；北美病人出现副作用的机会可能更高，应密切监视，根据副作用调整剂量。近期有研究显示手足综合征与改善的 OS 相关。

(4) 伊立替康的毒性

主要包括早期和晚期腹泻、脱水和严重的中性粒细胞减少。伊立替康由一种称作 UGT1A1 的酶失活，该酶参与胆红素转化，缺乏时可导致间接胆红素升高。因此 UGT1A1 缺乏时或间接胆红素增高时使用伊立替康要谨慎。

某些 UGT1A1 缺陷导致伊立替康代谢失活下降、药物累积、增加毒性。因此伊立替康剂量要依据病人 UGT1A1 表型确定，如下表型 *1/*1、*1/28、*28/*28 伊立替康最大耐受剂量分别为 850mg、700mg 和 400mg。对已出现毒性的病人不推荐 UGT1A1 检测，因为无论结果怎样，病人都需减量。

(5) 5-FU/LV 或卡培他滨治疗

对不能耐受强化疗的病人，指南推荐采用 5-FU/LV 或卡培他滨治疗，加或不加贝伐单抗。如果此种强度较低的治疗不能改善病人的功能状态，则宜改为支持治疗；如状态改善则应选用如上推荐的较强治疗方案。

(6) FOLFOXIRI

这种强化疗只用于高度选择的、可能转化为可切除的病人。

(7) 贝伐单抗

是人源化单克隆抗体，用于阻滞肿瘤血管生成。研究显示贝伐单抗一线治疗转移性结直肠癌获益，没有数据阐明是否贝伐单抗应用于可切除转移性疾病的围手术期治疗。委员会不推荐贝伐单抗用于切除术后 IV 期疾病的辅助性治疗，除非新辅助治疗时可见贝伐单抗治疗反应。

有试验显示腹腔去块手术增加胃肠道穿孔风险，而腹腔内未处理肿块则不增加穿孔风险。FDA 同意在贝伐单抗说明书上增加警告，即存在坏死性筋膜炎的风险，有时可致命，通常继发于伤口愈合并发症、胃肠道穿孔或贝伐单抗使用后瘘形成。

使用贝伐单抗可能会干扰伤口愈合。委员会推荐在择期手术和最后一次贝伐单抗治疗之间至少 6 周间隔。前临床研究显示停止抗 VEGF 治疗可能会加速复发、复发肿瘤更具侵袭性、增加死亡率，但近期研究结果显示没有反弹效应。

(8) 西妥昔单抗和帕尼单抗

二者都是单克隆抗体，作用于 EGFR 抑制其下游信号。治疗时可以有严重的输注反应包括过敏；还可产生皮肤毒性，皮肤毒性与治疗反应和生存相关；此外二者都可致静脉血栓以及其它严重副反应。

(9) KRAS、NRAS、BRAF

委员会强烈推荐转移性结直肠癌病人应对原发或转移肿瘤检测 RAS、BRAF。推荐 RAS 检测并不意味着一线治疗中优先考虑某种方案。早期建立 RAS 状态对保证治

疗连续性有益，如果存在突变则考虑其它治疗。抗 EGFR 制剂在 I、II、III 期病人中无作用，不推荐检测。

KRAS 突变是结直肠癌的早期事件，原发和转移灶中突变状态存在紧密的关联性。若只为了明确 RAS 状态，则不需要新活检的标本，除非原发或转移标本皆不存在。委员会推荐 KRAS、NRAS、BRAF 检测

只应在 CLIA-88 授权实验室进行，无特别检测方法推荐。RAS 突变的病人不应接受含西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗。

委员会推荐诊断 IV 期疾病时要行 BRAF 检测。委员会认为尚无证据表明可以根据 BRAF 突变状态使用抗 EGFR 治疗。有研究表明 BRAF 突变伴有特别高危的临床病理特征，与近端肿瘤、T4 肿瘤和分化差之间存在一定的关联。

(10) 西妥昔单抗 + FOLFOX

根据 CALGB/SWOG80405 结果，委员会推荐可采用西妥昔单抗 + FOLFOX 初始治疗进展期或转移性疾病。委员会警告西妥昔单抗用于围手术期治疗可能有害，西妥昔单抗 + FOLFOX 治疗可切除转移病人及潜在可转化切除病人时要谨慎。委员会认为化疗中加入西妥昔



单抗、帕尼单抗或贝伐单抗在转移癌、一线治疗、RAS 野生型时是同等选择。

(11) 进展后治疗

转移性疾病进展后的治疗依赖以前的治疗。委员会不推荐使用丝裂霉素、干扰素、紫杉醇、甲氨喋呤、培美曲塞、舒尼替尼、索拉非尼、厄洛替尼或吉西他滨，不论是单药还是联合。而且有研究显示 5-FU 治疗后进展病人，单用卡培他滨无客观反应存在。

一线含 5-FU/LV 或卡

培他滨方案治疗进展后推荐的治疗选择主要依据初始治疗方案：

① 接受 FOLFOX 或 CapeOX 初始治疗病人，FOLFIRI 或伊立替康单药或联合西妥昔单抗或帕尼单抗（RAS 野生型），贝伐单抗或阿柏西普也是推荐选择。

② 接受 FOLFIRI 方案作为初始治疗病人，FOLFOX 或 CapeOX 或联合贝伐单抗；西妥昔单抗或帕尼单抗联合伊立替康；单药西妥昔单抗或帕尼单抗也是推荐选择。

③ 接受 5-FU/LV 或卡培他滨单药治疗病人，二线治疗选择包括 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、单药伊立替康或伊立替康联合奥沙利铂。上述方案都可与贝伐单抗或阿柏西普联合。

④ 接受 FOLFOXIRI 作为初始治疗病人，西妥昔单抗或帕尼单抗单药或联合伊立替康是野生型 RAS 病人的推荐选择。

(12) 非一线条件下贝伐单抗的应用

根据研究结果委员会在 2013 版指南中就将贝伐单抗加入了二线治疗，可以与任何方案组合（不包括其它生物制剂），与伊立替康联用的证据尚缺乏，但用于含 5-FU/LV 或卡培他滨方案进展的病人是可接受的。如果初始治疗中未应用贝伐单抗，进展后可加入贝伐单抗。

(13) 非一线条件下西妥昔单抗和帕尼单抗的应用

委员会不推荐西妥昔单抗或帕尼单抗治疗失败后换用另一种。

(14) 阿柏西普

该药最常见副作用是虚弱、腹泻、高血压、静脉血栓和感染。委员会认为阿柏西普联合 FOLFIRI 或伊立替康适合二线治疗，且病人一线治疗时未使用含伊立替康的方案。

(15) 瑞格非尼

委员会推荐瑞格非尼用于对化疗耐药的转移性结直肠癌的三线及以上的治疗。对于突变型 RAS 病人，瑞格非尼用于三线治疗，野生型 RAS 病人接受瑞格非尼作为三线或四线治疗。最常见 3 级以上副作用是手足皮肤反应、疲劳、高血压、腹泻、皮疹，尚有少部分致死性的肝毒性。

8、同时转移性疾病的治疗

对怀疑有结肠腺癌转移的病例应进行充分检查，包括 RAS，野生型者考虑 BRAF 检测。不推荐常规 PET/CT，某些潜在手术可治愈病人可选，目的是确定是否还有其它转移灶；也不用于评估化疗反应，因为化疗后可有暂时阴性结果，还可因为感染或手术炎症而形成假阳性。

潜在手术可治愈标准中包括那些经过术前化疗转化为可手术治愈的病人。对大多数存在肝外转移的病人不存在治愈性切除可能，转化性切除更适合仅限于肝转移的病人。

(1) 可切除的肝肺同时转移

结直肠癌肝转移可与原发灶同时切除也可分次切除，分次切除中通常先切除原发灶，但现在先切除肝转移灶再切除原发灶，再行辅助化疗则更被人们接受。另外数据显示在肝脏和原发灶切除之间化疗对某些病人很有效。

如果病人同时有肝肺转移且可切除，委员会推荐如下选择：

① 同时或分次行结肠切除术和肝肺切除，然后行辅助化疗，FOLFOX 或 CapeOX 优选；

② 新辅助化疗 2-3 个月（FOLFIRI、FOLFOX、CapeOX 化疗或联合贝伐单抗，FOLFIRI、FOLFOX 联合帕尼单抗，FOLFIRI 联合西妥昔单抗），再行同时或分次结肠和肝肺转移切除；

③ 结肠切除后行辅助化疗（方案同上）及切除转移病灶。新辅助化疗和辅助化疗总计不超过 6 个月。对只有肝转移病例，在有经验的中心还可行 HAI 治疗。

(2) 不可切除的肝肺同时转移

对可能转化的病人要选择高反应率的化疗方案，病人应每 2 个月评估一次，如果加入贝伐单抗治疗则最后一次治疗与手术间隔至少 6 周，术后也要 6-8 周再重新开始贝伐单抗治疗。对转化为可切除疾病者可行同时或分次切除。在有经验的中心还可行 HAI 治疗。消融治疗单独或联合手术治疗所有转移性疾病都可被治疗的病人。

对治疗无反应的病人应继续接受化疗，化疗方案参照转移性疾病的治

疗方案；非治愈性去块手术或消融不推荐；只有肝或肺转移且不能手术切除者推荐化疗；委员会认为在不可切除情况下对无症状原发肿瘤切除的风险远超过获益。姑息性切除只适合即将发生的梗阻或急性出血。去除原发肿瘤并不减少贝伐单抗穿孔风险，因为结肠和原发灶穿孔很稀少。

(3) 同时伴有腹腔转移

对可能很快产生梗阻的腹腔转移病人应行姑息性手术切除，包括结肠切除、转流性结肠切除、旁路或支架，然后行化疗。对非梗阻病人的治疗是化疗。

9、非同时转移性疾病的治疗

对转移疾病的检查包括增强 CT 或 MRI，PET/CT 也可考虑以快速明确有无其它肝外转移灶，确定 RAS 状态，考虑 BRAF 检测。治疗非同时转移性疾病不同于同时转移性疾病，可切除者的治疗包括切除并行 6 个月围手术期化疗，方案根据既往化疗史选择。

对无化疗史者 FOLFOX 或 CapeOX 为优选方案，FLOX、卡培他滨和 5-FU/LV 也可选。有一些病例不推荐围手术期化疗，特别是奥沙利铂化疗史者可切除后选择观察，对新辅助治疗中生长的肿瘤观察也是恰当的选择。对不可切除的疾病要行化疗，对只有肝转移者 HAI 治疗可选。对接受姑息化疗的病人应每 2-3 个月进行一次 CT 或 MRI 评估。



十、治疗后监测

治愈性手术和辅助化疗后，应进行治疗后监测，包括评估可能的治疗并发症、发现潜在可切除的复发、鉴定新的处于非侵袭阶段的肿瘤。研究显示 95% 的复发发生在 5 年内。目前对不同分期病人采取的监测强度仍有争议。长期随访可能的危害包括放射线暴露、不停随访及假阳性结果造成的心理压力。

I 期病人委员会推荐 1 年、3 年时行结肠镜检，然后每 5 年镜检一次，除非发现进展期腺瘤（绒毛状息肉、息肉 > 1 厘米、或高级别异常增生）时应每年进行一次结肠镜。

对 II/III 期成功接受治疗后的病人委员会推荐每 3-6 个月进行一次病史询问和体检，共 2 年；然后每 6 个月一次共 3 年。CEA 检查推荐基线时、每 3-6 个月一次 2 年、每 6 个月一次 3 年。

II/III 期患者结肠镜推荐切除术后 1 年（或术前因阻塞未进行者应术后 3-6 个月进行一次）、3 年，然后每 5 年进行一次，除非发现进展期腺瘤（绒毛状息肉、息肉 > 1 厘米、或高级别异常增生）时应每年进行一次结肠镜。对小于 50 岁患者应进行更为频繁的结肠镜检。对有林奇综合征的病人镜检频度要更高。

胸、腹及盆腔 CT 推荐每年一次，共 5 年，主要适用于高复发风险的 II/III 期患者。5 年后不推荐常规监测 CEA 及 CT 检查，PET/CT 不是理想的常规监测检查。结肠镜检主要鉴定和移除非同时发生

息肉，因为具有结肠癌病史者发生二重癌风险增高，特别是切除后 2 年内。CT 用于监测是否存在潜在可切除的转移性疾病，主要是肺和肝。

对 IV 期接受了治愈性治疗的病人监测同 II/III 期病人，但某些检查要更频繁，委员会推荐胸、腹及盆腔增强 CT 在辅助治疗后的最初 2 年里要每 3-6 个月一次，然后每 6 个月一次 3 年，常规 PET/CT 不推荐。

对病人 CEA 增高应进行结肠镜检，胸、腹、盆腔 CT、体检，也可考虑 PET/CT 检查。如果影像学正常，而 CEA 不断升高，重复 CT 检查每 3 个月一次，至发现疾病或是 CEA 水平稳定或下降。研究显示 R0 切除后一半的 CEA 增高是假阳性，当 CEA > 35ng/ml 时通常为真正阳性。



十一、总结

委员会认为多学科合作管理结直肠癌是必要的，支持在临床试验条件下治疗病人。可切除结肠癌的手术是整块切除和充分的淋巴结切除。对切除淋巴结进行充分病理评估很重要，至少要评估 12 个淋巴结。

FOLFOX 或 CapeOX 在辅助性治疗中优选；FLOX、5-FU/LV 或卡培他滨可用于 III 期病人；辅助治疗可用于 II 期高危病人；具有肝或肺转移病人如果能切除应考虑手术切除，术前化疗可作为初始治疗用于同时或非同时可切除的转移性疾病；如果病人可能对化疗有反应，从不可切除转化为可切除，就应启动治疗；在肝或肺转移切除后应考虑辅助化疗。

对弥漫转移性疾病应考虑连续治疗，启动治疗时要考虑的原则包括预先计划好的改变治疗时的策略。初始治疗选择要考虑病人是否能耐受强治疗，较强的初始治疗包括 FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX 和 FOLFOXIRI，也可加入生物制剂。

术后监测包括 CEA、CT 和结肠镜，并应对长期副作用进行管理，便于疾病预防，促进更健康的生活方式。^[H]

来源：丁香园

