

结直肠癌肝转移 MDT 诊治中国专家共识 (2024 版)

中国医疗保健国际交流促进会转移肿瘤治疗学分会, 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国医疗保健国际交流促进会放射治疗学分会, 中国医疗保健国际交流促进会消化肿瘤综合诊疗学分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤免疫治疗学分会, 中国医疗保健国际交流促进会神经内分泌肿瘤学分会

1 结直肠癌肝转移诊治现状

结直肠癌是常见消化道恶性肿瘤之一。我国结直肠癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[1]。根据国家癌症中心统计的数据显示, 2022 年中国恶性肿瘤新发病例估计为 482.47 万 (男性 253.39 万, 女性 229.08 万), 其中约 51.71 万为结直肠癌, 发病率高居恶性肿瘤第 2 位^[2]。

肝脏是结直肠癌最常见转移部位, 肝转移是导致结直肠癌患者死亡最重要的原因^[3], 因此也是临床治疗的难点和热点。初诊时 15%~25% 的结直肠癌患者被发现已有肝转移; 完成结直肠癌根治术后仍有 15%~25% 的患者发生肝转移。

结直肠癌发生肝转移后, 如不经治疗, 中位生存期仅 6.9 个月。化学治疗 (以下简称“化疗”) 虽然可以延长结直肠癌肝转移患者的总生存期, 但如肝转移癌无法切除, 患者的 5 年生存率低于 5%^[4-5]; 如能获得原发肿瘤及肝转移癌根治性切除, 达到无疾病状态 (no evidence of disease, NED), 患者的中位生存期可延长至 35 个月。国家癌症中心 / 国家肿瘤临床研究中心 / 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠癌肝转移患者切除原发肿瘤及肝转移癌后, 5 年生存率达 48.2%^[6]。国外研究也显示了相近的疗效^[7]。已有研究结果显示, 通过化疗、放射治疗 (以下简称“放疗”)、免疫治疗等手段可使 10%~30% 初诊时无法切除的肝转移癌患者重新获得手术切除机会, 并达到与初始可根治性切除患者相近的远期生存率^[8]。而且, 随着以腹腔镜技术和消融为代表的微创手术在结直肠癌肝转移治疗中的应用, 患者不仅可以获得与传统开放手术相当的肿瘤学疗效, 还有损伤更小、恢复更快、疼痛更轻等微创优势, 同时还改变了结直肠癌肝转移手术理念, 如术前治疗的强度和时长、原发肿瘤与转移癌同期切除还是分期切除、术中优先处理肠道原发肿瘤还是肝转移癌等。因此, 如何通过 MDT 的综合治疗提高结直肠癌肝转移手术切除率、减少手术损伤、延长总生存期和提高患者生活质量是结直肠癌临床治疗的重要问题。

针对上述临床热点及难点问题, 2017 年中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移分会联合国内专家编写了《中国医促会结直肠癌肝转移分会结直肠癌肝转移 MDT 诊治共识 (讨论版)》, 以提高我国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗水平。随着结直肠癌肝转移临床诊治技术的发展和整体治疗水平的提高, 该共识已难以

完全满足临床诊疗的需求, 为此, 中国医疗保健国际交流促进会转移肿瘤治疗学分会联合中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会、中国医疗保健国际交流促进会放射治疗学分会、中国医疗保健国际交流促进会消化肿瘤综合诊疗学分会、中国医疗保健国际交流促进会肿瘤免疫治疗学分会、中国医疗保健国际交流促进会神经内分泌肿瘤学分会, 再次总结国内外最新进展, 汇聚领域专家的意见, 求同存异, 修订形成《结直肠癌肝转移 MDT 诊治中国专家共识 (2024 版)》。

本共识证据类别参照中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 诊疗指南的证据类别和推荐等级, 详见附件 1 及附件 2。

2 MDT 的重要性

共识 1: 结直肠癌肝转移患者需要在 MDT 指导下进行诊治。(I 级推荐, 1A 类证据)

MDT 在肿瘤治疗中发挥着重要作用。MDT 治疗模式的核心是以患者为中心, 联合包括外科、肿瘤内科、放疗科、影像诊断科、病理科和介入科等相关学科的多名专家共同讨论, 明确诊断分期, 同时制定个性化治疗方案。多项研究结果表明, 结直肠癌肝转移患者采取 MDT 模式治疗后可获得更好的预后, 更有研究显示 MDT 治疗模式已成为结直肠癌患者良好预后的独立预测因素^[9-12]。

在 MDT 讨论中不仅能够制定个性化的诊治方案、改善患者最终预后, 而且有助于前沿医学知识的分享和传播、增进学术气氛、促进临床试验开展、提高年轻医师的业务水平。目前 MDT 治疗模式已在恶性肿瘤治疗领域广泛开展。

3 结直肠癌肝转移的影像学检查

3.1 肝脏影像学检查

共识 2: 肝脏磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查用于肝转移癌评估, 推荐肝脏特异性造影剂增强 MRI 扫描作为首选影像学检查方法, 用于肝转移癌基线和局部治疗前评估。对无法行肝脏特异性造影剂增强 MRI 扫描者, 肝脏 MRI 检查应至少包括 T2WI/FS 和 DWI 序列。(I 级推荐, 2A 类证据)

共识 3: 对既往诊治过程中没有接受肝脏 MRI 检查的患者, 推荐肝脏局部治疗前行肝脏 MRI 扫描, 优选肝脏特异性造影剂增强 MRI 扫描。(I 级推荐, 1A 类证据)

基金项目: 国家自然科学基金 (81972311)

通信作者: 蔡建强, Email: caijianqiang@cicams.ac.cn

结直肠癌肝转移根治性切除可以提高患者生存率,及时发现及准确评估肝转移癌对选择最佳治疗策略具有重要意义。MRI检查是肝转移癌最精准的影像学检查方法,随着肝脏特异性造影剂的应用及DWI技术的发展,MRI检查诊断肝转移癌的敏感度进一步提高,明显优于肝脏增强计算机体层扫描(computed tomography, CT)检查,尤其对直径<1 cm病灶的检出效能更优,并且不受化疗后肝脏病理改变的影响^[13-21]。同时,MRI检查在肝脏病变鉴别诊断方面优于增强CT,从而使肝转移癌的治疗更加精准。有研究结果显示,与单纯使用肝脏增强CT相比,使用肝脏特异性造影剂MRI检查患者5年生存率明显高于使用增强CT检查患者(70.8%比48.1%),影响患者5年生存率的因素是淋巴结分期和MRI评估^[22]。不仅如此,研究显示在拟局部治疗的结直肠癌肝转移患者中,与单纯增强CT相比,治疗前在增强CT基础上加做肝脏特异性造影剂MRI检查,可以改变31%局部治疗方案,因此推荐所有计划进行结直肠癌肝转移局部治疗的患者均需行肝脏增强MRI检查^[23]。

3.2 原发性肿瘤影像学检查

共识4: 腹盆腔增强CT联合CT结肠仿真内镜(CT colonography, CTC)作为结直肠肿瘤定位诊断和结肠肿瘤分期的首选检查。CTC作为无法完成全结肠结肠镜检查患者的首选检查方法。(I级推荐,1A类证据)

共识5: 盆腔MRI作为直肠癌局部定位、分期、危险性评估的首选检查。腔内超声(endoscopic ultrasound, EUS)主要适用于早期肿瘤评估,不推荐用于中晚期肿瘤检查。(I级推荐,1A类证据)

CTC对结直肠癌的检出效能与结肠镜检查相当,但CTC无法进行活检,是无法完成全结肠镜检查患者的首选检查方法^[24-26]。在肿瘤定位方面,CTC结合三维重建技术可以更精准地定位病变位置,有助于手术治疗方案的选择^[27-28]。小野非压脂T2WI序列是直肠癌的首选检查方法,应包括斜轴位、冠状位及矢状位检查。直肠癌危险因素评估应包括肿瘤部位、T分期、黏液成分、N分期、癌结节(tumor deposits, TD)、侧方淋巴结、直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)、壁外血管侵犯(extramural vascular invasion, EMVI)等^[29-32]。

3.3 其他远处转移影像学检查

共识6: 胸部低剂量CT检查作为肺转移的首选检查方法。(I级推荐,1A类证据)

共识7: 正电子发射计算机体层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查不作为一线推荐检查,适用于常规影像学检查不能明确的淋巴结转移和远处转移的评估。(III级推荐,2B类证据)

PET-CT检查对结直肠癌肝转移的诊断效能低于肝脏MRI检查,适用于肿瘤标志物水平明显升高、常规影像学检查未检出明确转移病灶,或有明确转移病灶且

有可能切除的患者^[32]。

4 结直肠癌肝转移的分子病理学检测

共识8: 推荐所有结直肠癌肝转移患者进行组织病理学及分子病理学检测,以明确诊断及筛选可能从靶向治疗和免疫治疗中获益的人群。(I级推荐,1A类证据)

初治患者的分子病理学检测首选转移癌组织。同时性肝转移患者转移灶组织样本不可获取时,可考虑用原发灶替代;异时性肝转移患者推荐原发灶和转移灶均进行检测^[33],组织样本不可获取时,可考虑采用液体活检[如血液循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测],但检测结果可能存在假阴性。组织样本检测前应常规进行病理学评估,包括标本固定质量、肿瘤细胞含量、肿瘤异质性及新辅助治疗疗效等,上述指标可能会影响检测结果的准确性;而血液ctDNA检测,采血时机不恰当会影响检测结果的准确性。因此,分子病理学检测需要建立严格的质量管理体系,以保证检测结果准确可靠^[34]。靶向治疗耐药患者亦推荐进行相关分子检测,活检组织是首选检测样本,以明确耐药原因。如组织样本获取不便,可进行液体活检,必要时可在治疗期间动态取样送检。

4.1 靶向治疗疗效预测标志物的分子病理学检测

共识9: 推荐对治疗前或靶向治疗耐药肿瘤组织进行*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*突变检测。(I级推荐,1A类证据)

共识10: 推荐对治疗前或靶向治疗耐药肿瘤组织进行HER2扩增及*NTRK*融合检测。(II级推荐,2A类证据)

4.1.1 *KRAS*和*NRAS*突变 *KRAS*和*NRAS*突变患者不能从抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向治疗中获益,且预后较差。推荐治疗前对活检肿瘤组织样本使用实时荧光定量聚合酶链反应(real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)或二代测序(next-generation sequencing, NGS)检测,检测范围应包括但不限于*KRAS*和*NRAS*基因第2号外显子的12和13号密码子,第3号外显子的59和61号密码子,及第4号外显子的117和146号密码子^[35]。另外,鉴于*KRAS* G12C突变的患者可能从*KRAS* G12C靶向抑制剂中获益^[36],报告中需明确*KRAS*突变的具体位点和突变类型。靶向治疗后继发耐药患者,建议对其肿瘤组织再次进行检测。

4.1.2 *BRAF*突变 *BRAF*突变包括*BRAF* V600突变和*BRAF*非V600突变,其中,*BRAF* V600突变患者预后较差,且无法从抗EGFR靶向治疗中获益,但能够从抗*BRAF*抑制剂中获益。*BRAF*非V600突变主要位于*BRAF*基因第11号外显子和第15号外显子,其激活的*BRAF*激酶活性虽弱于*BRAF* V600突变,但亦可能从抗*BRAF*抑制剂中获益^[37-38]。推荐使用qRT-PCR或NGS

检测 *BRAF* 突变。与 qRT-PCR 主要检测 *BRAF V600* 突变相比, NGS 检测范围更广, 可囊括包括 *BRAF V600* 突变和非 *V600* 突变在内的所有 *BRAF* 突变类型。

4.1.3 HER2 扩增 *HER2* 扩增患者可能从抗 *HER2* 治疗中获益^[39], 因此推荐对结直肠癌患者进行 *HER2* 基因扩增检测。荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 是检测 *HER2* 扩增的“金标准”, 免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色能够提示 *HER2* 蛋白过表达。NGS 同样可以检测 *HER2* 扩增, 但其准确性易受肿瘤细胞含量、肿瘤异质性、DNA 质量及测序分析的影响, 必要时推荐其他检测设备进行验证。

4.1.4 NTRK 融合 *NTRK* 融合包括 *NTRK1*、*NTRK2* 和 *NTRK3* 融合, 携带 *NTRK* 融合的患者可从 *NTRK* 靶向抑制剂中获益, 因此推荐对结直肠癌患者进行 *NTRK* 融合检测^[40]。*NTRK* 融合在结直肠癌中发生率较低, 多见于微卫星高度不稳定 (high-frequency microsatellite instability, MSI-H) 的患者^[41]。FISH、qRT-PCR 和 NGS (基于 DNA 或 RNA) 均可用于 *NTRK* 融合检测, 但需注意各检测技术的优缺点。另外, IHC 仅可用于 *NTRK* 融合的初筛, 阳性样本需经其他检测设备进一步验证^[42]。

4.2 免疫治疗疗效预测标志物的分子病理学检测

共识 11: 推荐对治疗前肿瘤组织进行微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) / 错配修复蛋白 (mismatch repair, MMR) 检测。(I 级推荐, 2A 类证据)

共识 12: 推荐对治疗前肿瘤组织进行 *POLE/POLD1* 突变、肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 及程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 检测。(III 级推荐, 2B 类证据)

4.2.1 MSI/MMR 检测 推荐对 MSI/MMR 进行检测, 存在 MSI-H/ 错配修复蛋白缺失 (deficiency of mismatch repair, dMMR) 的患者是免疫治疗的主要获益人群, 且与林奇综合征的发生密切相关^[43]。推荐通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 或 NGS 检测 MSI 状态或通过 IHC 检测 MMR 表达。PCR 通过检测肿瘤细胞 DNA 中微卫星的长度改变评估 MSI 状态, 是检测 MSI 状态的“金标准”, 该方法需要提供正常对照, 且只能检测 MSI 状态。NGS 可在检测 MSI 状态的同时, 对驱动基因变异状态及 TMB 进行检测, 但其准确性可能会受肿瘤细胞含量、测序质量及生物学信息分析的影响。IHC 检测推荐 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 这 4 种抗体联合使用, 检测直观、经济、快捷, 但对诊断医师要求高, 不典型染色需经其他平台进一步明确 MSI 状态^[44]。

4.2.2 POLE/POLD1 突变检测 *POLE/POLD1* 基因编码 DNA 聚合酶的重要亚基, 其突变会导致 DNA 聚合酶修复和校对功能缺失, 从而可能会影响细胞基因组的

稳定性。*POLE/POLD1* 突变常会引起肿瘤高 TMB 状态, 伴或不伴 MSI-H, 因此携带 *POLE/POLD1* 突变的结直肠癌患者可能从免疫治疗中获益。*POLE/POLD1* 突变主要发生在其外切酶结构域, 小部分非外切酶结构域亦可能影响蛋白功能^[45]。推荐通过 Sanger 测序或 NGS 检测 *POLE/POLD1* 突变。与 Sanger 测序相比, NGS 检测范围更广, 检测敏感度更高。

4.2.3 TMB 检测 TMB 是指每百万碱基检测出的体细胞突变数 (mut/Mb)。高 TMB 患者可能更容易从免疫治疗中获益, 但在结直肠癌中尚存在争议^[46], 目前主要通过基于 Panel 的 NGS 检测 TMB。

4.2.4 PD-L1 检测 建议对肝转移癌组织或原发灶浸润性癌组织进行 PD-L1 的 IHC, 推荐克隆号 22C3, 在推荐检测设备或经过比对的其他 IHC 检测设备进行检测, 结果判读形式为肿瘤阳性细胞比例分数 (tumor proportion score, TPS) 及综合阳性评分 (combined positive score, CPS), 为免疫治疗的选择提供依据。

结直肠癌肝转移分子病理学检测项目详见表 1。

表 1 结直肠癌肝转移分子病理学检测项目

检测项目	检测方法	检测样本	推荐级别
<i>KRAS</i> 、 <i>NRAS</i>	qRT-PCR、NGS	组织、细胞、体液	I 级推荐
<i>BRAF</i>	qRT-PCR、NGS	组织、细胞、体液	I 级推荐
<i>HER2</i>	IHC、FISH、NGS	组织、细胞、体液 (仅 NGS)	II 级推荐
<i>NTRK</i>	FISH、NGS	组织、细胞、体液 (仅 NGS)	II 级推荐
MMR/MSI	IHC、PCR、NGS	组织、细胞、体液 (仅 NGS)	I 级推荐
<i>POLE/POLD1</i>	NGS	组织、细胞、体液	III 级推荐
TMB	NGS	组织、细胞、体液	III 级推荐
PD-L1	IHC	组织、细胞	III 级推荐

注: qRT-PCR 为实时荧光定量聚合酶链反应; NGS 为二代测序; IHC 为免疫组织化学; FISH 为荧光原位杂交; TMB 为肿瘤突变负荷; PD-L1 为程序性死亡受体配体 1。

4.3 结直肠癌肝转移治疗反应病理学评估

共识 13: 结直肠癌肝转移的病理反应评估, 原发灶评估推荐参考 Dworak 肿瘤退缩分级 (tumor regression grade, TRG) 系统 (表 2)。(I 级推荐, 1A 类证据) 转移灶评估推荐结合 TRG 系统指标进行轻、中、重度治疗反应评估, 并注明肿瘤残存率。(III 级推荐, 3 类证据)

表 2 Dworak TRG 系统

分级	描述
4 级	经充分取材, 没有残存肿瘤
3 级	残存肿瘤极少, 多张切片观察下发现
2 级	纤维化包裹少量肿瘤, 镜下易发现
1 级	残存肿瘤较多, 没有完全被纤维化包裹
0 级	无明显肿瘤消退证据

注: TRG 为肿瘤退缩分级。

5 结直肠癌肝转移的治疗原则

5.1 可达到 NED 结直肠癌肝转移的治疗

共识 14: 对于无不可切除的肝外转移灶, 且原发灶及肝转移灶均能达到完全 (R0) 切除、残肝体积足够的患者, 推荐行原发灶及肝转移灶的手术切除。(I 级推荐, 2A 类证据)

共识 15: 对于合并不良预后因素的结直肠癌肝转移患者 [肝转移灶数目 ≥ 4 个, 临床风险评分 (clinical risk score, CRS) >2 分], 建议行新辅助化疗。化疗方案建议以含奥沙利铂的方案 (FOLFOX/XELOX) 为主, 也可选择含伊立替康的方案。(II 级推荐, 1B 类证据)

共识 16: 术前新辅助化疗的时间一般为 2~3 个月, 化疗过程中应每 2~4 个周期进行疗效评估, 密切观察肿瘤的变化。(II 级推荐, 1B 类证据)

共识 17: 同时性结直肠癌肝转移手术优先选择同期切除。对于无法耐受同期手术的患者可考虑分期切除。手术患者均需行术中超声检查。(III 级推荐, 2B 类证据)

共识 18: 结直肠癌肝转移切除术后的辅助治疗可能改善无病生存, 但能否改善总生存仍缺乏证据, 应谨慎应用。(III 级推荐, 2B 类证据)

共识 19: 对于 T3 期及以上或任何 T 分期、淋巴结阳性的直肠癌肝转移患者, 原发灶术前可应用同步化疗或短程放疗联合化疗。(III 级推荐, 2B 类证据)

5.1.1 整体治疗策略 手术切除是结直肠癌肝转移患者获得长期生存的唯一手段, 术后 5 年生存率可达 30%~50%^[47-53]。目前对于可切除的判断主要包括: ①结直肠癌原发灶可获根治性切除; ②影像学评估肝转移灶可 R0 切除, 且能保留足够的肝脏功能, 有功能残余肝脏体积 $>30\%$; ③原发灶及转移灶切除后可能达到 NED; ④患者全身状况允许, 且没有不可切除的肝外转移灶^[54-56]。对于合并高危复发因素的患者, 如同时性肝转移、肝转移灶数目 ≥ 4 个、合并肝外转移等可联合新辅助及辅助治疗, 以降低复发率、提高总体疗效。根据原发灶及转移灶的手术切除难度, 可选择同期切除、分期切除或联合其他局部治疗手段 (如射频消融术、立体定向放疗等), 以期达到对所有肿瘤病灶的根治性治疗^[57-60]。

5.1.2 术前新辅助化疗原则 EORTC 40983 (EPOC) 等多项研究证实, 对初始可切除的结直肠癌肝转移患者行术前新辅助化疗可提高无复发生存率, 达到更好的手术切除率, 从而使患者更大程度地获益^[59]。临床实践中应综合多方面因素决定是否行新辅助化疗, 如肝转移灶数目、大小、肿瘤标志物水平、肝转移发生时间、原发灶分期等。对于肝转移灶数目 ≥ 4 个、可手术切除的患者, 基于肝转移灶数目 ≥ 4 个是显著的预后不良因素, 且实际分期有可能被低估, 对这类患者强烈推荐进行新辅助化疗^[59,61-62]。而对于单发、直径 <2 cm、预后良好的结直肠癌肝转移, 化疗后如转移灶完全消失反而可能导致切除困难, 进行新辅助化疗应慎重, 这类患者可以先手术切除, 术后再行辅助化疗^[63]。

初始可手术切除的结直肠癌肝转移的新辅助化疗以含奥沙利铂的方案 (FOLFOX/XELOX) 为主, 也可选择含伊立替康的方案。新辅助化疗是否联合靶向治疗仍存在争议。New EPOC 研究证实靶向药物西妥昔单抗不能为该人群带来明确的生存获益, 因此不常规推荐^[64]。临床实践中, 还应根据肥胖、基础肝病 (如脂肪肝)、有无外周神经病变、体力状态评分、既往治疗史等因素综合考虑决定化疗方案。如肝转移发生在含奥沙利铂的方案辅助化疗 12 个月内, 一般推荐含伊立替康的方案。如脂肪肝明显的患者, 选择含奥沙利铂的方案有助于减少脂肪性肝病的风险; 而伴有外周神经病变的患者则应尽量避免选择奥沙利铂; 一般状况欠佳的患者以含奥沙利铂的方案耐受性相对较好。

对于初始可手术切除的患者, 术前行新辅助化疗的时间一般为 2~3 个月, 即 FOLFOX/FOLFIRI 方案不超过 6 个周期, XELOX 方案不超过 4 个周期。临床实践中应综合考虑多种因素, 个体化、动态地把握新辅助化疗的疗程和手术的最佳时机。新辅助化疗过程中应每 2~3 个周期评估疗效, 密切观察肿瘤变化, 如肿瘤明显缩小, 应适时终止化疗, 进行手术^[65]。应避免因临床完全缓解而增加不可切除的风险, 治疗中对小的转移灶进行及时、动态的评估尤为重要^[66]。

CRS 是目前结直肠癌肝转移患者应用最广泛的预后评分。CRS 包括原发灶淋巴结转移 (1 分)、肝转移发生在发现原发灶 12 个月内 (1 分)、肝转移灶数目 >1 个 (1 分)、最大肝转移灶直径 >5 cm (1 分)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) >200 μ g/L (1 分) 这 5 个危险因素。危险因素越多, 生存率越低。CRS 可以准确地预测患者的预后和生存^[67]。在肝切除术后接受辅助治疗的患者中, CRS 低 (CRS ≤ 2 分) 与高 (CRS >2 分) 的患者 5 年生存率有显著差异; 在初始不可切除的结直肠癌肝转移患者中, 化疗后 CRS 降低并且最终接受手术切除的患者预后较优^[68]。

部分患者在接受标准新辅助化疗后出现疾病进展, 但经外科评估仍处于可切除的状态^[69]。此时更换方案进行化疗还是直接进行手术尚无定论。本共识认为直接进行手术更佳。

5.1.3 手术原则 手术治疗最重要的原则是保证所有原发灶及转移灶均获得 R0 切除或根治性治疗^[70-72]。对于同时性结直肠癌肝转移原发灶及转移灶采用同期切除还是分期切除, 目前仍存在争议。越来越多的研究表明, 同期切除与分期切除在无复发生存期及总生存期方面无明显差异, 但是同期切除在住院时间、治疗费用及并发症发生率方面均优于分期切除, 优先推荐采取同期切除^[57-58,73-74]。随着微创技术的不断进步, 原发灶及转移灶均可通过腹腔镜手术完成, 这使得同期手术对机体的损伤进一步减小, 手术安全性明显提高, 总生存期亦与开放手术相似^[75]。但对以下情况的患者可考虑行分期手术: ①全身状况差, 或合并严重心肺功能障碍, 无法耐受同期手术; ②有需要手术处理的合并症如肿瘤出血、穿孔或梗阻; ③肝转移灶数目较多, 手术复杂, 肝切除体积大于肝体积的 50%^[76-80]。对于最后一种情况, 由于肝转移癌负荷较大, 为避免先切除原发灶导致残留

肝转移灶的快速进展,可采用先切除肝转移灶的“liver first”策略。先进行大范围肝切除清除肝转移灶,再二期切除原发灶^[81-82]。由于术中超声有助于发现术前影像学检查未发现的病灶,建议所有手术患者均行术中超声检查。对转移灶数目较多、切除后残肝体积不足,或位置深在、手术切除困难的肝转移灶,可联合局部消融(射频消融术、微波消融术)以达到对所有转移灶的根治性处理^[83-85]。

5.1.4 术后辅助治疗原则 结直肠癌肝转移 R0 切除术后辅助治疗一般有 2 种模式。① 术后辅助化疗:可选择 FOLFOX 方案化疗 12 个周期或 XELOX 方案化疗 8 个周期(6 个月)。② 围手术期化疗:术前 FOLFOX 方案化疗或联合靶向药物治疗 6 个周期(3 个月),肝转移癌术后 FOLFOX 方案辅助治疗 6 个周期(3 个月)^[66,86-87]。

可切除的结直肠癌肝转移术后辅助化疗仍存争议。随机对照试验 JCOG0603 评估了结直肠癌肝转移患者接受肝切除术后行 mFOLFOX6 方案辅助化疗的疗效是否优于单纯肝切除术。mFOLFOX6 方案辅助化疗可改善结直肠癌肝转移行肝切除术患者的无病生存期,但是否能改善总生存尚不明确^[88]。本共识建议,可以根据患者身体状况慎重选择 FOLFOX/XELOX 方案辅助化疗。

5.1.5 放疗在可手术切除直肠癌肝转移中的应用 对于可手术切除的 IV 期直肠癌,转移性直肠癌 SEER 数据库分析显示,原发灶切除患者接受辅助/新辅助盆腔放疗可获得生存获益^[60,89]。荟萃分析结果也支持新辅助盆腔放疗可改善生存率和局部控制率^[90]。虽然证据级别不高,但由于近年来可切除直肠癌肝转移的疗效已经明显提高,对预期可长期生存的患者,目前国际治疗共识推荐:可切除转移性直肠癌术前接受原发灶盆腔同步放疗或短程放疗,与高强度化疗联合应用^[91-92]。

建议对于影像学诊断为 T3 期及以上或任何 T 分期、淋巴结阳性的直肠癌肝转移患者,原发灶术前应用同步放疗或短程放疗联合化疗。其中,环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性者可推荐应用短程放疗方案;CRM 阳性者可推荐应用短程放疗联合化疗或同步放疗。同步放化疗:放疗总剂量 45~50 Gy,采用常规分割剂量(通常 1.8~2.0 Gy/次,每周 5 次,共 25 次),并应用以 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)或卡培他滨为主的化疗;短程放疗:放疗总剂量 25 Gy,采用大分割剂量(每次 5 Gy,连续治疗 5 次完成),休息 1~2 周后推荐直肠癌肝转移的标准方案化疗。推荐放疗后 8 周评估直肠癌原发灶的手术事宜。

5.2 潜在可达到 NED 结直肠癌肝转移的治疗

共识 20: 对于左半 *RAS/BRAF* 野生型结直肠癌肝转移患者,优先推荐两药化疗联合 EGFR 单抗治疗。对于右半或 *RAS/BRAF* 突变型结直肠癌肝转移患者,身体状况良好者,优先推荐三药化疗联合贝伐珠单抗治疗。(I 级推荐,1 类证据)

共识 21: 对于 dMMR/MSI-H、*POLE* 突变结直肠

癌肝转移患者,推荐包含免疫检查点抑制剂的转化治疗方案。(I 级推荐,2B 类证据)

共识 22: 肝转移癌无法达到 R0 切除时,可行分期切除,可联合术中消融术,或联合体外消融术及立体定向放疗。(III 级推荐,2B 类证据)

共识 23: 定期(1.5~2 个月)进行外科评估是否可切除。肿瘤一旦转化为可切除应立即进行手术。应用贝伐珠单抗的患者,手术应选择在最后一次使用贝伐珠单抗后 6~8 周。(I 级推荐,2 类证据)

5.2.1 整体治疗原则 潜在可达到 NED 结直肠癌肝转移,是指原发灶或转移灶因各种原因无法切除,但是经过综合治疗后存在根治性治疗可能性的结直肠癌肝转移。对于这部分患者,只要不存在消化道出血、梗阻、穿孔等外科急症,不建议行姑息性手术,应积极进行综合治疗,为患者争取根治性治疗的机会,即开展积极的转化性治疗。潜在可达到 NED 的判断及转化治疗策略的制定均应在 MDT 指导下进行,主要包括:① 原发灶侵犯程度;② 区域淋巴结转移;③ 肝转移灶数目、位置、大小;④ 肝外转移灶的排除;⑤ 病理类型和基因突变类型;⑥ 全身治疗方案;⑦ 局部治疗方案等。

初始治疗方案应遵循联合、强力的原则,争取以较少的化疗周期和较短的治疗时间达到转化的目的。在转化治疗期间,应密切监测治疗反应,根据疗效判断手术时机和决定手术方案。如疾病进展,应及时更换治疗方案。如在治疗过程中,局部病灶进展出现梗阻、出血、穿孔等外科急症,需及时处理。对于更换治疗方案后病情仍然进展的患者,需在 MDT 的判断和指导下,改变治疗目的和总体策略。

5.2.2 内科治疗 转化性治疗的目的是尽可能缩小可见肿瘤,使肝转移癌获得根治性治疗的可能。此类患者术后 5 年生存率与初始肝转移灶可手术切除患者相似。应选择客观缓解率高的治疗方案。

5-Fu/亚叶酸钙(或卡培他滨)联合奥沙利铂或伊立替康的化疗方案具有较高的转化率,应作为化疗基本用药^[93-95]。化疗联合分子靶向药物可以进一步提高转化率。*RAS/BRAF* 野生型患者,化疗联合西妥昔单抗能明显提高肝转移灶的切除率^[96-99],而 *RAS/BRAF* 突变型患者可考虑化疗联合贝伐珠单抗^[100-101]。三药化疗 FOLFOXIRI 方案也有较高的切除转化率,但毒性较大,对于因各种原因无法使用分子靶向药物且患者身体状况较好的情况下应作为首选方案^[102-103]。

目前,多项研究对最佳转化性治疗方案进行了探索。FOCULM 研究探索三药化疗联合西妥昔单抗对比三药化疗用于不可切除结直肠癌肝转移患者的疗效。结果显示,西妥昔单抗联合 mFOLFOXIRI 方案较单纯三药化疗显著提高不可切除结直肠癌肝转移患者的 NED、切除率、客观缓解率(objective response rate, ORR)和缓解深度(depth of response, DpR),同时显著延长患者的生存期^[104]。TRIPLETE 研究比较了 mFOLFOXIRI 方案联合帕尼单抗和 mFOLFOX6 方案联合帕尼单抗一线治疗无法切除 *RAS/BRAF* 野生型转移性结直肠癌的疗效。然而该研究未达到主要终点,对于 *RAS/BRAF* 野生

型转移性结直肠癌患者，当分别联合帕尼单抗时，起始三药化疗较两药化疗未改善其预后^[105]。2022年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）公布了CAIRO5研究*RAS/BRAF* V600E突变型和右半为主结直肠癌肝转移患者的数据。结果显示，FOLFOX/FOLFIRI方案联合贝伐珠单抗组患者和FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗组患者无进展生存期分别为9.0个月和10.6个月（ $P=0.038$ ）；总生存期数据尚未获得；总缓解率分别为33.8%和53.5%（ $P<0.001$ ）。FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗组患者R0/1切除率提高，但同时 ≥ 3 级不良反应发生率增加^[106]。2023年发表的最终结果显示，FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗是右半或*RAS/BRAF* V600E突变不可切除结直肠癌肝转移患者的首选治疗方法^[107]。CAIRO5研究同时探索了FOLFOX/FOLFIRI方案联合贝伐珠单抗或帕尼单抗治疗初始不可切除*RAS/BRAF*野生型左半结直肠癌肝转移患者的疗效。2022年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）公布结果显示，帕尼单抗联合化疗一线治疗初始不可切除*RAS/BRAF*野生型左半结直肠癌肝转移较贝伐珠单抗联合化疗方案显著提高ORR和DpR，但中位无进展生存期没有差异^[108]。DEEPER研究比较西妥昔单抗联合三药化疗和贝伐珠单抗联合三药化疗一线治疗*RAS*野生型转移性结直肠癌的疗效，其中超过70%的患者存在肝转移。2021年公布的结果提示，西妥昔单抗组患者DpR显著高于贝伐珠单抗组患者，且在左半结直肠癌患者中优势更明显^[109]。2023年更新的结果显示，mFOLFOXIRI联合西妥昔单抗方案是*RAS/BRAF*野生型和左半结直肠癌肝转移患者较好的一线治疗选择，具有高DpR和更长无进展生存期，获益可能与肝外转移或男性患者相关^[110]。

含伊立替康和奥沙利铂的方案分别会引起脂肪性肝病和肝窦损伤^[111-113]。为尽量减少化疗所致的肝损伤，推荐化疗后肿瘤一旦转化为可切除应立即进行手术。贝伐珠单抗可能会造成术中出血增加及影响术后切口愈合等问题。

需特别指出，dMMR/MSI-H结直肠癌是一种特殊类型的肿瘤。最初以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗被批准用于晚期MSI-H/dMMR结直肠癌二线及以上治疗。2017年5月，基于KEYNOTE-164研究，帕博利珠单抗被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于治疗不可切除或转移性经治的MSI-H/dMMR肿瘤。国内也批准恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗等用于经治的MSI-H/dMMR实体肿瘤。随后，KEYNOTE-177研究证实，与化疗相比，帕博利珠单抗可显著改善初治的dMMR/MSI-H转移性结直肠癌患者的ORR和无进展生存期，且安全性可控^[114]。2020年，美国FDA批准帕博利珠单抗单药用于一线治疗不可切除的或转移性dMMR/MSI-H结直肠癌患者。NICHE研究探索了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在I~III期结直肠癌作为新辅助治疗的疗效^[115]。结果显示，dMMR肿瘤患者100%获得病理缓解，60%达病理完全缓解；错配修复蛋白完整（mismatch repair proficient, pMMR）患者中4例（27%）表现出病理反应，安全性可接受。2022年ESMO公布

的NICHE-2研究以纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为局部晚期dMMR结直肠癌患者的新辅助治疗方案，获得了67%的病理完全缓解率^[116]。目前还缺乏dMMR/MSI-H结直肠癌肝转移患者应用免疫检查点抑制剂进行转化治疗的研究，从肿瘤分子特征而言，可选择含有免疫检查点抑制剂的转化治疗方案。单用免疫治疗还是免疫治疗联合化疗/靶向治疗，目前尚缺乏研究证据。另外，回顾性研究发现，携带POLE突变的患者可能会从免疫治疗中获益。

5.2.3 手术原则 参见可达到NED结直肠癌肝转移的治疗部分内容。

5.3 不可达到NED结直肠癌肝转移的治疗

5.3.1 内科治疗原则

共识 24：对于需要缩小肿瘤、适合高强度治疗的患者，可选择FOLFOX方案或FOLFIRI方案联合靶向治疗药物西妥昔单抗（*KRAS*野生型）或贝伐珠单抗，亦可采用三药化疗方案FOLFOXIRI方案联合靶向治疗。（I级推荐，1A类证据）

共识 25：对治疗目标为疾病控制的患者，优先选择两药联合化疗联合靶向治疗（II级推荐，1B类证据）。

共识 26：对一般状况差、不适合化疗的患者，应给予最佳支持治疗（II级推荐，1B类证据）。

对于不可达到NED结直肠癌肝转移患者，内科治疗是姑息性治疗，要根据患者和肿瘤两方面因素确定治疗策略是缩小肿瘤还是疾病控制，最终实现延长生存期、改善生活质量的治疗目标。治疗方案的选择取决于患者肿瘤负荷、体力状态、脏器功能、经济承受能力等。对于需要缩小肿瘤、适合高强度治疗的患者，可选择高效率的方案，此时可选择FOLFOX方案或FOLFIRI方案联合靶向治疗药物西妥昔单抗（*RAS*、*BRAF*野生型）或贝伐珠单抗，甚至可采用三药化疗方案FOLFOXIRI方案联合靶向治疗^[117-119]。而对于治疗目标是疾病控制的患者，优先选择两药联合化疗联合靶向治疗。在充分的初始治疗后肿瘤达到稳定或缓解，可进行维持治疗。如果初始治疗未包括靶向治疗，维持治疗考虑卡培他滨或5-Fu/亚叶酸钙（calcium folinate, CF）；如果初始治疗包括靶向治疗，维持治疗则考虑卡培他滨或5-Fu/CF联合靶向治疗。目前多数研究结果显示，维持治疗能够延长无进展生存期。维持治疗失败的患者则根据维持时间和不良反应等选择后续治疗方案。如果患者初始耐受差，考虑卡培他滨或5-Fu/CF联合贝伐珠单抗治疗。奥沙利铂及伊立替康可序贯使用^[120-123]。对于一般状况差、不适合化疗的患者，应给予最佳支持治疗。

对特殊的分子分型（如*BRAF*突变、*KRAS*突变、HER2阳性）晚期结直肠癌患者治疗方案的探索备受关注。对结直肠癌合并*BRAF*突变的患者，一线标准治疗推荐为两药或三药化疗联合贝伐珠单抗。BREAKWATER研究探索*BRAF* V600E突变转移性结直肠癌患者接受康奈非尼和西妥昔单抗联合mFOLFOX6

方案或 FOLFIRI 方案作为一线或二线治疗的疗效^[124]。结果显示,该方案安全性和药代动力学结果良好,并初步表现出良好的抗肿瘤活性。针对 *KRAS* G12C 突变, CodeBreak 100 研究^[125] 和 KRYSTAL-1 研究^[126] 分别证明了 *KRAS* 抑制剂 Sotorasib 和 Adagrasib ± 西妥昔单抗的有效性。CodeBreak 101 研究 I b 期结果进一步验证了 Sotorasib 联合帕尼单抗在化疗难治性患者中的治疗前景^[127]。对 HER-2 过表达者,2023 年美国 FDA 首次批准图卡替尼联合曲妥珠单抗用于 HER2 阳性无法手术或已转移的结直肠癌患者的二线治疗^[128]。

5.3.2 外科治疗原则

共识 27: 对出现梗阻、出血高危风险的患者给予姑息性减症手术(Ⅱ级推荐,2A 类证据)。

对于原发灶出现急性肠梗阻患者可考虑急诊行横结肠或回肠造瘘术。对梗阻位于乙状结肠近端以上患者,可考虑肠镜置入支架。对于合并肠道出血、穿孔、累及邻近器官(如十二指肠、胆道、胰腺、输尿管等)患者也可考虑先行姑息性手术切除原发灶。对于肝转移灶有出血、破裂风险的患者可考虑行肝动脉栓塞控制肝转移癌出血,并通过使肿瘤缺血延缓肿瘤生长速度,降低出血和破裂的风险。对于肝转移癌压迫胆管导致梗阻性黄疸患者,可考虑行经内镜下胆管引流或经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)胆管外引流或胆道支架引流。

5.3.3 放疗治疗原则

共识 28: 经 MDT 讨论,放疗特别是立体定向放疗可用于特定结直肠癌肝转移患者的治疗,有局部控制和生存的获益(Ⅱ级推荐,2A 类证据)。

立体定向(SBRT)放疗可作为不可达到 NED 结直肠癌肝转移的局部治疗推荐方法之一,安全有效,适用于有治疗经验的医疗单位。美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASRO)结直肠癌肝转移放疗回顾性研究显示,结直肠癌肝转移立体定向放疗的 2 年局部控制率可达 60%~90%,与射频消融术相当,2 年生存率为 30%~80%^[129]。2018 年的一项荟萃分析纳入了 2006—2017 年 18 项立体定向放疗治疗不可切除结直肠癌肝转移的研究,1 年和 2 年生存率分别为 67% 和 57%,1 年和 2 年局部控制率分别为 67% 和 59%,3 级以上毒性反应发生率^[130]。多项回顾性分析表明,立体定向放疗的局部治疗效果受生物有效剂量(biologically effective dose, BED)、病灶大小、基因突变类型和既往全身治疗的影响^[130-132],目前尚缺乏理想的预测模型。推荐在危及器官接受照射剂量安全范围内,尽可能采用 BED>100 Gy 的剂量分割方案,BED 提升超过 100 Gy 后仍可观察到剂量-效应关系^[133]。推荐采用适形调强及以上技术,立体定向放疗对体积小的肝内寡转移灶,可以提高靶区的照射剂量,降低正常肝组织的照射剂量。

放射性肝损伤(radiation induced liver injury, RILD)

是需要密切关注的治疗相关毒性,通常为轻-中度,肝衰竭或直接导致死亡罕见。患者放疗前的肝功能以 Child-Pugh A 级为宜,照射的剂量和受到照射的肝脏体积也需要控制在相应的范围内,以减少严重 RILD 的发生。一般认为无肝硬化且放疗前肝功能正常的情况下,常规分割(2 Gy/次),正常肝组织平均接受照射的剂量<30 Gy 是安全的;立体定向放疗采用 3~6 次照射,正常肝脏接受的剂量小于 15Gy 的照射体积大于 700 cm³ 是安全的^[134]。推荐预期生存期超过 12 个月、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分 0~1 分、肝转移灶数目 1~3 个、肿瘤直径 ≤ 5 cm 及肿瘤远离肠道者采用立体定向放疗。在 MDT 的讨论下,可联合肝切除术和立体定向放疗、立体定向放疗联合程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)抑制剂或采用质子为基础的立体定向放疗治疗肝转移癌。尽管尚缺乏高级别证据,质子治疗技术的剂量分布优势可能有助于降低治疗毒性,有条件的治疗中心可积极开展临床研究及实践^[135]。

5.3.4 介入治疗原则 对于不可达到 NED 结直肠癌肝转移患者,推荐采用经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)为主的血管介入治疗^[136-138]。

动脉灌注化疗药物以铂类、多柔比星或表柔比星、5-Fu 为主。HAIC 可将高浓度药物针对性地输送到肿瘤所在肝叶或者肝段,以较轻的全身毒性及肝功能损害取得更好的化疗效果^[139-140]。HAIC 在结直肠癌肝转移患者中的应用尚无标准方案,HAIC 联合瑞戈非尼或呋喹替尼可作为三线方案或后续治疗的替代方案,对结直肠癌肝转移患者具有较显著疗效且耐受性好^[141]。也有研究提出对老年患者或血栓高危患者,奥沙利铂+雷替曲塞(TOMOX)方案较奥沙利铂+5-Fu(FOLFOX)方案显著缩短了患者术后的卧床时间,血栓栓塞等不良事件的发生率更低,因此,该研究认为对此类患者 TOMOX 方案是更优选择^[142]。长期以来,TACE 是治疗原发性肝癌不可或缺的手段,在结直肠癌肝转移患者中,伊立替康载药微球 TACE(DEBIRI-TACE)延长了癌细胞与药物的接触时间,较全身化疗具有更好的治疗反应、生存获益和耐受性^[143-147]。但伊立替康是一种需要羧酸酯酶激活才能转变为活性形式的前药,这种酶在正常肝组织内表达较多而在转移灶中表达较少,这限制了 DEBIRI-TACE 的效果。因此,联合系统治疗或其他局部治疗方案,如 DEBIRI-TACE 联合瑞戈非尼,能够进一步提高患者 ORR,延长总生存期,延长无进展生存期^[148];联合放疗可以提高局部肿瘤控制率,延长无进展生存期^[149];联合微波消融术能获得更好的疾病控制率和更长的无进展生存期^[150]。

钇-90 经动脉放射栓塞术(transcatheter arterial radioembolization, TARE)是将放射性同位素钇-90 微粒直接注入肿瘤供血动脉完成栓塞并通过 β 射线杀伤局部的癌细胞。研究表明,TARE 可以延长患者无进展生存期,但对患者的总生存期影响并不显著,对此仍需要进一步的尝试或验证^[151-152]。

介入治疗方面，除经动脉灌注给药途径外，还可以考虑应用动脉药盒植入术。研究显示，动脉药盒植入灌注化疗具有较好的肿瘤反应率，其与系统静脉化疗联合应用会使结肠癌肝转移患者获益^[153]。

有研究发现，介入联合静脉化疗的近期疗效（1年和2年生存率）可能优于单纯介入治疗或静脉化疗，静脉化疗联合介入治疗可考虑作为推荐治疗方案^[154-157]。对于难以耐受静脉化疗副作用或多疗程静脉化疗失败的患者，可考虑单独接受介入治疗。介入治疗是结直肠癌肝转移患者MDT的一个重要组成，有策略、有计划地联合各种治疗手段，可使患者获得更好的生存受益^[158]。

6 护理和心理支持

结直肠癌肝转移患者往往心理负担较重。心理障碍是造成术后疼痛和康复慢的原因之一。患者入院后即开始评估患者和家属的心理状态及对疾病的认知态度给患者及家属讲解疾病和手术的相关知识，全程给予康复指导和帮助。

结直肠癌肝转移患者手术创伤大，如果行原发灶和转移灶同期切除，器官损伤尤其严重，术后护理在围手术期治疗中占重要地位。主要包括：伤口疼痛的护理、活动护理等。

7 随访

7.1 综合治疗后达到 NED 的结直肠癌肝转移患者

共识 29：术后每3个月进行1次病史询问、体格检查和血CEA及CA19-9等适当的肿瘤标志物检测，持续2年，以后每6个月进行1次检测直至术后5年，5年后每年检测1次。（I级推荐，1A类证据）

共识 30：术后每3个月进行1次胸腹盆腔增强CT检查和肝脏MRI检查，持续2年，以后每6~12个月进行1次检查直至术后5年，5年后每年检查1次。PET-CT不作为常规推荐。（I级推荐，1A类证据）

综合治疗后达到NED的结直肠癌肝转移患者仍应进行密切随访，及时了解局部复发或远处转移的发生^[159-162]。患者在进行上述检查的同时，不要忽视结肠镜的复查。术前因梗阻等原因未完成全结肠镜检查的患者，应该在术后3~6个月内及时完成首次结肠镜检查。患者在按期复诊的同时应关注自身治疗相关不良反应及生活质量等信息，出现不适症状应及时就诊。

7.2 综合治疗无法达到或未达到 NED 的结直肠癌肝转移患者

经综合治疗未达到NED的结直肠癌肝转移患者，随访时间间隔及检查的具体项目主要参考其抗肿瘤治疗方案、一般状况及临床症状等，检查内容主要包括肿瘤的整体评估及不良反应监测等。

附录 1 CSCO 诊疗指南证据类别

类别	证据特征		CSCO 专家共识度
	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	一致共识 (支持意见 ≥ 80%)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	基本一致共识，争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	一致共识 (支持意见 ≥ 80%)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致共识，争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大 (支持意见 <60%)

附录 2 CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 CSCO 指南将 1A 类证据，以及部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据，作为 I 级推荐。具体为：适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定，纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 CSCO 指南将 1B 类证据，以及部分在中国可及性欠佳，但专家共识度较高的 2A 类证据，作为 II 级推荐。具体为：国内外随机对照研究，提供高类别证据，但可及性差或者效价比不高；对于临床获益明显但价格较贵的措施，考虑患者可能获益，也可作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于某些临床上习惯使用，或有探索价值的诊治措施，虽然循证医学证据相对不足，但专家组意见认为可以接受的，作为 III 级推荐

共识执笔专家（按姓氏汉语拼音排序）

毕新宇 陈晓 韩玥 黄振 姜军
蒋力明 李彩云 李慕行 李卫华 李智宇
鲁海珍 陆寓非 孙永琨 唐源 王崑
杨敏 杨晓波 周健国 周海涛 张雯
张文珏 张业繁 赵建军

共识审核专家（按姓氏汉语拼音排序）

蔡建强 车旭 范卫君 郝纯毅 金晶
靳勇 李宁 李肖 栗光明 林旭勇
刘士新 宋天强 魏丽春 郝彦凤 修典荣
徐本华 许剑明 姚宏伟 应建明 周爱萍
赵宏 张俊 朱旭 朱震宇

参考文献

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221–231.
- [3] ENGSTRAND J, NILSSON H, STRÖMBERG C, et al. Colorectal cancer liver metastases—a population-based study on incidence, management and survival[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 78.
- [4] HONG Y S, SONG S Y, LEE S I, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(9): 1344–1347.
- [5] STEWART C L, WARNER S, ITO K, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure?[J]. *Curr Probl Surg*, 2018, 55(9): 330–379.
- [6] CHEN Q, DENG Y, CHEN J, et al. Impact of postoperative infectious complications on long-term outcomes for patients undergoing simultaneous resection for colorectal cancer liver metastases: a propensity score matching analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 793653.
- [7] MARGONIS G A, SERGENTANIS T N, NTANASIS-STATHOPOULOS I, et al. Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(6): 1047–1055.
- [8] VIBERT E, CANEDO L, ADAM R. Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases[J]. *Semin Oncol*, 2005, 32(6 Suppl 8): 33–39.
- [9] BASSO M, CORALLO S, CALEGARI M, et al. The impact of multidisciplinary team management on outcome of hepatic resection in liver-limited colorectal metastases[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10871.
- [10] LI X, CHEN Q, BI X, et al. Effects of multidisciplinary team on the outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 2741–2748.
- [11] JOHARATNAM-HOGAN N, WILSON W, SHIU K, et al. Multimodal treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) improves outcomes—The University College London Hospital (UCLH) experience[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3545.
- [12] MILANA F, FAMULARO S, LUBERTO A, et al. Multidisciplinary tumor board in the management of patients with colorectal liver metastases: a single-center review of 847 patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16): 3952.
- [13] CHO J Y, LEE Y J, HAN H S, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of small hepatic lesions in patients with colorectal cancer[J]. *World J Surg*, 2015, 39(5): 1161–1166.
- [14] EIBER M, FINGERLE A A, BRUGEL M, et al. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(4): 683–691.
- [15] YU M H, LEE J M, HUR B Y, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging for the detection of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(8): 2428–2436.
- [16] ROJAS LLIMPE F L, DI FABIO F, ERCOLANI G, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 667–673.
- [17] JHAVERI K S, FISCHER S E, HOSSEINI-NIK H, et al. Prospective comparison of gadoxetic acid-enhanced liver MRI and contrast-enhanced CT with histopathological correlation for preoperative detection of colorectal liver metastases following chemotherapy and potential impact on surgical plan[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(11): 992–1000.
- [18] ZECH C J, KORPRAPHONG P, HUPPERTZ A, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6): 613–621.
- [19] ASATO N, TSURUSAKI M, SOFUE K, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic MR imaging and contrast-enhanced computed tomography for preoperative evaluation of colorectal liver metastases[J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(4): 197–205.
- [20] CHOI S H, KIM S Y, PARK S H, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: systematic review and meta-analysis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(5): 1237–1250.
- [21] KIM H J, LEE S S, BYUN J H, et al. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques[J]. *Radiology*, 2015, 274(3): 712–722.
- [22] KIM C, KIM S Y, KIM M J, et al. Clinical impact of preoperative liver MRI in the evaluation of synchronous liver metastasis of colon cancer[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(10): 4234–4242.
- [23] GORGECE B, HANSEN IS, KEMMERICH G, et al. MRI in addition to CT in patients scheduled for local therapy of colorectal liver metastases (CAMINO): an international, multicentre, prospective, diagnostic accuracy trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25: 137–146.
- [24] JE I J, TUTEIN NOLTHENIUS C J, KUIPERS E J, et al. CT-colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(4): 516–522.
- [25] ATKIN W, DADSWELL E, WOOLDRAGE K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1194–1202.
- [26] STOOP E M, DE HAAN M C, DE WIJKERSLOOTH T R, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 55–64.
- [27] MARI F S, NIGRI G, PANCALDI A, et al. Role of CT angiography with three-dimensional reconstruction of mesenteric vessels in laparoscopic colorectal resections: a randomized controlled trial[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(6): 2058–2067.
- [28] SATO K, TANAKA T, SATO J, et al. Usefulness of preoperative CT colonography for colon cancer[J]. *Asian J Surg*, 2017, 40(6): 438–443.
- [29] GROUP M S. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study[J]. *Radiology*, 2007, 243(1): 132–139.
- [30] BERNSTEIN T E, ENDRESETH B H, ROMUNDSTAD P, et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(11): 1348–1357.
- [31] MAIZLIN Z V, BROWN J A, SO G, et al. Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer?[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(3): 308–314.
- [32] SMITH N J, BARBACHANO Y, NORMAN A R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(2): 229–236.
- [33] VAN KESSEL C S, BUCKENS C F, VAN DEN BOSCH M A, et al. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2805–2813.
- [34] 李卫华, 李研, 郭蕾, 等. 基于二代测序技术比较结肠癌原发灶与同时或异时性肝转移灶基因突变状态的异同[J/CD]. *肝癌电子杂志*, 2020, 7(1): 39–44.
- [35] LI W, QIU T, GUO L, et al. Major challenges related to tumor biological characteristics in accurate mutation detection of colorectal cancer by next-generation sequencing[J]. *Cancer Lett*, 2017, 410: 92–99.
- [36] LI W, QIU T, GUO L, et al. NGS-based oncogenic mutations analysis in advanced colorectal cancer patients improves targeted therapy prediction[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(3): 483–489.
- [37] CIARDIELLO D, MAIORANO BA, MARTINELLI E. Targeting *KRAS* (G12C) in colorectal cancer: the beginning of a new era[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 100745.
- [38] YAO Z, YAEGER R, RODRIK-OUTMEZGUINE V S, et al. Tumours with class 3 *BRAF* mutants are sensitive to the inhibition of activated *RAS*[J]. *Nature*, 2017, 548(7666): 234–238.

- [39] SINICROPE F A, SHI Q, ALLEGRA C J, et al. Association of DNA mismatch repair and mutations in *BRAF* and *KRAS* with survival after recurrence in stage III colon cancers: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 472–480.
- [40] STRICKLER J H, YOSHINO T, GRAHAM R P, et al. Diagnosis and treatment of ERBB2-positive metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(5): 760–769.
- [41] KLINK AJ, KAVATI A, GASSAMA A, et al. Treatment patterns of real-world patients with TRK fusion cancer treated by US community oncologists[J]. *Target Oncol*, 2022, 17(5): 549–561.
- [42] MOTTA R, CABEZAS-CAMARERO S, TORRES-MATTOS C, et al. Immunotherapy in microsatellite instability metastatic colorectal cancer: current status and future perspectives[J]. *J Clin Transl Res*, 2021, 7(4): 511–522.
- [43] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌专家委员会, 国家病理质控中心. 非小细胞肺癌融合基因检测临床实践中国专家共识(2023版)[J]. *中华病理学杂志*, 2023, 52(6): 565–573.
- [44] DONG L, JIN X, WANG W, et al. Distinct clinical phenotype and genetic testing strategy for Lynch syndrome in China based on a large colorectal cancer cohort[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(11): 3077–3086.
- [45] DONG L, ZOU S, JIN X, et al. Cytoplasmic MSH2 related to genomic deletions in the MSH2/EPCAM genes in colorectal cancer patients with suspected lynch syndrome[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 627460.
- [46] MA X, DONG L, LIU X, et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 216.
- [47] MOSELE F, REMON J, MATEO J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO precision medicine working group[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11): 1491–1505.
- [48] BENTREM D, DEMATTEO R, BLUMGART L. Surgical therapy for metastatic disease to the liver[J]. *Ann Rev Med*, 2005, 56: 139–156.
- [49] AKGÜL Ö, ÇETINKAYA E, ERSÖ Z, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6113–6122.
- [50] MAYO S, PAWLIK T. Current management of colorectal hepatic metastasis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(2): 131–144.
- [51] T EŠKA V, BR HA J, SKALICKÝ T, et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases[J]. *Rozhl Chir*, 2019, 98(10): 399–403.
- [52] DEXIANG Z, LI R, YE W, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2860–2868.
- [53] ADAM R, KITANO Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, 3(1): 50–56.
- [54] TIMMERMAN R, BIZEKIS C, PASS H, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases[J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(3): 145–170.
- [55] SHARMA S, CAMCI C, JABBOUR N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15(6): 570–580.
- [56] KHAN A, GARCIA-AROS S, ANSARI M, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: current guidelines and a narrative review[J]. *Int J Surg*, 2018, 52: 74–81.
- [57] YAN T, PADANG R, XIA H, et al. Management of involved or close resection margins in 120 patients with colorectal liver metastases: edge cryotherapy can achieve long-term survival[J]. *Am J Surg*, 2006, 191(6): 735–742.
- [58] TURRINI O, VIRET F, GUIRAMAND J, et al. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(6): 735–740.
- [59] WU Y, MAO A, WANG H, et al. Association of simultaneous vs delayed resection of liver metastasis with complications and survival among adults with colorectal cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9): e2231956.
- [60] 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.
- [61] LOGAN J, HUBER K, DIPETRILLO T, et al. Patterns of care of radiation therapy in patients with stage IV rectal cancer: a surveillance, epidemiology, and end results analysis of patients from 2004 to 2009[J]. *Cancer*, 2014, 120(5): 731–737.
- [62] TANAKA K, ADAM R, SHIMADA H, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(8): 963–969.
- [63] GRUENBERGER B, SCHEITHAUER W, PUNZENGRUBER R, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 120.
- [64] LEHMANN K, CLAVIEN P A. Reply to letter: "chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?"[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2): e36–e37.
- [65] 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.
- [66] ADAM R, DE GRAMONT A, FIGUERAS J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus[J]. *Oncologist*, 2012, 17(10): 1225–1239.
- [67] ADAM R, PASCAL G, CASTAING D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(6): 1052–1061.
- [68] MANN C D, METCALFE M S, LEOPARDI L N, et al. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases[J]. *Arch Surg*, 2004, 139(11): 1168–1172.
- [69] 吕雪琰, 毕新宇, 赵宏, 等. 新辅助化疗未达客观缓解的结直肠癌肝转移后续治疗方案的比较: 直接手术或二线化疗后手术[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(5): 454–460.
- [70] SHIN S J, AHN J B, CHOI J S, et al. Implications of clinical risk score to predict outcomes of liver-confined metastasis of colorectal cancer[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(3): e125–e130.
- [71] PAWLIK T, SCOGGINS C, ZORZI D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(5): 715–722.
- [72] AYEZ N, LALMAHOMED Z, EGGERMONT A, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(5): 1618–1627.
- [73] PANDANABOYANA S, WHITE A, PATHAK S, et al. Impact of margin status and neoadjuvant chemotherapy on survival, recurrence after liver resection for colorectal liver metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 173–179.
- [74] LI Y, BI X, ZHAO J, et al. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases[J]. *Chin J Cancer Re*, 2016, 28(5): 528–535.
- [75] SIRIWARDENA A K, MASON J M, MULLAMITHA S, et al. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(8): 446–459.
- [76] 李星辰, 李智宇, 罗治文, 等. 结直肠癌肝转移全腹腔镜与腹腔镜辅助同期切除术的比较研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(5): 413–418.
- [77] NAKAJIMA K, TAKAHASHI S, SAITO N, et al. Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(4): 821–827.
- [78] HATWELL C, BRETAGNOL F, FARGES O, et al. Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(1): e21–e28.
- [79] SCHNITZBAUER A, LANG S, GOESSMANN H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405–414.

- [80] ROXBURGH C S, RICHARDS C H, MOUG S J, et al. Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(3): 363–369.
- [81] SLUPSKI M, WLODARCZYK Z, JASINSKI M, et al. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases[J]. *Can J Surg*, 2009, 52(6): E241–E244.
- [82] DE JONG M C, VAN DAM R M, MAAS M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience[J]. *HPB (Oxford)*, 2011, 13(10): 745–752.
- [83] DE JONG M C, BECKERS R C J, VAN WOERDEN V, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: more than a decade of experience in a single centre[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(7): 631–640.
- [84] CIROCCHI R, TRASTULLI S, BOSELLI C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(6): CD006317.
- [85] HAMMILL C W, BILLINGSLEY K G, CASSERA M A, et al. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7): 1947–1954.
- [86] RAHBARI N N, BIRGIN E, BORK U, et al. Anterior approach vs conventional hepatectomy for resection of colorectal liver metastasis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surgery*, 2021, 156(1): 31–40.
- [87] ARAUJO RL, GÖNEN M, HERMAN P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9): 3070–3078.
- [88] ARAUJO R, GONEN M, ALLEN P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4312–4321.
- [89] 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.
- [90] GE H, ZHOU Z, LI Y, et al. Prognostic factors and individualized nomograms predicting overall survival in stage IV rectal cancer patients with different metastatic status: a SEER-based study[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(9): 3141–3155.
- [91] AGAS R A F, CO L B A, JACINTO J, et al. Neoadjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for stage IV rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49(4): 389–401.
- [92] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer Version 4.2023 (2023) [EB/OL][2024-04-04], https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- [93] GLYNNE-JONES R, WYRWICZ L, TIRET E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv22–iv40.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] DELAUNOIT T, ALBERTS S R, SARGENT D J, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(3): 425–429.
- [97] 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.
- [98] FOLPRECHT G, GRUENBERGER T, BECHSTEIN W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5): 1018–1025.
- [99] 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.
- [100] PETRELLI F, BARNI S, ANTI-EGFR AGENTS FOR LIVER METASTASES. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with *KRAS* wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(8): 997–1004.
- [101] FUCHS C S, MARSHALL J, MITCHELL E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4779–4786.
- [102] HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335–2342.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] HU H, WANG K, HUANG M, et al. Modified FOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with *RAS/BRAF* wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: the FOCULM multicenter phase II trial[J]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e90–e98.
- [106] CREMOLINI C. Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable *RAS* and *BRAF* wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the phase III randomized TRIPLETE study by GONO[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(17 Suppl): LBA3505.
- [107] PUNT CJA. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or *RAS/BRAFV600E*-mutated primary tumor: phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(17 Suppl): LBA3506.
- [108] BOND M J G, BOLHUIS K, LOOSVELD O J L, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 757–771.
- [109] BOND M. LBA21 FOLFOX/FOLFIRI plus either bevacizumab or panitumumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and left-sided and *RAS/BRAFV600E* wild-type tumour: phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1389.
- [110] TSUJI A. The randomized phase II study of FOLFOXIRI plus cetuximab versus FOLFOXIRI plus bevacizumab as the first-line treatment in metastatic colorectal cancer with *RAS* wild-type tumors: the DEEPER trial (JACCRO CC-13)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): 3501.
- [111] SUNAKAWA Y. Modified (m)-FOLFOXIRI plus cetuximab versus m-FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial treatment of patients with unresectable *RAS* and *BRAF* wild-type metastatic colorectal cancer: survival analysis of the phase II-randomized DEEPER trial by JACCRO[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4 Suppl): 120.
- [112] CHOTI M A. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(9): 2391–2394.
- [113] KISHI Y, ZORZI D, CONTRERAS C M, et al. Extended preoperative

- chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(11): 2870–2876.
- [114] RUBBIA-BRANDT L, AUDARD V, SARTORETTI P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3): 460–466.
- [115] DIAZ L A, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5): 659–670.
- [116] 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.
- [117] CHALABI M, VERSCHOOR Y, VAN DEN BERG J, et al. LBA7–Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1389.
- [118] ELIAS D, YOUSSEF O, SIDERIS L, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2004, 86(1): 4–9.
- [119] 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.
- [120] RUBBIA-BRANDT L, GIOSTRA E, BREZAUULT C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2): 299–304.
- [121] 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.
- [122] TOURNIGAND C, ANDRÉ T, ACHILLE E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 229–237.
- [123] CALS L, RIXE O, FRANÇOIS E, et al. Dose-finding study of weekly 24-h continuous infusion of 5-fluorouracil associated with alternating oxaliplatin or irinotecan in advanced colorectal cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(7): 1018–1024.
- [124] HOCHSTER H S, HART L L, RAMANATHAN R K, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3523–3529.
- [125] KOPETZ S, YOSHINO T, KIM T, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4 Suppl): 119.
- [126] FAKIH M G, KOPETZ S, KUBOKI Y, et al. SotoRASib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 115–124.
- [127] Bekaii-Saab T S, Spira A I, Rona Y, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer and other gastrointestinal tumors harboring a KRAS G12C mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 519.
- [128] KUBOKI Y, FAKIH M, STRICKLER J, et al. 3150 Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: Safety and efficacy for phase I b full expansion cohort[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S680–S681.
- [129] STRICKLER J H, CERCEK A, SIENA S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(5): 496–508.
- [130] BLOMGREN H, LAX I, NÄSLUND I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients[J]. *Acta Oncol*, 1995, 34(6): 861–870.
- [131] SHEIKH S, CHEN H, SAHGAL A, et al. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 187–194.
- [132] JETHWA K R, JANG S, MULLIKIN T C, et al. Association of tumor genomic factors and efficacy for metastasis-directed stereotactic body radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 146: 29–36.
- [133] FRANZESE C, COMITO T, TOSKA E, et al. Predictive factors for survival of oligometastatic colorectal cancer treated with Stereotactic body radiation therapy[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133: 220–226.
- [134] JOO J H, PARK J H, KIM J C, et al. Local control outcomes using stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(4): 876–883.
- [135] PAN C C, KAVANAGH B D, DAWSON L A, et al. Radiation-associated liver injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S94–S100.
- [136] KIM K, YU J I, PARK H C, et al. A phase II trial of hypofractionated high-dose proton beam therapy for unresectable liver metastases[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 176: 9–16.
- [137] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681–693.
- [138] ZHOU J, SUN H, WANG Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition)[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 682–720.
- [139] CHEN L T, MARTINELLI E, CHENG A L, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 334–351.
- [140] AMMORI J B, KEMENY N E. Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver[J]. *Semin Oncol*, 2010, 37(2): 139–148.
- [141] 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.
- [142] CAO G, WANG X, CHEN H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy plus regorafenib in advanced colorectal cancer: a real-world retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 328.
- [143] FENG A W, GUO J H, GAO S, et al. A randomized phase II trial of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus raltitrexed versus oxaliplatin plus 5-fluorouracil for unresectable colorectal cancer liver metastases[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 913017.
- [144] HELMBERGER T, LUCATELLI P, PEREIRA P L, et al. Safety, feasibility and technical considerations from a prospective, observational study-CIREL: irinotecan-TACE for CRLM in 152 patients[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(20): 6178.
- [145] ZHAO G, LIU S, ZHANG Y, et al. Irinotecan eluting beads-transarterial chemoembolization using Callispheres® microspheres is an effective and safe approach in treating unresectable colorectal cancer liver metastases[J]. *Ir J Med Sci*, 2022, 191(3): 1139–1145.
- [146] 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.
- [147] MARAJ T, MIRRAHIMI A, DEY C. Survival of patients with colorectal liver metastases after transarterial chemoembolization using irinotecan-eluting microspheres: a single-center retrospective analysis comparing RECIST 1.1 and choi criteria[J]. *J Vasc Interv*

- Radiol, 2023, 34(6): 983–990.e1.
- [148] CAO F, ZHENG J, LUO J, et al. Treatment efficacy and safety of regorafenib plus drug-eluting beads-transarterial chemoembolization versus regorafenib monotherapy in colorectal cancer liver metastasis patients who fail standard treatment regimens[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(10): 2993–3002.
- [149] LU H, ZHENG C, FAN L, et al. Efficacy and safety of TACE combined with regorafenib versus TACE in the third-line treatment of colorectal liver metastases[J]. *J Oncol*, 2022: 5366011.
- [150] FRIEDRICH S, BUSCH F, JONCZYK M, et al. Combined CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) and transarterial chemoembolization with irinotecan-loaded microspheres improve local tumor control and progression-free survival in patients with unresectable colorectal liver metastases compared with mono-CT-HDRBT[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024. Online ahead of print.
- [151] SHI Q, WANG F, DU N, et al. Microwave ablation combined with lipiodol-microsphere mixed or conventional transarterial chemoembolization for the treatment of colorectal liver metastases: a retrospective study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(7): 101986.
- [152] MULCAHY M F, MAHVASH A, PRACTH M, et al. Radioembolization with chemotherapy for colorectal liver metastases: a randomized, open-label, international, multicenter, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35): 3897–3907.
- [153] VAN HAZEL G A, HEINEMANN V, SHARMA N K, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): 1723–1731.
- [154] MOCELLIN S, PASQUALI S, NITTI D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): CD007823.
- [155] CHAN D L, ALZHRANI N A, MORRIS D L, et al. Systematic review and Meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases[J/OL]. *Surg Oncol*, 2015, 24(3): 162–171.
- [156] D'ANGELICA M I, CORREA-GALLEGO C, PATY P B, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2): 353–360.
- [157] 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.
- [158] LIU D M, THAKOR A S, BAERLOCHER M, et al. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(9): 1421–1428.
- [159] PATKAR S, CHOPDE A, SHETTY N, et al. Multimodality liver directed treatment for colorectal liver metastasis: Array of complementary options can improve outcomes—a single centre experience from India[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1073311.
- [160] LOCKER G Y, HAMILTON S, HARRIS J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(33): 5313–5327.
- [161] DESCH C E, BENSON A B, SOMERFIELD M R, et al. American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8512–8519.
- [162] REX D K, KAHI C J, 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[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1865–1871.
- [163] KAHI C J, BOLAND C R, DOMINITZ J A, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(3): 337–346.

(收稿时间: 2024-04-10)

(本文责编: 周健国)