

结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (2025 版)

中国医师协会外科医师分会 中华医学会外科学分会胃肠外科学组 中华医学会外科学分会结直肠外科学组 中国抗癌协会大肠癌专业委员会 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会 中国医师协会肛肠医师分会肿瘤转移委员会 中华医学会肿瘤学分会结直肠肿瘤学组 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结直肠病分会

通信作者:许剑民,复旦大学附属中山医院结直肠外科,上海 200032, Email: xujmin@aliyun.com

【摘要】 肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官,结直肠癌肝转移是结直肠癌治疗的重点和难点之一。为了提高我国结直肠癌肝转移的诊断和综合治疗水平,自2008年起联合编写《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(以下简称指南)并后续进行了多次修订,以期指导对患者进行全面评估,精准地制订个体化的治疗目标,开展综合治疗,达到预防肝转移发生、提高肝转移灶局部毁损率、延长长期生存时间和改善生命质量的目的。本次修订后的2025版指南对以往结直肠癌肝转移的诊断和随访、预防、多学科团队作用、手术等毁损治疗、新辅助和辅助治疗、综合治疗等6部分内容进行更新,强调基于基因分子分型的精准治疗,尤其推荐错配修复缺陷/微卫星高度不稳定患者行免疫检查点抑制剂治疗,并丰富了局部治疗手段,如肝移植、钇-90微球选择性内放射治疗等。指南汇集总结国内外先进经验和最新成果,内容详尽,可操作性强。

【关键词】 结直肠癌; 肝转移; 诊断; 综合治疗; 指南

基金项目: 国家卫生健康委员会四大慢病重大专项(2024ZD0520300)

Guideline for diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (2025 edition)

Chinese College of Surgeons; Chinese Society of Gastrointestinal Surgery; Chinese Society of Colorectal Surgery; The Committee of Colorectal Cancer CACA; Chinese Medical Association Colorectal Cancer Committee; Colorectal Cancer Expert Committee, Chinese Society of Clinical Oncology; Chinese Society of Colon and Rectal Surgeons; Chinese Society of Coloproctology Cancer Metastasis Committee; Chinese Society of Colorectal Oncology; Metastatic Tumor Therapeutics Branch, Colorectal Disease Branch, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care

Corresponding author: Xu Jianmin, Department of Colorectal Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: xujmin@aliyun.com

【Abstract】 The liver is the main target organ for hematogenous metastases of colorectal cancer, and colorectal liver metastasis is one of the most difficult and challenging situations in the treatment of colorectal cancer. In order to improve the diagnosis and comprehensive treatment in China, the *Guideline for diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases* (here in after referred to as the *Guideline*) has been edited and revised for many times since 2008, including

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250713-00468

收稿日期 2025-07-13

引用本文: 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2025版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(8): 943-968. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250713-00468.



the overall evaluation, personalized treatment goals and comprehensive treatments, to prevent the occurrence of liver metastases, increase the local damage rate of liver metastases, prolong long-term survival, and improve quality of life. The revised Guideline 2025 edition includes the diagnosis and follow-up, prevention, multidisciplinary team, surgery and local ablative treatment, neoadjuvant and adjuvant therapy, and comprehensive treatment. The revised guideline emphasizes precision treatment based on genetic molecular typing, especially recommending immune checkpoint inhibitors for mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high patients and enriched local treatment methods, such as liver transplantation, yttrium-90 microsphere selective internal radiotherapy, etc. The revised guideline collects and summarizes the advanced experience and latest achievements in this field at home and abroad, with detailed contents and strong operability.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Liver metastases; Diagnosis; Comprehensive treatment; Guideline

Fund program: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0520300)

第一部分 诊疗指南

肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官,结直肠癌肝转移是结直肠癌治疗的重点和难点之一^[1-2]。15%~25%结直肠癌患者在确诊时即合并有肝转移,而另15%~25%的患者将在结直肠癌原发灶根治术后发生肝转移,其中绝大多数(80%~90%)的肝转移灶初始无法获得根治性切除^[3]。肝转移也是结直肠癌患者最主要的死亡原因^[4-5],未经治疗的肝转移患者的中位生存期仅6.9个月,无法切除患者的5年生存率低于5%^[6],而肝转移灶能完全切除[或可以达到无疾病证据(no evidence of disease, NED)状态]患者的中位生存期达35~60个月,5年总生存率可达40%~57%^[7-11]。部分最初肝转移灶无法根除的患者经治疗后可以转化为可切除或达到NED状态。因此,通过多学科团队(multidisciplinary team, MDT)对结直肠癌肝转移患者进行全面评估,个性化地制订治疗目标,开展相应的综合治疗,以预防结直肠癌肝转移的发生、提高肝转移灶手术切除率和5年生存率^[12-13]。

为提高我国结直肠癌肝转移的诊断和综合治疗水平,受原卫生部临床重点学科项目资助(2008—2010年),中华医学会外科学分会胃肠外科学组和结直肠外科学组、中国抗癌协会大肠癌专业委员会自2008年起联合编写了《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(草案),以指导我国结直肠癌肝转移的诊断和治疗,并于2010年、2013年先后进行两次修订。2016年、2018年、2020年、2023年联合中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会、中国医疗保健国际交流促进会转移肿瘤治疗学分会和结直肠癌分会、中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会、中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会、中国医师协会肛肠医师分会肿瘤转移委员会、

中华医学会肿瘤学分会结直肠肿瘤学组、中国医师协会外科医师分会等多次共同修订了该指南,2025年再次一起总结国内外先进经验和最新进展修订该指南。《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2025版)》(以下简称指南)对结直肠癌肝转移的诊断、预防、外科手术和其他综合治疗提出的建议,请各地医院根据实际情况予以应用。指南中出现的推荐级别、循证医学证据分类的界定,详见附录1。

一、结直肠癌肝转移的诊断与随访

(一)结直肠癌肝转移的定义

按照国际共识:同时性肝转移是指结直肠癌确诊前或确诊时发现的肝转移;而结直肠癌根治术后发生的肝转移称为异时性肝转移^[14]。本指南为便于诊疗策略的制订,将按照“结直肠癌确诊时合并肝转移”和“结直肠癌根治术后发生肝转移”两方面阐述。

(二)结直肠癌确诊时合并肝转移的诊断常规

对已确诊结直肠癌的患者,除血清CEA、CA19-9等肿瘤标志物检查、病理学分期评估外,应常规进行肝脏超声和腹部CT增强等影像学检查筛查及诊断肝脏转移瘤。对于超声或CT影像学检查高度怀疑但不能确诊的患者可加行血清AFP、肝脏超声造影和肝脏MRI增强检查^[15-16](**1a类证据, A级推荐**),肝脏细胞特异性造影剂增强MRI检查对于发现<1 cm的微小病灶准确率更高,有条件时可考虑(**2a类证据, B级推荐**)。PET/CT或PET/MRI检查不作为常规推荐,可在病情需要时酌情应用^[17-18](**2a类证据, B级推荐**)。

肝脏病灶的经皮针刺活检仅限于病情需要时应用^[19]。结直肠癌手术中必须常规探查肝脏以进一步排除肝转移的可能^[20],对可疑的肝脏结节可行术中超声检查,必要时考虑同步切除或术中活检^[6]

(3a 类证据, B 级推荐)。

(三) 结直肠癌根治术后肝转移的监测

结直肠癌根治术后, 应对患者定期随访^[21-23], 了解有无肝转移或其他远处转移的发生。

1. 每 3~6 个月进行 1 次病史询问、体格检查、肝脏超声检查和检测血清 CEA、CA19-9 等适当的肿瘤标志物, 持续 2 年, 以后每 6 个月 1 次至 5 年^[24] (**1a 类证据, A 级推荐**), 5 年后每年 1 次。

2. II 期和 III 期的结直肠癌患者, 建议每年进行一次胸/腹/盆腔增强 CT 检查, 共 3~5 年^[25] (**1b 类证据, A 级推荐**), 以后每 1~2 年 1 次。对于超声或 CT 影像学检查高度怀疑肝转移瘤但不能确诊的患者应加行肝脏 MRI 等检查, 并建议在随访过程中保持影像学检查方法的一致性。PET/CT 或 PET/MRI 检查不作常规推荐。

3. 术后 1 年内应进行电子结肠镜检查, 若发现异常, 需在 1 年内复查^[26]; 如无异常则推荐术后第 3 年复查, 以后每 5 年 1 次。如果患者发病年龄 < 50 岁或确诊 Lynch 综合征则应适当增加电子结肠镜检查频率。对于结直肠癌原发灶切除术前因梗阻等原因未完成全结肠镜检查的患者, 应在术后 3~6 个月内完成首次电子结肠镜检查^[26] (**1a 类证据, A 级推荐**)。

(四) 结直肠癌肝转移灶达到 NED 后的随访

结直肠癌肝转移灶达到 NED 后, 对患者也应进行密切随访, 了解有无肝转移复发或出现其他远处转移的可能。

1. 建议术后 2 年内每 3 个月随访血清 CEA、CA19-9 和其他适当的肿瘤标志物, 以后第 3~5 年内每 6 个月随访 1 次 (**1a 类证据, A 级推荐**), 5 年后每年 1 次。

2. 术后 2 年内每 3 个月进行 1 次腹/盆腔增强 CT 检查或肝脏 MRI 增强检查, 必要时肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI 检查。以后每 6~12 个月进行 1 次, 共 5 年^[25] (**1a 类证据, A 级推荐**), 5 年后每年 1 次。不推荐常规 PET/CT 或 PET/MRI 检查。

3. 其他随访内容和频次参照结直肠癌原发灶根治术后的随访进行。

(五) 结直肠癌及其肝转移的相关基因检测

1. 错配修复基因 (mismatch repair gene, MMR)/ 微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 检测: 推荐结直肠癌患者均进行检测^[27-30] (**1a 类证据, A 级推荐**), 以便更精准地制订治疗策略, 尤其是对免疫检查点抑制剂的应用至关重要。采用 PCR+毛细管电泳法比较肿瘤组织与正常组织中微卫星序

列长度的差异检测微卫星状态, 是 MSI 检测的金标准^[31-32]。免疫组织化学检测 MMR 的蛋白表达 (包括 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2), 因简便快捷已成为目前最常用的检测方式, 可达到与 PCR 检测 90%~95% 以上的一致率^[33]。另外, 经过验证合格的二代测序法 (next-generation sequencing, NGS) 也可用于 MSI 检测。

2. RAS 检测: 推荐结直肠癌肝转移的患者均进行 KRAS 第 2、3、4 外显子以及 NRAS 第 2、3、4 外显子的检测^[34-36]。RAS 基因是否突变不仅具有预后意义^[37-39], 更是预测抗 EGFR 治疗有效性的重要生物学标志物^[40-41] (**1a 类证据, A 级推荐**)。尤其强调具体突变位点的检测, 如 KRAS G12C 或 G12D 等突变还有助于后线治疗对新型靶向药物的选择^[42-43]。

3. BRAF 检测: 推荐结直肠癌肝转移患者进行 V600E 突变检测^[44-45], 作为预后的评估指标^[46-48] (**1b 类证据, A 级推荐**) 以及疗效预测因子, 以指导治疗方案选择。

4. HER2 检测: 在标准治疗失败的转移性结直肠癌患者中抗 HER2 治疗逐渐受到重视, 建议转移性结直肠癌患者进行 HER2 检测^[49], 为晚期患者后线治疗的临床决策提供依据 (**2b 类证据, B 级推荐**)。另外, HER2 过表达或扩增提示患者可能对抗 EGFR 单克隆抗体 (简称单抗) 治疗反应不佳。

5. 其他: NGS 检测肿瘤突变负荷^[50]、DNA 聚合酶 epsilon 和 delta 1 (POLE/POLD1)^[51]、神经营养因子受体酪氨酸激酶融合基因^[52]、转染原癌基因重排、间质表皮转化因子等, 均可作为潜在的预测免疫检查点抑制剂治疗或靶向药物治疗疗效的生物标志物^[53-54]。

结直肠癌原发灶和肝转移灶的基因状态大多无差别^[55-57], 对于无法获取肿瘤组织进行检测时可考虑液态活检技术^[58] (**2b 类证据, B 级推荐**)。

有研究发现基于循环肿瘤 DNA 指导的微小残留病灶评估可有效提示结直肠癌患者接受治疗后的治愈情况, 因此微小残留病灶有助于判断预后和制订下一步治疗策略, 目前还在不断完善中, 仍需要更多循证医学证据^[53, 59-60]。

二、结直肠癌肝转移的预防

(一) 结直肠癌原发灶根治性切除术

根治性手术切除结直肠癌病灶是目前结直肠癌最有效的治愈方法, 也是预防肝转移发生的重要环节。

1. 结肠癌根治性手术范围包括肿瘤全部及其两端足够肠段和周围可能被浸润的组织和器官以

及相关系膜、主要供应血管和淋巴引流区,具体手术方式依照肿瘤部位不同而异,但均应遵循完整结肠系膜切除原则。

2. 直肠癌根治性手术范围应包括肿瘤全部及其两端足够肠段、周围可能被浸润的组织和器官以及相关的肠系膜和淋巴结。直肠中下段的肿瘤应遵循全直肠系膜切除原则。

3. 术中发现存在切除范围外的可疑转移淋巴结,应进行术中活检或切除。

(二) 结直肠癌确诊时无肝转移(及其他远处转移)的新辅助治疗

通过新辅助治疗控制未被影像学检测到的微小转移灶,可以最大程度地减少根治性手术后的远处转移^[61]。

1. 中低位直肠癌的新辅助治疗(注:高位直肠癌,即肿瘤下缘距肛缘>10 cm者,其新辅助治疗参照结肠癌)

(1) 对于 dMMR/MSI-H 患者,现有研究表明:免疫检查点抑制剂治疗后效果较好,大多可以免除手术和(或)放化疗,仅需观察等待^[62-64]。目前数据显示短期结果理想,长期结果有待观察。

(2) 对于 pMMR/MSS/MSI-L 患者,术前诊断为 T3 期及以上或任何 T 分期、淋巴结阳性的直肠癌,在不伴有明显出血、梗阻症状、无穿孔以及其他远处转移等情况时,应用放化疗或放疗或化疗^[65-66]。另外,已有多项研究发现,新辅助放化疗或放疗联合/序贯免疫检查点抑制剂治疗,可获得更好的病理学客观缓解,且安全性不受影响^[67-69]。

局部进展期直肠癌还可实施全程新辅助治疗^[70],将直肠癌术后辅助化疗也提至术前应用,即术前进行新辅助化疗和同步放化疗,可获得更高的完全缓解率,有助于器官保留,还可以降低远处转移发生,改善长期生存^[71-74](**1a 类证据, A 级推荐**)。

(3) 肝动脉和肿瘤区域动脉联合灌注化疗

对于术前分期 III 期,且不伴有出血、梗阻症状或无穿孔的患者,在有条件的单位可考虑应用。5-FU(或其前体药物)并可联合奥沙利铂,经肝动脉、肿瘤区域动脉分别灌注,化疗后 7~10 d 施行根治性切除术。目前的临床研究表明该方案虽不能明显降期,但对 III 期结直肠癌患者有预防肝转移的作用^[75],建议在有条件的单位开展,不作为常规推荐。

2. 结肠癌的新辅助治疗

pMMR/MSS/MSI-L 的结肠癌患者新辅助治疗尚无明确的循证医学证据,对于术前判断为 III 期的患者可考虑肝动脉和肿瘤区域动脉联合灌注化疗,

以减少肝转移的发生^[75],不作为常规推荐。有研究发现,dMMR/MSI-H 的结肠癌患者,应用免疫检查点抑制剂新辅助治疗可获得较为理想的病理学客观缓解,从而改善生存。

(三) 无转移结直肠癌患者术中门静脉化疗、腹腔化疗

对于该治疗方案的探讨目前有了一些令人鼓舞的数据^[76],如能联合术后辅助化疗,将可以减少肝转移的发生。但这一结果仍需进一步临床研究证实,故不作为常规手段推荐,临床研究可关注。

(四) 无转移结直肠癌患者根治术后的辅助治疗

1. 对于 III 期结肠癌,术后辅助化疗能延长 5 年无病生存率及总生存率^[77],因此上述结肠癌患者在手术治疗后应进行 3~6 个月的辅助化疗,可选择的治疗方案有:FOLFOX, CapeOX, 5-FU/LV 或卡培他滨单药(**1a 类证据, A 级推荐**)。

pMMR/MSS/MSI-L 的 II 期患者如不存在复发转移高危因素(T4 期、组织分化差、肿瘤周围淋巴管神经侵犯、肠梗阻、或 T3 期伴有局部穿孔、切缘不确定或阳性、淋巴结活检数目<12 枚),术后两药联合的辅助化疗在许多临床研究中获益不显著,故建议接受临床观察和随访^[78](**1b 类证据, A 级推荐**),或建议氟尿嘧啶单药治疗。但对于高危 II 期患者应予以辅助化疗,方案参照 III 期患者^[79-80](**2a 类证据, B 级推荐**)。

dMMR/MSI-H 的 II 期患者无论是否存在高危因素均可接受临床观察和随访,但 T4 期患者是否需辅助化疗目前尚有争议^[81]。dMMR/MSI-H 的 II/III 期患者,术后是否使用免疫检查点抑制剂作为辅助治疗仍存在争议。

2. T3 期及以上和任何 T 分期、淋巴结阳性的中低位直肠癌患者如术前没有进行放化疗,术后辅助化疗或放化疗能提高 3 年无病生存率及降低局部复发率^[82],但对于能否减少直肠癌肝转移方面研究有限,和辅助治疗的结合方式也需更多临床试验验证。术前接受过放疗或联合放化疗的患者,术后也应接受辅助治疗,但尚无充分的循证医学证据。

综上,结直肠癌肝转移最有效的预防方式就是规范化治疗结直肠癌。

三、MDT 在结直肠癌肝转移诊治中的作用

对于肿瘤性疾病,MDT 治疗模式是有效的手段^[83],因此建议结直肠癌肝转移的患者均进入 MDT 治疗模式^[84-85](**1a 类证据, A 级推荐**)。结直肠癌的 MDT 以患者为中心,成员应包括结直肠外科、胃肠外科、肝外科、肿瘤内科、放疗科、放射介入科、

放射和超声影像科、病理科及其他相关专业有一定资质的医师^[86]。MDT 治疗模式可以减少个体医师作出的不完善决策^[87],其重要作用还包括:(1)更精准的基因分子分型。(2)更精确的疾病分期。(3)减少治疗混乱和延误。(4)更个性化的评估体系和治疗。(5)更好的治疗衔接。(6)更高的生命质量。(7)最佳的临床和生存获益。(8)最优的卫生经济学^[88-89]。

MDT 根据患者的体力状况、年龄、器官功能、合并症和肿瘤的分子病理特征等进行评估,针对不同的治疗目标,给予患者最合理的检查和最恰当的综合治疗方案^[90](**1a 类证据, A 级推荐**)。

1. 患者全身状况较差,不适合进行高强度治疗时,建议单药(或联合靶向药物)减量的两药方案或最佳支持治疗,以提高生命质量并尽量延长生存时间。如全身情况好转,可以再进行高强度治疗。

2. 适合高强度治疗的患者,应依据肝转移的具体情况 and 是否伴有其他转移等,制订不同的治疗目标,给予个体化的治疗方案。

(1)肝转移灶初始即可以 R₀ 切除,且手术难度不大、肿瘤生物学行为良好的患者,其治疗目的是获得治愈^[91]。应该围绕手术治疗进行相应的新辅助和(或)辅助治疗,以降低手术后复发风险。肝转移灶是否可以 R₀ 切除的判断应由肝外科、肿瘤外科、影像科专家联合进行。

肝转移灶可以 R₀ 切除,但手术切除难度较大时也应积极联合其他肿瘤局部毁损手段[如 RFA 和(或)立体定向放疗等],以达到 NED 状态^[92]。

(2)肝转移初始无法切除,但经过治疗有望转为 NED 状态,且全身情况能够接受包括转移灶切除手术在内的局部治疗手段和高强度治疗患者。这类患者的治疗目的主要是最大程度缩小瘤体或增加剩余肝体积,应采用最积极的综合治疗,即转化治疗。

对于 dMMR/MSI-H 患者,排除禁忌证后,应首选免疫检查点抑制剂治疗,包括单药或两药治疗^[93-95]。

对于 pMMR/MSS/MSI-L 患者,①结直肠癌确诊时合并无法达到 NED 的肝转移:

1)结直肠癌原发灶存在出血、梗阻症状或穿孔时,应先行切除结直肠癌原发病灶,继而进行系统性化疗(或加用肝动脉灌注化疗),并可联合应用分子靶向药物治疗(**1b 类证据, A 级推荐**)。治疗后每 6~8 周进行肝脏超声检查和增强 CT 检查并依据 RECIST 标准予以评估。临床重大决策时建议 MRI 增强检查。如果肝转移灶转变成可切除或有望达

到 NED 状态时,适当时机予以手术治疗和(或)其他肿瘤局部毁损手段;如果肝转移灶仍不能达到 NED 状态,则继续进行综合治疗。

2)结直肠癌原发灶无出血、梗阻症状及无穿孔时可以行系统性化疗(或加用肝动脉灌注化疗),并可联用分子靶向治疗(**1c 类证据, B 级推荐**)。每 6~8 周评估 1 次,如果转移灶转化成可切除或有望达到 NED 状态时,即手术治疗(一期同步切除或分阶段切除原发病灶和肝转移灶)或手术联合其他肿瘤局部毁损手段;如果肝转移灶仍不能达到 NED 状态,则视具体情况手术切除结直肠癌原发病灶,术后继续对肝转移灶进行综合治疗。此类患者也可选择先行切除结直肠癌的原发病灶,继而进一步治疗,具体方案同上。

3)局部晚期直肠癌合并同时性肝转移,需兼顾直肠癌局部治疗和全身治疗,可长程同步放化疗序贯化疗或联合免疫检查点抑制剂治疗,也可短程放疗联合化疗或联合免疫检查点抑制剂治疗,现有研究结果更倾向于选择后者^[96-97]。

②结直肠癌根治术后发生的无法达到 NED 状态的肝转移:

1)采用 5-FU/LV(或卡培他滨)联合奥沙利铂和(或)伊立替康的两药或三药方案作为一线化疗,并可加用分子靶向治疗,或联用肝动脉灌注化疗^[98](**1b 类证据, A 级推荐**)。对氟尿嘧啶类药物不耐受的患者可考虑使用雷替曲塞(**2b 类证据, B 级推荐**)。

2)在肝转移发生前 12 个月内使用过奥沙利铂为基础的化疗作为辅助治疗的患者,应采用 FOLFIRI 方案^[99];化疗结束后 >12 个月发生肝转移,仍可采用 FOLFOX 或 CapeOX 化疗方案,并可加用分子靶向药物治疗,或联用肝动脉灌注化疗(**3a 类证据, B 级推荐**)。

治疗后每 6~8 周检查肝脏超声、增强 CT 检查予以评估,临床重大决策时建议 MRI 增强检查。肝转移灶转为可切除或可以达到 NED 状态的患者,即应接受肝转移灶切除手术或手术联合其他肿瘤局部毁损手段,术后再予以辅助化疗;如果肝转移灶仍不能达到 NED 状态,则应继续进行综合治疗。

(3)肝转移灶可能始终无法切除或达到 NED 状态,但全身情况允许接受较高强度治疗的患者,以控制疾病进展为目的进行治疗,应该采用较为积极的联合治疗。

对于结直肠癌原发灶无出血、梗阻症状及无穿孔时合并始终无法达到 NED 状态的肝转移灶的患者是否应该切除原发灶目前仍有争议^[100-101]。因此,

需要 MDT 综合考虑肿瘤和患者情况,进行个体化决策,是否切除原发灶。

总之,正如多项真实世界研究证实:多次 MDT 评估不仅对全身治疗有反应的结直肠癌肝转移患者有价值,而且对最初认为永远无法手术切除的患者也有价值^[100,102]。

四、结直肠癌肝转移灶的手术及其他毁损治疗

(一)手术治疗

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈结直肠癌肝转移的最佳方法^[103-106],故符合条件的患者均应在适当的时候接受手术治疗。部分最初肝转移灶无法切除的患者经治疗后转化为可切除病灶时也应适时接受手术治疗。

1. 手术适应证和禁忌证

(1)适应证:是否适合手术切除的标准一直在演变,但主要应从以下 3 方面来判断(**2a 类证据, B 级推荐**):

①结直肠癌原发灶能够或已经根治性切除。

②根据肝脏解剖学基础和病灶范围,肝转移灶可完全(R_0)切除,且要求保留足够的功能性肝组织(剩余肝体积 $\geq 30\% \sim 40\%$,采用三维 CT、吲哚菁绿、3D 数字成像技术等有助于评估剩余肝体积^[107-109])。

③患者全身状况允许,没有不可切除或毁损的肝外转移病变,或仅为肺部结节性病灶,但不影响肝转移灶切除决策。

随着技术进步,肝转移灶的大小、数目、部位等已不再是影响判断结直肠癌肝转移患者是否适宜手术的单一决定因素。

另外,当前的文献资料已经将切缘不足 1 cm ^[110]、可切除的肝门淋巴结转移^[111-112]、可切除的肝外转移病灶(包括肺、腹腔)^[113]等也纳入适宜手术切除的范畴(**4 类证据, C 级推荐**)。

(2)禁忌证^[6,111,114](**3a 类证据, B 级推荐**):

①结直肠癌原发灶不能取得根治性切除。

②出现不适合局部处理的肝外转移。

③预计术后剩余肝体积不够。

④患者全身状况不能耐受手术。

2. 结直肠癌确诊时合并肝转移的手术治疗

(1)结直肠癌原发灶和肝转移灶一期同步切除:

在结直肠癌原发灶切除难度较小、肝转移灶小、且多位于周边或局限于半肝,肝切除量 $< 60\%$,肝门部淋巴结、腹腔或其他远处转移均可手术切除的患者可建议一期同步切除^[115-116]。有研究认为一期同步切除肝转移灶和原发结直肠癌病灶手术的

并发症发生率和死亡率可能高于二期分阶段手术^[117-118],故患者的选择应慎重,尤其是在两切口下完成的同步手术。

急诊手术由于缺少完备的术前检查资料和较高的感染发生概率,不推荐原发结直肠癌和肝脏转移灶一期同步切除^[119](**2c 类证据, B 级推荐**)。

(2)结直肠癌原发灶和肝转移灶二期分阶段切除:

术前评估不能满足一期同步切除条件的患者,可以先手术切除结直肠癌原发病灶,二期分阶段切除肝转移灶,时机选择在结直肠癌根治术后 4~6 周;若在肝转移灶手术前进行系统性治疗,肝转移灶的切除可延至原发灶切除后 3 个月内进行。可根治复发性结直肠癌伴有可切除肝转移灶的治疗按结直肠癌确诊时合并肝转移处理,但倾向于进行二期分阶段切除肝转移灶。不可切除的结直肠癌肝转移经转化治疗转化为可切除后,倾向于进行二期分阶段切除结直肠癌原发灶和肝转移灶^[100]。

先切除肝转移灶、再切除结直肠癌原发灶的“肝优先模式”也已开展应用,其手术的并发症发生率、死亡率和 5 年生存率均与传统模式的二期分阶段切除相同^[120-121](**3b 类证据, B 级推荐**)。

3. 结直肠癌根治术后发生肝转移的手术治疗

既往结直肠癌原发灶为根治性切除且不伴有原发灶复发,肝转移灶能完全切除且肝切除量 $< 70\%$ (无肝硬化者),应予以手术切除肝转移灶,也可考虑先行新辅助治疗(**3b 类证据, B 级推荐**)。

诊断结直肠癌根治术后发生肝转移应当有两项以上的影像学检查依据,包括肝脏超声或超声造影、增强 CT 及 MRI 等检查,必要时可结合 PET/CT 或 PET/MRI 检查以确定病变的范围和有无肝外转移,从而避免不必要的手术治疗^[122]。

4. 肝转移灶手术方式的选择(**3b 类证据, B 级推荐**)

(1)肝转移灶切除后至少保留 3 根肝静脉中的 1 根且剩余肝体积 $\geq 40\%$ (同时性肝切除)或 $\geq 30\%$ (异时性肝切除)。转移灶的手术切除应符合 R_0 原则,切缘至少 $> 1\text{ mm}$ ^[123-124]。

(2)如是局限于左半肝或右半肝的较大肝转移灶且无肝硬化者,可行规则的半肝切除术。

(3)肝转移手术时采用术中超声或超声造影检查,有助于发现术前影像学检查未能诊断的肝转移病灶。肝脏微创手术切除比例逐渐增多,显示出更好的短期结局。而且,使用 AI 影像进行肝脏手术精

准规划应用也日益增多。

(4)应用门静脉选择性栓塞或结扎可以使肝转移灶切除术后预期剩余肝脏代偿性增大,增加手术切除的可能。此方法被用于预计手术切除后剩余肝体积<30%的肝转移患者。对于剩余肝体积在30%~40%,并且接受了强烈化疗而有肝实质损伤的患者,同样也可从中获益^[125](**4类证据,C级推荐**)。

联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)可使剩余肝体积在较短时间内明显增大而获得更多二期肝切除的机会,但此手术复杂,并发症发生率及死亡率均高于传统肝切除术,故建议在严格选择的患者中由经验丰富的肝脏外科医师实施手术^[126]。

放射性同时门静脉和肝静脉栓塞,又称肝静脉剥夺术^[127],对比单纯门静脉栓塞和ALPPS^[128],不仅可使剩余肝脏迅速增生,而且并发症发生率和死亡率低于ALPPS^[129],具有操作简捷、创伤小、安全等优点,但仍需更多研究进一步评价,临床研究可关注。

放射性微球选择性内放射治疗(selective internal radiotherapy, SIRT)是兼具控制肿瘤和增大剩余肝体积的临床治疗手段。研究综述显示⁹⁰Y SIRT用于单侧肝叶SIRT后1~9个月,对侧肝叶平均增大29%~57%,肿瘤控制良好,有利于随后的肝转移切除手术^[130-131]。

(5)对于经过肝切除、局部消融治疗、系统性化疗、介入治疗、分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗等多种方法的联合或序贯治疗仍无法达到NED状态但仍局限于肝转移的患者,如对全身化疗有反应,肝移植联合全身治疗,显著提高总体生存率,可酌情谨慎选择^[132-134]。

5. 肝转移灶切除术后复发和肝外转移灶的切除

在全身状况和肝脏条件允许的情况下,对于可切除的肝转移灶术后的复发病灶,经MDT讨论后,可再次选择手术切除或其他局部治疗,文献报道显示其手术并发症发生率和死亡率并不高于第一次肝转移灶切除术,而且可获得相同的术后生存率^[102,135](**3b类证据,B级推荐**)。

同样,在患者全身状况允许时,如果肺^[136]和腹腔^[137]等的肝外转移病灶可完全切除,也应进行同步或分阶段切除(**3b类证据,B级推荐**)。

(二)可以达到NED状态的肿瘤局部毁损治疗

除手术切除肝转移灶外,有些治疗手段(如

RFA、微波消融和放射治疗)也能使病灶发生彻底毁损,所以对于手术切除难度较大的个别肝转移灶应积极联合此类手段,以使更多的患者有机会达到NED状态,提高5年生存率^[138]。

RFA高效破坏肝转移灶肿瘤细胞,使用方便,安全性好,具有创伤小、可重复等优势^[139-141]。可作为肝病灶手术切除的重要补充,达到NED状态。建议应用时选择肝转移灶最大径<3 cm且1次消融最多5枚。但局部复发率偏高,不作为可切除病灶的首选推荐。也有研究表明,肝转移灶较小的患者,消融治疗和手术切除的长期生存相当。此外,对于一般情况不适宜或不愿意接受手术治疗的肝转移灶患者也可以考虑RFA治疗,但应注意避免肝外热损伤、针道转移、感染和消融不彻底等问题。

微波消融可处理最大径<5 cm的肝转移灶,也可处理贴近重要血管的肝转移灶^[141]。快速高温消融使肿瘤周边微血管凝固,减少卫星灶残留风险,显著降低大病灶复发率。微波消融深部肝转移灶,也可作为手术切除主要肝转移灶的重要补充。

对于转移灶数目≤3个,肿瘤最大径≤6 cm的肝内转移灶,立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)可以取得较好的局部控制率。对于最大径≤3 cm的肝寡转移灶,SBRT可取得媲美于RFA的局部控制率;对于最大径>3 cm的肝转移灶,SBRT疗效优于RFA,是首选的非手术局部治疗手段^[142-143]。

五、可达到NED状态结直肠癌肝转移的新辅助及辅助治疗

(一)新辅助治疗

对可达到NED状态的结直肠癌肝转移患者可考虑进行新辅助治疗,主要基于以下几方面原因:

(1)新辅助化疗提供了“窗口期”,观察有无新出现的无法切除转移灶,减少没有必要的手术。

(2)新辅助治疗可增加R₀手术的机会,增加术后剩余肝体积。

(3)新辅助化疗可作为评价化疗方案敏感性的依据,指导术后化疗方案的选择。

(4)新辅助化疗的疗效,可作为患者预后评估指标。

(5)新辅助化疗结合辅助化疗,可能改善接受治愈性手术患者的预后。

新辅助治疗在应用时也应关注如下情况的发生:

(1)化疗可能会造成肝脏损伤:如与奥沙利铂

治疗相关的肝窦阻塞综合征^[144];与伊立替康治疗相关的脂肪变性和脂肪性肝炎等^[145],这些损害均可能增加肝切除术后的并发症^[146-147]。

(2)影像学检查消失的转移灶术中仍应积极探查^[148-149],例如术中超声造影等^[150],若病灶有残存,应积极切除;若病灶消失而无法精确定位者应慎重考虑是否切除^[151-152]。

(3)转移灶进展致使无法达到NED状态。

1. 结直肠癌确诊时合并肝转移的新辅助治疗

在原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔时,除肝转移灶在技术上切除容易且不存在不良预后因素的患者[如临床危险评分(clinical risk score, CRS)<3]外,可考虑应用新辅助治疗^[153-156](**2a类证据, B级推荐**),尤其是肝转移灶体积较大、转移灶数量较多或存在原发灶淋巴结可疑转移的患者。

对于dMMR/MSI-H的患者,免疫检查点抑制剂应作为首选的新辅助治疗^[157]。

对于pMMR/MSS/MSI-L的患者,系统性化疗的方案包括FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX或FOLFOXIRI^[157-159],可否联合分子靶向治疗目前仍有争议,同时也可以考虑联合肝动脉灌注化疗^[160-163]。

为减少化疗对肝脏手术的不利影响,新辅助化疗原则上不超过6个周期^[79, 164-166](**1a证据, A级推荐**),一般建议2~3个月内完成并进行手术^[167-168]。

2. 结直肠癌根治术后发生肝转移的新辅助治疗

对于dMMR/MSI-H的患者,免疫检查点抑制剂应作为首选的新辅助治疗。

对于pMMR/MSS/MSI-L的原发灶切除术后未接受过化疗的患者,或者发现肝转移12个月前已完成化疗的患者,可采用新辅助治疗(方法同上),时间2~3个月^[164, 169](**2a类证据, B级推荐**)。而肝转移发现前12个月内接受过化疗的患者,一般认为新辅助化疗作用有限,宜直接切除肝转移灶,继而术后辅助治疗^[170](**2a类证据, B级推荐**)。也可考虑更换化疗方案进行新辅助化疗^[149, 162],或术前联合肝动脉灌注化疗。

(二)肝转移灶切除术后的辅助治疗

建议肝转移灶完全切除的患者接受术后辅助化疗^[171-172],特别是没有进行过术前化疗及辅助化疗的患者,多数推荐手术前后的化疗时间总长不超过6个月(**2c类证据, B级推荐**)。对于术前接受过肝动脉灌注化疗且有效的患者,术后也可考虑同时联合肝动脉灌注化疗^[173-176]。经过术前化疗(包括联

合分子靶向药物)证实有效的方案,术后如无禁忌应该作为首选的辅助治疗方案。

六、无法达到NED状态结直肠癌肝转移的综合治疗

对于无法达到NED状态的结直肠癌肝转移的综合治疗包括系统性化疗和介入化疗、分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗以及针对肝脏病灶的局部治疗如消融治疗、无水酒精注射、放射治疗等,治疗方案的选择应基于对患者治疗前的精确评估。

部分初诊无法达到NED状态的肝转移患者,经过系统综合治疗后,即转化治疗,可转为适宜手术切除^[177-178]或达到NED状态。其术后5年生存率与初始肝转移灶手术切除的患者相似^[179-180],此类患者应当采取较为积极的诱导方案,应用有效的强烈化疗,并考虑联合肝动脉灌注化疗及分子靶向药物治疗。

对于肝转移灶始终无法达到NED状态的患者,综合治疗也可明显延长中位生存期,控制疾病快速进展,明显改善生命质量^[181-184]。因此,积极的综合治疗对于适合强烈治疗的晚期结直肠癌肝转移患者同样意义重大。

对于dMMR/MSI-H患者,相较于标准化疗±靶向治疗,一线应用免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗等PD-1单抗或纳武利尤单抗(PD-1单抗)联合伊匹木单抗(CTLA-4单抗免疫检查点抑制剂)治疗可明显提高疾病控制率和转化切除率^[185-186],应作为首选。

多项研究表明单药或两药免疫检查点抑制剂治疗用于二线及三线治疗显示出令人鼓舞的效果^[187-190]。对于未使用过该类治疗的dMMR/MSI-H患者可以优先选择免疫检查点抑制剂。

对于pMMR/MSS/MSI-L患者,主要包括以下治疗:

(一)系统性化疗和肝动脉灌注化疗

化疗开始前应充分评估患者的身体状况和肿瘤分期,事先规划好患者的后续治疗和预计有严重化疗毒性反应时剂量和方案的调整。开始治疗时必须考虑患者的分类(详见“MDT在结直肠癌肝转移诊治中的作用”节)化疗的安全性以及将来手术和(或)局部病灶毁损治疗的可能性。

1. 初始化疗

(1)对于肝转移灶有潜在NED状态可能的患者进行的转化治疗至关重要。转移灶出现的早期退缩(early tumor shrinkage, ETS)更是预后的重要指标之一^[191-193]。

5-FU/LV(或卡培他滨)联合奥沙利铂和(或)伊立替康的化疗方案具有较高的转化切除率(**1b类**

证据, A 级推荐), 应该作为首选的化疗方案。化疗联合分子靶向药物可以进一步提高转化率^[194-195] (1b 类证据, A 级推荐)。现有的研究数据显示, 化疗联合贝伐珠单抗有良好的疾病控制率和转化切除率^[196], 而 RAS 野生型患者还可以采用化疗联合西妥昔单抗治疗^[197-198] (1b 类证据, A 级推荐)。有数据提示, 对于 RAS 野生型的结直肠癌肝转移患者, 抗 EGFR 治疗的疗效与肿瘤部位存在相关性^[178, 197, 199]。原发灶位于左半结肠(脾曲至直肠)肝转移患者使用抗 EGFR 单抗在客观缓解率和总生存上优于抗 VEGF 单抗, 而原发灶位于右半结肠(回盲部至脾曲)肝转移患者, 抗 EGFR 单抗在客观反应率上优于抗 VEGF 单抗, 但总体生存不如抗 VEGF 单抗。

以 FOLFOXIRI 为代表的三药化疗方案也有较高的切除转化率^[200-202], 在分子靶向药物无法使用且综合患者年龄、体能状况及肝功能状态等因素均适宜的情况下应该作为首选, 但该方案的不良反应较多, 应予以关注。目前三药化疗方案联合贝伐珠单抗的研究有较好的临床数据^[202-205], 可在选择性的患者中谨慎应用^[182, 201, 204] (2b 类证据, B 级推荐)。还有研究发现三药化疗联合抗 EGFR 单抗比单纯三药化疗有更高的客观缓解率, 能潜在提高 R₀ 切除率, 改善总体生存^[199-200] (2b 类证据, B 级推荐)。也有研究发现三药化疗联合抗 EGFR 单抗, 与两药化疗联合抗 EGFR 单抗, 并没有显著改善客观缓解率, 也没有提高转化切除率或长期生存, 且相关毒性增加。

BRAF 的状态是重要的预后指标, BRAF V600E 突变的结直肠癌肝转移患者大多预后较差, 有数据提示对该类患者化疗联合抗 EGFR 治疗的获益比较有限^[206]。因此对 BRAF V600E 突变的结直肠癌肝转移患者, 初始治疗采用三药化疗联合抗 VEGF 单抗, 或者 BRAF 抑制剂+抗 EGFR 单抗±MEK 抑制剂, 或者 BRAF 抑制剂+伊立替康+抗 EGFR 单抗。

(2) 对于肝转移灶始终无法达到 NED 状态的患者, 5-FU/LV (或卡培他滨) 联合奥沙利铂或伊立替康的化疗方案是首选, 也可以联合分子靶向药物治疗^[172, 182, 207] (2b 类证据, B 级推荐)。含奥沙利铂和伊立替康的三药化疗尽管有较高的反应率, 但毒性也较大, 是否应在此类患者中应用尚不明确。

2. 诱导化疗后病情缓解或稳定, 但肝转移灶仍无法 R₀ 切除时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, 均可联合贝伐珠

单抗)^[208-212]或单独使用贝伐珠单抗^[213]或暂停化疗, 以降低持续高强度联合化疗的毒性反应^[213-214]。

3. 初始化疗病情进展后的化疗选择

(1) FOLFOX (或 CapeOX) 方案±分子靶向治疗, 如果病情进展后可以考虑改用 FOLFIRI (或 mXELIRI^[215]) 方案; FOLFIRI 方案±分子靶向治疗, 如果病情进展可考虑改用 FOLFOX (或 CapeOX) 方案, 仍可考虑与分子靶向药物的联合^[216-218]; 二线方案也可选用曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗。

如果病情第二次进展, 可以使用曲氟尿苷替匹嘧啶±贝伐珠单抗^[219-220]或瑞戈非尼^[221]或呋喹替尼^[222]或西妥昔单抗^[223-224] (未用过此类药者, 仅限 RAS 野生型) 或进行最佳支持治疗^[61] (2a 类证据, B 级推荐)。

(2) 5-FU/LV 联合分子靶向治疗后如果病情进展, 应改用 FOLFOX、FOLFIRI 或 CapeOX (均可联合分子靶向治疗), 病情再次进展时推荐瑞戈非尼或呋喹替尼或曲氟尿苷替匹嘧啶±贝伐珠单抗或进行最佳支持治疗^[225] (3b 类证据, B 级推荐)。

(3) 对于三线失败后的治疗目前尚无标准方案。据文献报道联合抗 BRAF V600E (既往未使用过该方案的伊立替康+抗 EGFR+BRAF 抑制剂, 或抗 EGFR+BRAF 抑制剂±MEK 抑制剂) 的治疗方案^[44-45, 226-228]、抗 HER2 治疗 (HER2 阳性患者)^[229-232]、KRAS G12C 抑制剂+西妥昔单抗 (KRAS G12C 突变患者) 都能起到一定作用, 但考虑到上述药物的适应证和可及性问题, 仅建议在临床研究中谨慎使用, 不作常规推荐。

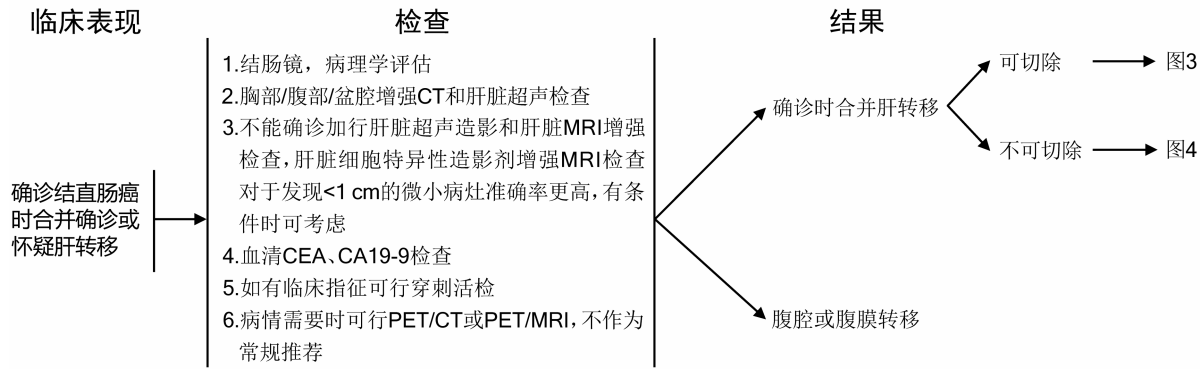
4. 对于肝转移为主的肿瘤负荷较大且药物治疗效果不明显的患者, 或者难治性患者, 或者不能耐受系统治疗的患者, 可在适当时机联合应用肝动脉灌注化疗、TACE、药物洗脱微球动脉化疗栓塞、⁹⁰Y SIRT 等, 有助于延长疾病无进展时间和总生存期^[233-239], 但是单独应用这些治疗并不比全身化疗更具优势。

(二) 局部毁损治疗

对于无法手术切除的肝转移灶, 应根据其位置、治疗目标、治疗相关并发症及患者自身情况, 在系统性化疗基础上选择适当的局部毁损工具以加强局部病灶的控制, 具体应由 MDT 进行决策并结合患者意愿。

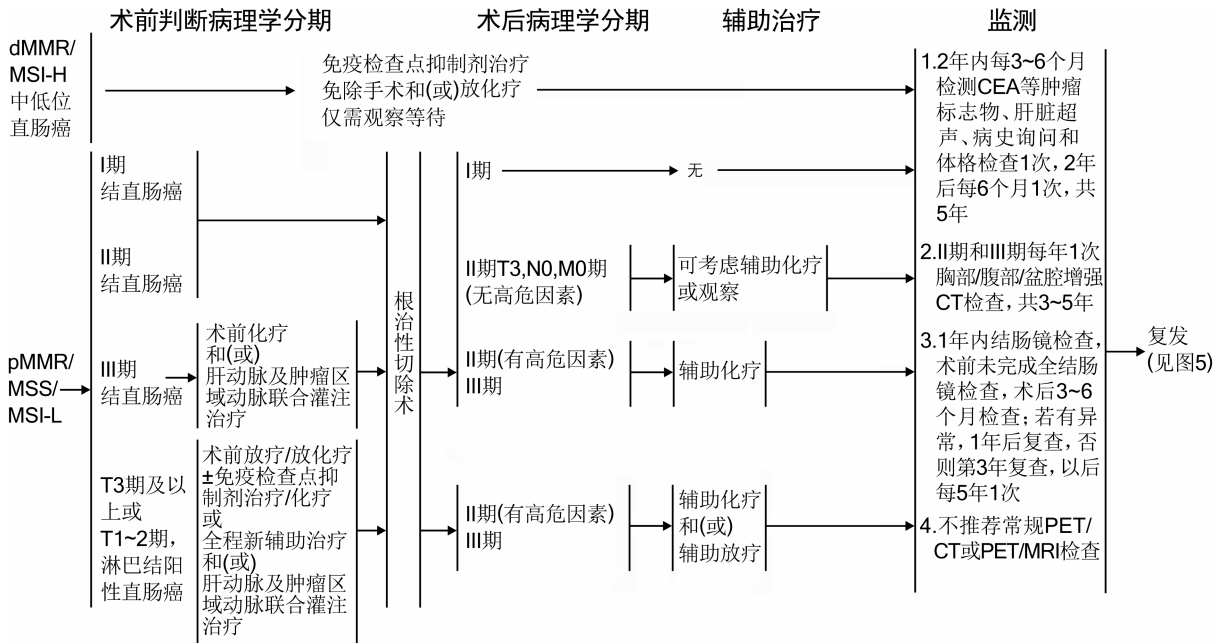
其他治疗方法包括无水酒精瘤内注射、局部放射性粒子植入和中医中药治疗等, 仅可作为综合治疗的一部分, 不推荐单独使用。

第二部分 诊疗流程



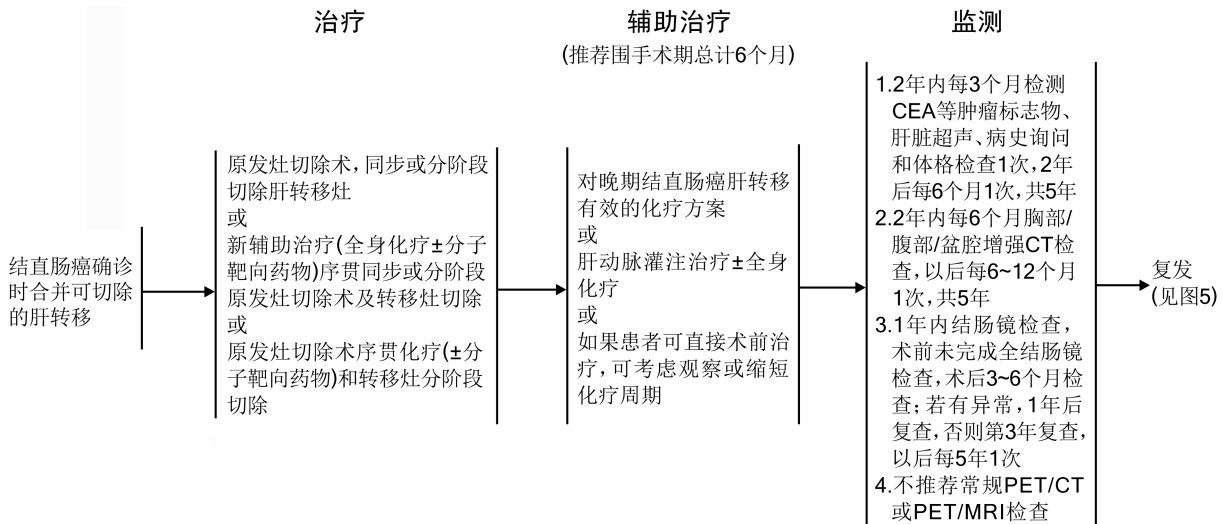
注:CT为X线计算机体层摄影术;MRI为磁共振成像;CEA为癌胚抗原;PET为正电子断层显像术

图1 结直肠癌确诊时肝转移的诊断



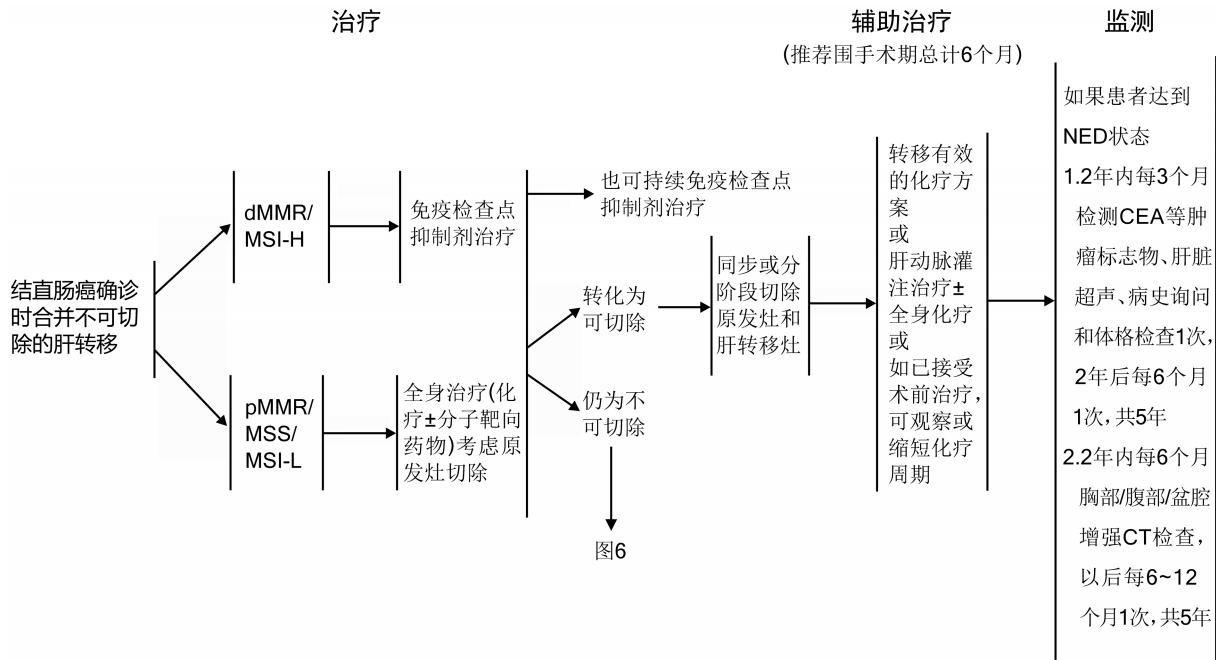
注:dMMR为错配修复缺失;MSI-H为微卫星高度不稳定;pMMR为错配修复正常;MSS为微卫星稳定;MSI-L为微卫星低度不稳定;CEA为癌胚抗原

图2 结直肠癌肝转移的预防



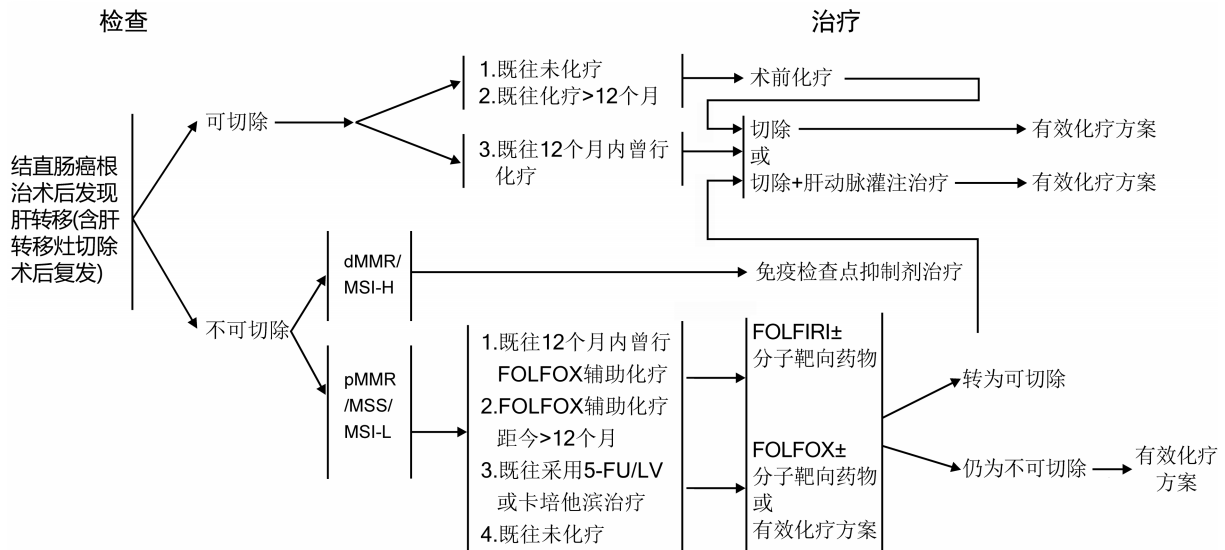
注:CEA为癌胚抗原;PET为正电子断层显像术;MRI为磁共振成像

图3 结直肠癌确诊时合并可切除肝转移的治疗



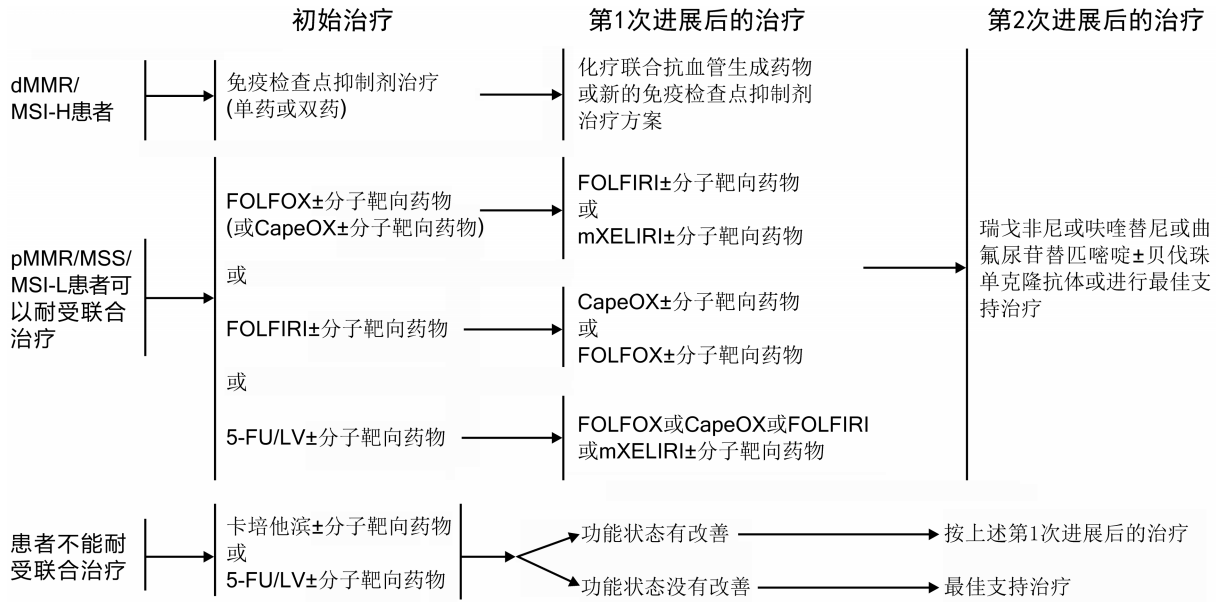
注:dMMR为错配修复缺失;MSI-H为微卫星高度不稳定;pMMR为错配修复正常;MSS为微卫星稳定;MSI-L为微卫星低度不稳定;NED为无疾病证据;CEA为癌胚抗原

图4 结直肠癌确诊时合并不可切除肝转移的治疗



注:dMMR为错配修复缺失;MSI-H为微卫星高度不稳定;pMMR为错配修复正常;MSS为微卫星稳定;MSI-L为微卫星低度不稳定;FOLFOX为氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙;5-FU/LV为5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙;FOLFIRI为氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康

图5 结直肠癌根治术后发现肝转移的治疗



注:dMMR为错配修复缺失;MSI-H为微卫星高度不稳定;pMMR为错配修复正常;MSS为微卫星稳定;MSI-L为微卫星低度不稳定; FOLFOX为氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙;CapeOX为卡培他滨+奥沙利铂;FOLFIRI为氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康;5-FU/LV为5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙;mXELIRI为伊立替康+卡培他滨+亚叶酸钙

图6 不可切除结直肠癌肝转移的治疗

附录1:推荐级别的分类

推荐分级	证据水平	证据
A	1a	随机对照研究的系统综述
	1b	单项随机对照研究(95%可信区间较窄)
	1c	全或无,必须满足以下要求 ①传统方法治疗全部致残或治疗失败,新方法治疗后,有部分患者存活或治愈; ②传统方法治疗许多患者死亡或治疗失败,新方法治疗后,无一死亡或治疗失败。
B	2a	队列研究的系统综述
	2b	单项队列研究(包括质量较差的随机对照研究)(如随访率<80%)
	2c	结局研究
	3a	病例对照研究的系统综述
C	3b	单项病例对照研究
	4	系列病例分析及质量较差的病例对照研究
D	5	没有分析评价的专家意见

附录2:结直肠癌分期

美国癌症联合委员会(AJCC)结直肠癌TNM分期系统(第八版,2017年)

原发肿瘤(T)

Tx	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤
Tis	原位癌:黏膜内癌(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	肿瘤穿透固有肌层抵达浆膜下,或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织
T4a	肿瘤穿透至脏层腹膜(包括肿瘤所致肠道严重穿孔/肿瘤经炎症区域持续浸润到达脏层腹膜表面)
T4b	肿瘤与邻近器官/组织结构粘连,或直接侵犯其他器官/组织

区域淋巴结(N)

Nx	区域淋巴结无法评估
N0	区域淋巴结无转移
N1	1~3枚区域淋巴结转移(淋巴结中的肿瘤≥0.2 mm),或存在癌结节而淋巴结阴性
N1a	1枚区域淋巴结转移
N1b	2~3枚区域淋巴结转移
N1c	无区域淋巴结转移,但肿瘤在浆膜下、肠系膜或无腹膜覆盖的结直肠旁/直肠系膜组织中种植
N2	≥4枚区域淋巴结转移
N2a	4~6枚区域淋巴结转移
N2b	7枚或更多的区域淋巴结转移

远处转移(M)

M0	无远处转移
M1	有远处转移
M1a	转移局限在单个器官或部位(如:肝脏、肺、卵巢,非区域淋巴结转移),无腹膜转移
M1b	转移>1个器官/部位,无腹膜转移
M1c	转移至腹膜表面,伴/不伴其他器官/部位转移

分期分组

分期	T	N	M	Dukes 分期	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
II A	T3	N0	M0	B	B2
II B	T4a	N0	M0	B	B2
II C	T4b	N0	M0	B	B3
III A	T1~T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
III B	T3~T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2~T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1~T2	N2b	M0	C	C1
III C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3~T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1~N2	M0	C	C3
IV A	任何 T	任何 N	M1a	-	-
IV B	任何 T	任何 N	M1b	-	-
IV C	任何 T	任何 N	M1c	-	-

注:“-”为此项无

组织学分级(G)

Gx	分化程度不能被评估
G1	高度分化
G2	中度分化
G3	低度分化
G4	未分化

附录 3: 临床危险评分 (CRS)

包括以下 5 项参数, 每符合 1 项计 1 分 (0~2 分为 CRS 低评分, 3~5 分为 CRS 高评分):

1. 原发肿瘤淋巴结阳性;
2. 同时性肝转移或原发灶切除后无病生存时间 < 12 个月;
3. 肝转移肿瘤数目 > 1 个;
4. 术前 CEA > 200 $\mu\text{g/L}$;
5. 转移肿瘤最大径 > 5 cm。

附录 4: 分子靶向药物简介

在无法达到 NED 状态的结直肠癌肝转移治疗中应用分子靶向药物已被证实安全有效, 但目前的研究资料不建议多种靶向药物联合应用。

1. 西妥昔单抗

西妥昔单抗为人鼠嵌合型的 EGFR 单克隆抗体, 单用或联合化疗治疗结直肠癌肝转移均有良好的临床效果。但是西妥昔单抗只对 RAS 基因野生型患者治疗有较好的效果, 而在 RAS 基因突变型患者中应用并不提高疗效。BRAF 突变的患者获益有限, 这可能与疾病的不良预后有关。

目前认为可以同西妥昔单抗联合的化疗方案包括 FOLFOX 和 FOLFIRI, 不建议其与 CapeOX 或 5-FU 推注方案联用, 且对于西妥昔单抗的跨线治疗是否有效仍存在争议。约有 3% 的患者会在西妥昔单抗的给药过程中出现严重的输液反应, 包括过敏反应, 应引起足够的重视。

★含西妥昔单抗的方案

西妥昔单抗首次剂量 400 mg/m^2 输注, 输注时间为 120 min; 然后每周 250 mg/m^2 , 输注时间为 120 min, +FOLFOXIRI 或 FOLFIRI 或 FOLFOX。

西妥昔单抗首次剂量 400 mg/m^2 输注, 输注时间为 120 min, 然后每 2 周 500 mg/m^2 输注时间为 120 min, +FOLFOXIRI 或 FOLFIRI 或 FOLFOX。

2. 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗为人源化的 VEGF 单克隆抗体, 联合化疗作为不可切除的结直肠癌肝转移一线治疗有良好的效果。同样, 贝伐珠单抗在肿瘤进展后的二线治疗上疗效也得到了证实 (**3b 类证据, B 级推荐**)。但贝伐珠单抗易引起出血和伤口延迟愈合, 如在其治疗后需进行手术, 建议手术时机选择在最后一次贝伐珠单抗使用后的 6~8 周。

★含贝伐珠单抗的方案

贝伐珠单抗 5 mg/kg 静脉滴注, 每 2 周重复, +5-FU 或 FOLFOX 或 FOLFIRI 或 FOLFOXIRI

贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 静脉滴注, 每 3 周重复, +CapeOX

3. 瑞戈非尼

瑞戈非尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 可以阻断数个促血管生成的血管内皮生长因子受体、抑制与肿瘤生成和肿瘤微环境相关的多种激酶的活性。近期临床研究表明, 对于 RAS 野生型的转移性结直肠癌患者在初始化疗进展后应用瑞戈非尼序贯二线化疗联合分子靶向药物治

疗有更好的生存获益, 但仍需更多的临床研究证实。瑞戈非尼大部分的不良反应发生在治疗的早期阶段, 主要包括手足皮肤反应、疲乏、腹泻、高血压、皮疹等, 均可预测且可通过暂停给药、剂量下调及对症处理后缓解。

目前, 瑞戈非尼已获批用于治疗之前接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗, 以及既往接受过抗 VEGF 治疗, 抗 EGFR 治疗 (RAS 野生型) 的转移性结直肠癌患者。

★瑞戈非尼用法

瑞戈非尼 160 mg 口服, 每日 1 次, 第 1~21 天, 每 28 d 重复

4. 呋喹替尼

呋喹替尼也是一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 高度选择性抑制血管内皮生长因子受体 1、2 和 3 三种亚型。呋喹替尼可抑制血管内皮生长因子受体磷酸化, 从而抑制肿瘤血管生成, 最终抑制肿瘤生长。全国多中心 FRESCO 研究发现对于二线或以上标准化疗失败的转移性结直肠癌患者, 呋喹替尼单药治疗显著延长生存, 且安全性良好, 不良反应可控。呋喹替尼常见的严重副作用为高血压、手足综合征和蛋白尿等。

目前呋喹替尼已获批用于既往接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗, 以及无论既往是否接受过抗 VEGF 治疗或抗 EGFR 治疗 (RAS 野生型) 的转移性结直肠癌患者。

★呋喹替尼用法

呋喹替尼 5 mg 口服, 每日 1 次, 第 1~21 天, 每 28 d 重复

附录 5: 化疗方案**★5-FU/LV**

LV 500 mg/m^2 静脉滴注 2 h, 每周 1 次 $\times 6$

5-FU 500 mg/m^2 在 LV 滴注开始 1 h 后静脉推注, 每周 1 次 $\times 6$, 每 8 周重复

5-FU 370~400 mg/m^2 + LV 400 mg/m^2 , 1 次/d $\times 5$, 每 4 周重复

★卡培他滨

卡培他滨 1 250 mg/m^2 每日 2 次口服, 第 1~14 天, 每 3 周重复

★FOLFOX

☆mFOLFOX6

奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉滴注 2 h, 第 1 天

LV 400 mg/m^2 静脉滴注 2 h, 第 1 天

5-FU 400 mg/m^2 静脉推注, 第 1 天, 然后 1 200 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 2$ 持续静脉输注 (总量 2 400 mg/m^2 , 输注 46~48 h)

每 2 周重复

★CapeOX

奥沙利铂 130 mg/m^2 , 第 1 天

卡培他滨 850~1 000 mg/m^2 , 每日 2 次, 持续 14 d

每 3 周重复

★FOLFIRI

伊立替康 180 mg/m^2 静脉滴注 30~120 min, 第 1 天

LV 400 mg/m^2 与伊立替康同时输注, 持续时间相同, 第 1 天

5-FU 400 mg/m² 静脉推注, 第 1 天, 然后 1 200 mg/(m²·d)×2 持续静脉输注(总量 2 400 mg/m², 输注 46~48 h)

每 2 周重复

★mXELIRI

伊立替康 200 mg/m², 第 1 天

卡培他滨 800 mg/m², 每日 2 次, 持续 14 d

每 3 周重复

★FOLFOXIRI

伊立替康 150 mg/m², 奥沙利铂 85 mg/m², LV 400 mg/m² 静脉滴注, 第 1 天

5-FU 2 400 mg/m² 48 h 持续滴注, 第 1 天开始

每 2 周重复

★曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)

曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102) 35 mg/m²(单次≤80 mg) 口服, 每日 2 次, 第 1~5 天和第 8~12 天, 每 28 d 重复

曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)是一种新型口服核苷类复方制剂, 其中曲氟尿苷干扰癌细胞 DNA 合成, 抑制细胞增殖, 替匹嘧啶抑制曲氟尿苷的代谢降解, 维持有效血药浓度。国际多中心 RECURSE 研究和 TERRA 研究均显示 TAS-102 可降低疾病进展风险和死亡风险。常见的不良反应以骨髓抑制为主, 而手足综合征、腹泻等非血液学不良反应发生率较低。目前 TAS-102 已获批用于既往接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗, 以及无论既往是否接受过抗 VEGF 治疗或抗 EGFR 治疗(RAS 野生型)的转移性结直肠癌患者。

★雷替曲塞

雷替曲塞 3 mg/m² 静脉输注, 每 3 周重复

雷替曲塞为抗代谢类叶酸类似物, 特异性地抑制胸苷酸合成酶, 导致 DNA 断裂和细胞凋亡。目前已批准在患者无法接受联合化疗时, 雷替曲塞单药用于治疗不适合 5-FU/LV 的晚期结直肠癌患者。主要的不良反应是对胃肠道、血液系统及肝功能的影响。

附录 6: 免疫检查点治疗

★帕博利珠单抗 200 mg/次, 第 1 天, 每 3 周重复, 静脉输注

★纳武利尤单抗 3 mg/kg, 第 1 天, 每 2 周重复, 静脉输注

★特瑞普利单抗 3 mg/kg, 第 1 天, 每 2 周重复, 静脉输注

★信迪利单抗 200 mg/次, 第 1 天, 每 3 周重复, 静脉输注

★卡瑞利珠单抗 200 mg/次, 第 1 天, 每 2 周重复, 静脉输注

★替雷利珠单抗 200 mg/次, 第 1 天, 每 3 周重复, 静脉输注

★斯鲁利单抗 3 mg/kg, 第 1 天, 每 2 周重复, 静脉输注

★普特利单抗 200 mg/次, 第 1 天, 每 3 周重复, 静脉输注

★恩沃利单抗 150 mg/次, 第 1 次, 每周重复, 皮下注射

附录 7: 直肠癌的联合放化疗

放疗剂量总量 45~54 Gy, 采用常规分割剂量(通常为 35 d), 同时接受如下方案化疗:

★不伴有肝转移: 卡培他滨 850~1 000 mg/m², 每天 2 次, 每周 5 d

★伴有肝转移:

☆奥沙利铂每周 60 mg/m², 共 6 周; 5-FU 200 mg/m², 第 1~40 天

☆伊立替康 50 mg/m², 第 1、8、15、22 天; 5-FU 200 mg/m², 第 1~33 天

☆奥沙利铂每周 d1 60 mg/m², 卡培他滨 650 mg/m², 每日 2 次, d1~d5, 共 6 周

附录 8: 肝动脉和结直肠肿瘤区域联合灌注化疗

奥沙利铂 75 mg/m², FUDR 650 mg/m², 丝裂霉素 8 mg/m²

采用股动脉穿刺法(Seldinger 法), 经动脉导管超选择插管至结直肠肿瘤主要的滋养动脉内注入化疗 1/2 剂量; 再超选择插管至肝固有动脉或肝肿瘤的滋养动脉内注入 1/2 剂量。

《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2025 版)》编审委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序)

组长:

樊 嘉 复旦大学附属中山医院
顾 晋 北京大学肿瘤医院
贾宝庆 中国人民解放军总医院
李 进 同济大学附属东方医院
秦新裕 复旦大学附属中山医院
王锡山 中国医学科学院肿瘤医院
许剑民 复旦大学附属中山医院
徐瑞华 中山大学肿瘤防治中心
叶颖江 北京大学人民医院
张苏展 浙江大学医学院附属第二医院
张忠涛 首都医科大学附属北京友谊医院

成员:

巴 一 北京协和医院
卜建红 中华胃肠外科杂志
蔡建辉 河北省人民医院
蔡建强 中国医学科学院肿瘤医院
蔡三军 复旦大学附属肿瘤医院
曾 珊 中南大学湘雅医院
曾昭冲 复旦大学附属中山医院
陈 功 中山大学肿瘤防治中心
陈 敏 陆军军医大学第一附属医院 中华消化外科杂志
陈子华 中南大学湘雅医院
程洁敏 复旦大学附属中山医院
程 勇 重庆医科大学附属第一医院
池 畔 福建医科大学附属协和医院
崔滨滨 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
崔 明 北京大学肿瘤医院
戴朝六 中国医科大学附属盛京医院
戴广海 中国人民解放军总医院
戴 勇 山东大学齐鲁医院

- 邓艳红 中山大学附属第六医院
 丁克峰 浙江大学医学院附属第二医院
 樊嘉 复旦大学附属中山医院
 房学东 吉林大学中日联谊医院
 龚建平 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 顾晋 北京大学肿瘤医院
 顾艳宏 江苏省人民医院
 韩卫东 浙江省肿瘤医院
 何裕隆 中山大学附属第一医院
 黄平 江苏省人民医院
 黄忠诚 湖南省人民医院
 贾宝庆 中国人民解放军总医院
 江晓晖 江苏省南通市肿瘤医院
 姜可伟 北京大学人民医院
 金晶 中国医学科学院肿瘤医院
 孔大陆 天津医科大学附属肿瘤医院
 兰平 中山大学附属第六医院
 冷建军 北京大学首钢医院
 李德川 浙江省肿瘤医院
 李海 宁夏医科大学总医院
 李进 同济大学附属东方医院
 李乐平 山东省立医院
 李胜棉 河北医科大学第四医院
 李宇红 中山大学肿瘤防治中心
 李云峰 云南省肿瘤医院
 梁后杰 陆军军医大学第一附属医院
 林锋 海南医科大学第二附属医院
 林建江 浙江大学医学院附属第一医院
 林俊忠 中山大学肿瘤防治中心
 林小燕 福建医科大学附属协和医院
 刘凡隆 浙江大学医学院附属第一医院
 刘海义 山西省肿瘤医院
 刘洪俊 山东省立医院
 刘天舒 复旦大学附属中山医院
 刘云鹏 中国医科大学附属第一医院
 楼征 海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)
 卢云 青岛大学附属医院
 潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
 潘志忠 中山大学肿瘤防治中心
 裴海平 中南大学湘雅医院
 裴炜 中国医学科学院肿瘤医院
 彭涛 广西医科大学第一附属医院
 秦新裕 复旦大学附属中山医院
 邱萌 四川大学华西医院
 任黎 复旦大学附属中山医院
 申占龙 北京大学人民医院
 沈琳 北京大学肿瘤医院
 沈伟 上海交通大学医学院附属新华医院
 宋纯 同济大学附属东方医院
 苏向前 北京大学肿瘤医院
 孙立峰 浙江大学医学院附属第二医院
 孙益红 复旦大学附属中山医院
 陶敏 苏州大学附属第一医院
 田利国 中国实用外科杂志
 童卫东 陆军军医大学陆军特色医学中心(大坪医院)
 王峰 中山大学肿瘤防治中心
 王贵英 河北医科大学第四医院
 王贵玉 哈尔滨医科大学附属第二医院
 王海江 新疆医科大学附属肿瘤医院
 王健 复旦大学附属中山医院
 王康 四川省人民医院
 王杉 北京大学人民医院
 王锡山 中国医学科学院肿瘤医院
 王新 空军军医大学唐都医院
 王屹 北京大学人民医院
 王自强 四川大学华西医院
 韦焯 复旦大学附属中山医院
 吴斌 北京协和医院
 吴现瑞 中山大学孙逸仙纪念医院
 夏锋 陆军军医大学第一附属医院
 夏立建 山东第一医科大学第一附属医院
 谢丹 中山大学肿瘤防治中心
 邢宝才 北京大学肿瘤医院
 熊斌 武汉大学中南医院
 徐建明 中国人民解放军总医院
 徐农 浙江大学医学院附属第一医院
 徐瑞华 中山大学肿瘤防治中心
 徐焯 复旦大学附属肿瘤医院
 徐泽宽 江苏省人民医院
 徐忠法 山东第一医科大学第三附属医院
 许剑民 复旦大学附属中山医院
 杨润祥 云南省肿瘤医院
 杨树军 河南省肿瘤医院
 姚宏伟 首都医科大学附属北京友谊医院
 叶青海 复旦大学附属中山医院
 叶盛威 湖北省肿瘤医院
 叶颖江 北京大学人民医院
 依荷芭丽·迟 中国医学科学院肿瘤医院
 殷先利 湖南省肿瘤医院
 余佩武 陆军军医大学第一附属医院
 余一祎 复旦大学附属中山医院
 袁瑛 浙江大学医学院附属第二医院
 张俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 张克亮 湖北省肿瘤医院
 张汝一 贵州医科大学附属医院
 张苏展 浙江大学医学院附属第二医院

张涛 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 张卫 海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)
 张艳桥 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 张有成 兰州大学第二医院
 张忠涛 首都医科大学附属北京友谊医院
 章真 复旦大学附属肿瘤医院
 赵青川 空军军医大学西京医院
 赵任 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 周爱萍 中国医学科学院肿瘤医院
 周波 复旦大学附属中山医院
 周俭 复旦大学附属中山医院
 周卫平 海南省肿瘤医院
 周总光 四川大学华西医院
 朱德祥 复旦大学附属中山医院
 朱陵君 江苏省人民医院

执笔人:

朱德祥 复旦大学附属中山医院
 任黎 复旦大学附属中山医院

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*,2023,73(3):233-254. DOI: 10.3322/caac.21772.
- [2] Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*,2024,404(10449):294-310. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00360-X.
- [3] Vibert E, Canedo L, Adam R. Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases[J]. *Semin Oncol*, 2005,32(6 Suppl 8):33-39. DOI:10.1053/j.seminoncol.2005.07.015.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*,2020,70(3):145-164. DOI:10.3322/caac.21601.
- [5] Cohen R, Raeisi M, Chibaudel B, et al. Prognostic value of liver metastases in colorectal cancer treated by systemic therapy: an ARCAD pooled analysis[J]. *Eur J Cancer*,2024, 207:114160. DOI:10.1016/j.ejca.2024.114160.
- [6] Stewart CL, 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. DOI:10.1067/j.cpsurg.2018.08.004.
- [7] de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients[J]. *Ann Surg*,2009,250(3):440-448. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b4539b.
- [8] Margonis GA, Sergentanis TN, 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. DOI:10.1097/SLA.0000000000002552.
- [9] Giuliani F, Ardito F, Vellone M, et al. Role of the surgeon as a variable in long-term survival after liver resection for colorectal metastases[J]. *J Surg Oncol*,2009,100(7):538-545. DOI:10.1002/jso.21393.
- [10] Padmanabhan C, Nussbaum DP, D'Angelica M. Surgical management of colorectal cancer liver metastases[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*,2025,39(1):1-24. DOI:10.1016/j.hoc.2024.08.011.
- [11] Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*,2023, 41(3):678-700. DOI:10.1200/JCO.22.01690.
- [12] Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases[J]. *CA Cancer J Clin*,2009,59(3):145-170. DOI:10.3322/caac.20013.
- [13] Lv Y, Feng QY, Wei Y, et al. Benefits of multi-disciplinary treatment strategy on survival of patients with colorectal cancer liver metastasis[J]. *Clin Transl Med*,2020,10(3):e121. DOI:10.1002/ctm2.121.
- [14] Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multi-disciplinary international consensus[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015,41(9):729-741. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.06.006.
- [15] Görgec 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(1):137-146. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00572-7.
- [16] Ichikawa S, Goshima S. Clinical significance of liver MR imaging[J]. *Magn Reson Med Sci*,2023,22(2):157-175. DOI: 10.2463/mrms.rev.2022-0100.
- [17] Monteil J, Le Brun-Ly V, Cachin F, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG-PET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: a randomised prospective study[J]. *Dig Liver Dis*,2021,53(2):231-237. DOI:10.1016/j.dld.2020.10.012.
- [18] Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases[J]. *Eur Radiol*,2009,19(2):370-379. DOI:10.1007/s00330-008-1163-y.
- [19] Jones OM, Rees M, John TG, et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(9):1165-1168. DOI:10.1002/bjs.4888.
- [20] Koshariya M, Jagad RB, Kawamoto J, et al. An update and our experience with metastatic liver disease[J]. *Hepatogastroenterology*,2007,54(80):2232-2239.
- [21] Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal cancer recurrences[J]. *Dig Surg*,2001,18(5):403-408. DOI:10.1159/000050182.
- [22] Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(22):3671-3676. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7050.
- [23] Pfister DG, Benson AB, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2004,350(23):2375-2382. DOI: 10.1056/NEJMcp010529.

- [24] Locker GY, 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. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2644.
- [25] Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, 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. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.0063.
- [26] 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[J]. *Gastroenterology*,2006, 130(6):1865-1871. DOI:10.1053/j.gastro.2006.03.013.
- [27] Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2012,308(15):1555-1565.DOI:10.1001/jama.2012.13088.
- [28] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability[J]. *J Natl Cancer Inst*,2004,96(4):261-268. DOI:10.1093/jnci/djh034.
- [29] Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Tumor testing to identify lynch syndrome in two Australian colorectal cancer cohorts[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2017,32(2): 427-438. DOI:10.1111/jgh.13468.
- [30] Mulet-Margalef N, Linares J, Badia-Ramentol J, et al. Challenges and therapeutic opportunities in the dMMR/MSI-H colorectal cancer landscape[J]. *Cancers (Basel)*,2023,15 (4):1022. DOI:10.3390/cancers15041022.
- [31] Chen S, Watson P, Parmigiani G. Accuracy of MSI testing in predicting germline mutations of MSH2 and MLH1: a case study in Bayesian meta-analysis of diagnostic tests without a gold standard[J]. *Biostatistics*,2005,6(3):450-464. DOI:10.1093/biostatistics/kxi021.
- [32] Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing[J]. *J Immunother Cancer*,2018,6(1):29. DOI:10.1186/s40425-018-0341-y.
- [33] Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer [J]. *Ann Oncol*,2017,28(1):96-102. DOI: 10.1093/annonc/mdw542.
- [34] Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS-and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group[J]. *Ann Oncol*,2016,27(9):1746-1753. DOI:10.1093/annonc/mdw261.
- [35] Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, et al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*,2014,53(7):852-864. DOI: 10.3109/0284186X.2014.895036.
- [36] Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, et al. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*,2015,136(1):83-90. DOI:10.1002/ijc.28955.
- [37] Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, et al. RAS mutation predicts positive resection margins and narrower resection margins in patients undergoing resection of colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*,2016,23(8): 2635-2643. DOI:10.1245/s10434-016-5187-2.
- [38] Passot G, Chun YS, Kopetz SE, et al. Prognostic factors after resection of colorectal liver metastases following pre-operative second-line chemotherapy: impact of RAS mutations[J]. *Eur J Surg Oncol*,2016,42(9):1378-1384. DOI:10. 1016/j.ejso.2016.02.249.
- [39] Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Anatomical resections improve disease-free survival in patients with KRAS-mutated colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2017,266(4): 641-649. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002367.
- [40] Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Ann Oncol*,2015,26(1): 13-21. DOI:10.1093/annonc/mdu378.
- [41] Mao C, Yang ZY, Hu XF, et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2012,23(6):1518-1525. DOI:10.1093/annonc/mdr464.
- [42] Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C[J]. *N Engl J Med*,2023,388(1):44-54.DOI:10.1056/NEJMoa2212419.
- [43] Fakhri MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C[J]. *N Engl J Med*,2023,389(23):2125-2139. DOI:10. 1056/NEJMoa2308795.
- [44] Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2019,381(17):1632-1643. DOI:10. 1056/NEJMoa1908075.
- [45] Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(17): 1460-1469. DOI:10.1200/JCO.18.02459.
- [46] Guren TK, Thomsen M, Kure EH, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study[J]. *Br J Cancer*,2017,116(10):1271-1278. DOI:10.1038/bjc. 2017.93.
- [47] Sinicrope FA, Shi Q, Allegra CJ, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016. 5469.
- [48] Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, et al. Prognostic role of BRAF mutations in colorectal cancer liver metastases [J]. *Anticancer Res*,2016,36(9):4805-4811.DOI:10.21873/ anticancerres.11040.
- [49] Guler I, Askan G, Klostergaard J, et al. Precision medicine for metastatic colorectal cancer: an evolving era[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,13(10):919-931. DOI:10. 1080/17474124.2019.1663174.

- [50] Allgäuer M, Budczies J, Christopoulos P, et al. Implementing tumor mutational burden (TMB) analysis in routine diagnostics—a primer for molecular pathologists and clinicians[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(6):703-715. DOI: 10.21037/tlcr.2018.08.14.
- [51] Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2024, 35(7):643-655. DOI:10.1016/j.annonc.2024.03.009.
- [52] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12):731-747. DOI:10.1038/s41571-018-0113-0.
- [53] Kojitani Y, Takeda M. Current status of precision medicine in colorectal cancer in Japan[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11):5029. DOI:10.3390/ijms26115029.
- [54] Lin KX, Istl AC, Quan D, et al. PD-1 and PD-L1 inhibitors in cold colorectal cancer: challenges and strategies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12):3875-3893. DOI:10.1007/s00262-023-03520-5.
- [55] Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4217-4219. DOI:10.1200/JCO.2008.18.7286.
- [56] Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(15):4830-4835. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-4906.
- [57] Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(6):1020-1026. DOI:10.1038/bjc.2011.26.
- [58] Ho HY, Chung KK, Kan CM, et al. Liquid biopsy in the clinical management of cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16):8594. DOI:10.3390/ijms25168594.
- [59] Kawashima M, Yamada T, Miyasaka T, et al. Impact of minimal residual disease on early recurrence of liver metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2025, 116(5):1366-1374. DOI:10.1111/cas.16442.
- [60] Parikh AR, Chee BH, Tsai J, et al. Minimal residual disease using a plasma-only circulating tumor DNA assay to predict recurrence of metastatic colorectal cancer following curative intent treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(14):2964-2973. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-3660.
- [61] Chau I, Chan S, Cunningham D. Overview of preoperative and postoperative therapy for colorectal cancer: the European and United States perspectives[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2003, 3(1):19-33. DOI:10.3816/CCC.2003.n.009.
- [62] Yu JH, Liao LE, Xiao BY, et al. Long-term outcomes of dMMR/MSI-H rectal cancer treated with anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(3):e237096. DOI:10.6004/jnccn.2023.7096.
- [63] Gervaso L, Ciardiello D, Oliveira RA, et al. Immunotherapy in the neoadjuvant treatment of gastrointestinal tumors: is the time ripe? [J] *J Immunother Cancer*, 2024, 12(5):e008027. DOI:10.1136/jitc-2023-008027.
- [64] Zhou L, Yang XQ, Zhao GY, et al. Meta-analysis of neoadjuvant immunotherapy for non-metastatic colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1044353. DOI:10.3389/fimmu.2023.1044353.
- [65] Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(4):322-334. DOI:10.1056/NEJMoa2303269.
- [66] Basch E, Dueck AC, Mitchell SA, et al. Patient-reported outcomes during and after treatment for locally advanced rectal cancer in the PROSPECT trial (Alliance N1048) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(21):3724-3734. DOI:10.1200/JCO.23.00903.
- [67] Yang L, Cui X, Wu F, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer patients: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1392499. DOI:10.3389/fimmu.2024.1392499.
- [68] Tsukada Y, Bando H, Inamori K, et al. Three-year outcomes of preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab in microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(2):283-289. DOI:10.1038/s41416-024-02730-7.
- [69] Gao Y, Wu A. Organ preservation in MSS rectal cancer[J]. *Clinics in colon and rectal surgery*, 2023, 36(6):430-440. DOI:10.1055/s-0043-1767710.
- [70] Cercek A, Roxburgh C, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6):e180071. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0071.
- [71] Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3):440-448. DOI:10.1097/SLA.0000000000003471.
- [72] Turri G, Ostuzzi G, Vita G, et al. Treatment of locally advanced rectal cancer in the era of total neoadjuvant therapy: a systematic review and network meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(6):e2414702. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.14702.
- [73] Socha J, Glynne-Jones R, Bujko K. Oncological risks associated with the planned watch-and-wait strategy using total neoadjuvant treatment for rectal cancer: a narrative review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 129(102796):102796. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102796.
- [74] Lin W, Li C, Clement EA, et al. Surgical outcomes in total neoadjuvant therapy for rectal cancer versus standard long-course chemoradiation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Surg*, 2024, 279(4):620-630. DOI:10.1097/SLA.0000000000006161.
- [75] Xu J, Zhong Y, Weixin N, et al. Preoperative hepatic and regional arterial chemotherapy in the prevention of liver metastasis after colorectal cancer surgery[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(4):583-590. DOI:10.1097/01.sla.0000250453.34507.d3.
- [76] Chang W, Wei Y, Ren L, et al. Randomized controlled trial of intraportal chemotherapy combined with adjuvant chemotherapy (mFOLFOX6) for stage II and III Colon Cancer [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(3):434-439. DOI:10.1097/SLA.0000000000001374.
- [77] Sugihara K, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Safety analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two Asian studies and four Western studies[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(2):127-137. DOI:

- 10.1016/j.clcc.2011.09.001.
- [78] Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(3):386-393. DOI:10.1200/JCO.2005.02.0826.
- [79] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(19):3109-3116. DOI:10.1200/JCO.2008.20.6771.
- [80] Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(16):2198-2204. DOI:1200/JCO.2006.08.2974.
- [81] Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(8):892-910. DOI:1200/JCO.21.02538.
- [82] Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2008,71(4):1175-1180. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.11.018.
- [83] Fennell ML, Das IP, Clauser S, et al. The organization of multidisciplinary care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*,2010,2010(40):72-80. DOI:10.1093/jncimonographs/lgq010.
- [84] Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, et al. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2010,9(4):212-218. DOI:10.3816/cc.2010.n.031.
- [85] Miller ED, Klamer BG, Cloyd JM, et al. Consideration of metastasis-directed therapy for patients with metastatic colorectal cancer: expert survey and systematic review[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2024,23(2):160-173. DOI:10.1016/j.clcc.2024.01.004.
- [86] Wright FC, De Vito C, Langer B, et al. Multidisciplinary cancer conferences: a systematic review and development of practice standards[J]. *Eur J Cancer*,2007,43(6):1002-1010. DOI:10.1016/j.ejca.2007.01.025.
- [87] Jung SM, Hong YS, Kim TW, et al. Impact of a multidisciplinary team approach for managing advanced and recurrent colorectal cancer[J]. *World J Surg*,2018,42(7):2227-2233. DOI:10.1007/s00268-017-4409-5.
- [88] Oscar HD, Sumeyye Y, Scott RS. Stage IV colorectal cancer management and treatment[J]. *J Clin Med*,2023,12(5):2072. DOI:10.3390/jcm1205207.
- [89] Al Bitar S, El-Sabban M, Doughan S, et al. Molecular mechanisms targeting drug-resistance and metastasis in colorectal cancer: Updates and beyond[J]. *World J Gastroenterol*,2023,29(9):1395-1426. DOI:10.3748/wjg.v29.i9.1395.
- [90] Karaoglan BB, Oz DK, Araz MS, et al. Advancements in the management of synchronous colorectal liver metastases: a comprehensive review of surgical, systemic, and local treatment modalities[J]. *Curr Oncol Rep*,2024,26(7):791-803. DOI:10.1007/s11912-024-01548-z.
- [91] Swan PJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, et al. Long-term survival following delayed presentation and resection of colorectal liver metastases[J]. *Br J Surg*,2011,98(9):1309-1317. DOI:10.1002/bjs.7527.
- [92] Rahbari NN, Birgin E, Bork U, et al. Anterior approach vs conventional hepatectomy for resection of colorectal liver metastasis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*,2021,156(1):31-40. DOI:10.1001/jamasurg.2020.5050.
- [93] Ambrosini M, Manca P, Nasca V, et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. *Nature reviews*[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2025,22(6):385-407. DOI:10.1038/s41571-025-01015-z.
- [94] Margalit O, Stemmer A, Chapin WJ, et al. Duration of immunotherapy in dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer patients[J]. *Eur J Cancer*,2024,212:114336. DOI:10.1016/j.ejca.2024.114336.
- [95] Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2024,391(21):2014-2026. DOI:10.1056/NEJMoa2402141.
- [96] Bae HW, Kim HS, Yang SY, et al. Upfront chemotherapy and short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with synchronous liver metastases[J]. *Eur J Surg Oncol*,2021,47(11):2814-2820. DOI:10.1016/j.ejso.2021.05.018.
- [97] Huang Y, Chen G, Zhang X, et al. Pelvic radiotherapy in rectal cancer patients with synchronous potentially treatable liver metastases[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*,2025,8(1):e70122. DOI:10.1002/cnr.2.70122.
- [98] Datta J, Narayan RR, Kemeny NE, et al. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: a review[J]. *JAMA Surg*,2019,154(8):768-776. DOI:10.1001/jamasurg.2019.1694.
- [99] Kanani A, Veen T, Soreide K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Surg*,2021,108(12):1417-1425. DOI:10.1093/bjs/znab342.
- [100] Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, et al. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(2):567-581. DOI:10.3748/wjg.v22.i2.567.
- [101] Lin Q, Ding K, Zhao R, et al. Preoperative chemotherapy prior to primary tumour resection for asymptomatic synchronous unresectable colorectal liver-limited metastases: the RECUT multicenter randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*,2023,191:112961. DOI:10.1016/j.ejca.2023.112961.
- [102] Kobayashi K, Inoue Y, Oba A, et al. Strategies for recurrent colorectal liver metastases based on prognostic factors and resectability: potential benefit of multidisciplinary treatment[J]. *Ann Surg Oncol*,2025,32(3):1729-1741. DOI:10.1245/s10434-024-16491-3.
- [103] Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(20):6113-6122. DOI:10.3748/wjg.v20.i20.6113.
- [104] 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. DOI:10.1245/s10434-012-2356-9.
- [105] Rengers T, Warner S. Surgery for colorectal liver metastases: anatomic and non-anatomic approach[J]. *Surgery*,2023,174(1):119-122. DOI:10.1016/j.surg.2023.02.032.
- [106] Kataoka K, Takahashi K, Takeuchi J, et al. Correlation between recurrence-free survival and overall survival after upfront surgery for resected colorectal liver metastases

- [107] Khan AS, Garcia-Aroz S, Ansari MA, 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. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.042.
- [108] Bégin A, Martel G, Lapointe R, et al. Accuracy of preoperative automatic measurement of the liver volume by CT-scan combined to a 3D virtual surgical planning software (3DVSP)[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(12): 3408-3412. DOI: 10.1007/s00464-014-3611-x.
- [109] Takemura N, Ito K, Inagaki F, et al. Added value of indocyanine green fluorescence imaging in liver surgery[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(4): 310-317. DOI: 10.1016/j.hbpd.2021.12.007.
- [110] Yan TD, 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. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.05.055.
- [111] Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: defining the benefit of surgical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2): 435-442. DOI: 10.1245/s10434-011-1902-1.
- [112] Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Prognostic factors change over time after hepatectomy for colorectal liver metastases: a multi-institutional, international analysis of 1099 patients[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(6): 1129-1137. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002664.
- [113] Zizzo M, Galeone C, Braglia L, et al. Long-term outcomes after surgical resection for synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases[J]. *Digestion*, 2020, 101(2): 144-155. DOI: 10.1159/000497223.
- [114] Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 5(6): 570-580. DOI: 10.1007/s00534-008-1350-x.
- [115] Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1): 195-201. DOI: 10.1245/s10434-006-9055-3.
- [116] 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31956.
- [117] 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. DOI: 10.1111/codi.12068.
- [118] Schnitzbauer AA, Lang SA, 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. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [119] Nanji S, Mackillop WJ, Wei X, et al. Simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study[J]. *Can J Surg*, 2017, 60(2): 122-128. DOI: 10.1503/cjs.008516.
- [120] Gumiero JL, Oliveira BMS, Neto PAO, et al. Timing of resection of synchronous colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 126(1): 175-188. DOI: 10.1002/jso.26868.
- [121] Milazzo M, Todeschini L, Caimano M, et al. Surgical resection in colorectal liver metastasis: an umbrella review[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(10): 1849. DOI: 10.3390/cancers16101849.
- [122] Pelosi E, Deandrei D. The role of ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.020.
- [123] Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, 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. DOI: 10.1245/s10434-011-2114-4.
- [124] 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. DOI: 10.1245/s10434-014-3953-6.
- [125] Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007, 16(3): 525-536, viii. DOI: 10.1016/j.soc.2007.04.016.
- [126] Diaz Vico T, Granero Castro P, Alcover Navarro L, et al. Two stage hepatectomy (TSH) versus ALPPS for initially unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(3): 550-559. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.11.010.
- [127] Chebaro A, Buc E, Durin T, et al. Liver venous deprivation or associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy?: a retrospective multicentric study[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(5): 874-880. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005121.
- [128] Abbasi A, Rahnemai-Azar AA, Merath K, et al. Role of associating liver partition and portal vein ligation in staged hepatectomy (ALPPS)-strategy for colorectal liver metastases[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 66. DOI: 10.21037/tgh.2018.09.03.
- [129] Bertens KA, Hawel J, Lung K, et al. ALPPS: challenging the concept of unresectability—a systematic review[J]. *Int J Surg (London, England)*, 2015, 13: 280-287. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.12.008.
- [130] Salem R, Garin E, Boucher E, et al. Optimal patient selection for yttrium-90 glass plus chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases: additional quality of life, efficacy, and safety analyses from the EPOCH study[J]. *Oncologist*, 2024, 29(8): 681-689. DOI: 10.1093/oncolo/oyae128.
- [131] Azeredo-da-Silva A, de Jesus V, Agirrezabal I, et al. Selective internal radiation therapy using y-90 resin microspheres for metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and network meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(4): 1606-1620. DOI: 10.1007/s12325-024-02800-5.
- [132] Tabbal M, Alkhalifa AM, AlQattan AS, et al. Salvage liver transplantation after resection of colorectal cancer liver metastasis with favorable outcomes: a case report and review of the literature[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1):

191. DOI:10.1186/s12876-021-01778-6.
- [133] Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2024,404(10458):1107-1118. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01595-2.
- [134] Ros J, Salva F, Dopazo C, et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it?[J]. *Br J Cancer*,2023,128(10):1797-1806. DOI:10.1038/S41416-023-02213-1.
- [135] Takeda Y, Mise Y, Ito H, et al. Repeat resection for advanced colorectal liver metastases-does it have the potential for cure?[J]. *World J Surg*,2022,46(9):2253-2261. DOI:10.1007/s00268-022-06616-8.
- [136] Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma[J]. *Am J Surg*,2011,202(4):419-426. DOI:10.1016/j.amjsurg.2010.08.016.
- [137] Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease [J]. *Ann Surg Oncol*,2009,16(9):2411-2421. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70081-6.
- [138] Hallemeier CL, Sharma N, Anker C, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria for the use of liver-directed therapies for nonsurgical management of liver metastases: systematic review and guidelines[J]. *Cancer*,2023,129(20):3193-3212. DOI:10.1002/cncr.34931.
- [139] van den Bemd B, Puijk RS, Keijzers H, et al. Mathematical 3d liver model for surgical versus ablative therapy treatment planning for colorectal liver metastases: recommendations from the COLLISION and COLDFIRE trial expert panels[J]. *Radiol Imaging Cancer*,2024,6(6):e240068. DOI:10.1148/rycan.240068.
- [140] Li J, Pang C, Liu G, et al. Thermal ablation with and without adjuvant systemic therapy: a nationwide multicenter observational cohort study of solitary colorectal liver metastases[J]. *Int J Surg*,2024,110(7):4240-4248. DOI:10.1097/JS9.0000000000001397.
- [141] Eugene PC, Amelia TC, Moustafa A, et al. SAGES/AHPBA guidelines for the use of microwave and radiofrequency liver ablation for the surgical treatment of hepatocellular carcinoma or colorectal liver metastases less than 5 cm[J]. *Surg Endosc*,2023,37(12):8991-9000. DOI:10.1007/s00464-023-10468-1.
- [142] Lukovic J, Dawson LA. Stereotactic body radiation therapy for colorectal cancer liver metastases[J]. *J Gastrointest Oncol*,2024,15(4):1917-1925. DOI:10.21037/jgo-22-1183.
- [143] Yu J, Kim DH, Lee J, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiation therapy in the treatment of colorectal cancer liver metastases[J]. *Cancer Res Treat*,2022,54(3):850-859. DOI:10.4143/crt.2021.674.
- [144] Zhu C, Ren X, Liu D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Toxicology*,2021,460:152882. DOI:10.1016/j.tox.2021.152882.
- [145] Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases [J]. *J Clin Oncol*,2006,24(13):2065-2072. DOI:10.1200/JCO.2005.05.3074.
- [146] Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis[J]. *Br J Surg*,2007,94(11):1395-1402. DOI:10.1002/bjs.5820.
- [147] Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy[J]. *Ann Surg*,2008,247(1):118-124. DOI:10.1097/SLA.0b013e31815774de.
- [148] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(10):1635-1641. DOI:10.1200/JCO.2007.13.7471.
- [149] Horgan PG. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases[J]. *Br J Surg*,2013,100(11):1420. DOI:10.1002/bjs.9219.
- [150] Barimani D, Kauppila JH, Stureson C, et al. Imaging in disappearing colorectal liver metastases and their accuracy: a systematic review[J]. *World J Surg Oncol*,2020,18(1):264. DOI:10.1186/s12957-020-02037-w.
- [151] Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(9):2038-2048. DOI:10.1200/JCO.2005.00.349.
- [152] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival[J]. *Ann Surg*,2004,240(4):644-658. DOI:10.1097/01.sla.0000141198.92114.fb.
- [153] Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(20):3379-3384. DOI:10.1200/JCO.2008.20.9817.
- [154] Cheng XF, Zhao F, Chen D, et al. Current landscape of preoperative neoadjuvant therapies for initial resectable colorectal cancer liver metastasis[J]. *World J Gastroenterol*,2024,30(7):663-672. DOI:10.3748/wjg.v30.i7.663.
- [155] Bernardi L, Roesel R, Aghayan DL, et al. Preoperative chemotherapy in upfront resectable colorectal liver metastases: new elements for an old dilemma?[J]. *Cancer Treat Rev*,2024,124:102696. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102696.
- [156] Sarkar J, Attwood K, Schwarz RE. Perioperative chemotherapy is associated with superior overall survival in patients with synchronous colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*,2023,30(13):7986-7995. DOI:10.1245/s10434-023-24302-9.
- [157] Li Y, Tan L, Chen N, et al. Neoadjuvant immunotherapy alone for patients with locally advanced and resectable metastatic colorectal cancer of dMMR/MSI-H status[J]. *Dis Colon Rectum*,2024,67(11):1413-1422. DOI:10.1097/DCR.0000000000003290.
- [158] Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(11):1830-1835. DOI:10.1200/JCO.2007.13.7679.
- [159] Parkin E, O'Reilly DA, Adam R, et al. The effect of hepatic steatosis on survival following resection of colorectal liver metastases in patients without preoperative chemotherapy

- [160] Clancy TE, Dixon E, Perlis R, et al. Hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal cancer metastases: a meta-analysis of prospective clinical trials[J]. *J Gastrointest Surg*,2005,9(2):198-206. DOI:10.1016/j.gassur.2004.07.004.
- [161] Kemeny N, Eid A, Stockman J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose Mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma[J]. *J Surg Oncol*,2005,91(2):97-101. DOI:10.1002/jso.20286.
- [162] Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(22):4888-4896. DOI:10.1200/JCO.2005.07.100.
- [163] Zaidi MY, Nussbaum DP, Hsu SD, et al. Hepatic artery infusion for unresectable colorectal cancer liver metastases: Palliation and conversion[J]. *Surgery*,2023,174(2):428-430. DOI:10.1016/j.surg.2023.04.025.
- [164] Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, 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. DOI:10.1245/s10434-010-1166-1.
- [165] Hoogteijling TJ, Abu Hilal M, Zimmitti G, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on short-term outcomes after simple and complex minimally invasive minor hepatectomy for colorectal liver metastases: a propensity-score matched and coarsened exact matched study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024,50(6):108309. DOI:10.1016/j.ejso.2024.108309.
- [166] Tepelenis K, Pappas-Gogos G, Ntellas P, et al. The role of preoperative chemotherapy in the management of synchronous resectable colorectal liver metastases: a meta-analysis[J]. *Curr Oncol*,2023,30(5):4499-4511. DOI:10.3390/curroncol30050340.
- [167] Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*,2009,16(9):2385-2390. DOI:10.1245/s10434-009-0492-7.
- [168] Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? [J] *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(9): 2391-2394. DOI:10.1245/s10434-009-0512-7.
- [169] Samantas E, Dervenis C, Rigatos SK. Adjuvant chemotherapy for colon cancer: evidence on improvement in survival[J]. *Dig Dis*,2007,25(1):67-75. DOI:10.1159/000099172.
- [170] Benoist S, Nordlinger B. Neoadjuvant treatment before resection of liver metastases[J]. *Eur J Surg Oncol*,2007,33(Suppl 2):S35-S41. DOI:10.1016/j.ejso.2007.09.022.
- [171] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? [J]. *Ann Surg*,2010,252(5):774-787. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181fcf3e3.
- [172] Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ, et al. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*,2013,15(2):106-115. DOI:10.1111/j.1477-2574.2012.00558.x.
- [173] De Greef K, Rolfo C, Russo A, et al. Multidisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(32):7215-7225. DOI:10.3748/wjg.v22.i32.7215.
- [174] Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy[J]. *Ann Surg*,2013,257(1):114-120. DOI:10.1097/SLA.0b013e31827b9005.
- [175] House MG, Kemeny NE, Gönen M, et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusion chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Surg*,2011,254(6):851-856. DOI:10.1097/SLA.0b013e31822f4f88.
- [176] Kemeny NE, Jarnagin WR, Capanu M, et al. Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(7):884-889. DOI:10.1200/JCO.2010.32.5977.
- [177] Abdalla EK. Commentary: radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology[J]. *Am J Surg*,2009,197(6):737-739. DOI:10.1016/j.amjsurg.2008.06.029.
- [178] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
- [179] Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases[J]. *Ann Oncol*,2003,14(Suppl 2):ii13-ii16. DOI:10.1093/annonc/mdg731.
- [180] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(21):3347-3353. DOI:10.1200/JCO.2006.06.1317.
- [181] 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. DOI:10.1093/annonc/mdh259.
- [182] 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. DOI:10.1200/JCO.2006.09.0928.
- [183] Tournigand C, Andre 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. DOI:10.1200/JCO.2004.05.113.
- [184] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, 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. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4138.

- [185] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2020,383(23):2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699.
- [186] Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*,2021,22(5):665-677. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00064-4.
- [187] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*,2015,372(26):2509-2520. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [188] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(1):1-10. DOI:10.1200/JCO.19.02105.
- [189] Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(2):161-170. DOI:10.1200/JCO.21.01015.
- [190] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(1):11-19. DOI:10.1200/JCO.19.02107.
- [191] Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *J Clin Oncol*,2013,31(30):3764-3775. DOI:10.1200/JCO.2012.42.8532.
- [192] Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, et al. The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy[J]. *Ann Oncol*,2012,23(4):948-954. DOI:10.1093/annonc/mdr350.
- [193] Ye LC, Wei Y, Zhu DX, et al. Impact of early tumor shrinkage on clinical outcome in wild-type-KRAS colorectal liver metastases treated with cetuximab[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2015,30(4):674-679. DOI:10.1111/jgh.12847.
- [194] 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]. *J Clin Oncol*,2005,23(36):9243-9249. DOI:10.1200/JCO.2005.07.740.
- [195] Pernot S, Artru P, Mithieux F, et al. Complete pathological response of unresectable liver metastases from colorectal cancer after trans-arterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) and concomitant systemic FOLFOX: a case report from the FFCD 1201 trial[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2015,39(6):e73-e77. DOI:10.1016/j.clinre.2015.06.004.
- [196] Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the BECOME randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(27):3175-3184. DOI:10.1200/JCO.20.00174.
- [197] Ye LC, Liu TS, 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. DOI:10.1200/JCO.2012.44.8308.
- [198] 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. DOI:10.1634/theoncologist.2020-0563.
- [199] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2009,360(14):1408-1417. DOI:10.1056/NEJMoa0805019.
- [200] Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chromodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial[J]. *Br J Cancer*,2010,103(10):1542-1547. DOI:10.1038/sj.bjc.6605940.
- [201] 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. DOI:10.1038/sj.bjc.6603011.
- [202] Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLF-FOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*,2020,21(4):497-507. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30862-9.
- [203] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(13):1306-1315. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
- [204] Stein A, Atanackovic D, Hildebrandt B, et al. Upfront FOLF-FOXIRI+bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*,2015,113(6):872-877. DOI:10.1038/bjc.2015.299.
- [205] Tomaseo G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis[J]. *JAMA Oncol*,2017,3(7):e170278. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0278.
- [206] Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17[J]. *Clin Cancer Res*,2014,20(3):744-753. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0606.
- [207] Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, et al. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy

- in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver[J]. *Oncologist*,2009,14(11):1095-1105. DOI:10.1634/theoncologist.2009-0152.
- [208] Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*,2016,42:82-90. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.10.012.
- [209] Goey K, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study [J]. *Ann Oncol*,2017,28(9):2128-2134. DOI:10.1093/annonc/mdx322.
- [210] Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(13):1355-1369. DOI:10.1016/s1470-2045(15)00042-x.
- [211] Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *Lancet*,2015,385(9980):1843-1852. DOI:10.1016/S0140-6736(14)62004-3.
- [212] Stein A, Schwenke C, Folprecht G, et al. Effect of application and intensity of bevacizumab-based maintenance after induction chemotherapy with bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2016,15(2):e29-e39. DOI:10.1016/j.clcc.2015.12.005.
- [213] Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The role of maintenance strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *JAMA Oncol*,2020,6(3):e194489. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4489.
- [214] Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab maintenance versus no maintenance during chemotherapy-free intervals in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial (PRODIGE 9) [J]. *J Clin Oncol*,2018,36(7):674-681. DOI:10.1200/JCO.2017.75.2931.
- [215] Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(5):660-671. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30140-2.
- [216] Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2011,12(11):1032-1044. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70199-1.
- [217] Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2007,370(9582):135-142. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61086-1.
- [218] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2007,370(9582):143-152. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61087-3.
- [219] Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2015,372(20):1909-1919. DOI:10.1056/NEJMoa414325.
- [220] Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(11):1437-1448. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3.
- [221] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*,2013,381(9863):303-312. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- [222] Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2018,319(24):2486-2496. DOI:10.1001/jama.2018.7855.
- [223] Bennouna J, Borg C, Delord JP, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the phase II BEVACOLOR study[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2012,11(1):38-44. DOI:10.1016/j.clcc.2011.05.002.
- [224] Iwamoto S, Hazama S, Kato T, et al. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI) in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study[J]. *Anticancer Res*,2014,34(4):1967-1973.
- [225] 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. DOI:10.1056/NEJMoa032691.
- [226] Jin Z, Sinicrope FA. Advances in the therapy of BRAFV600E metastatic colorectal cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2019,19(9):823-829. DOI:10.1080/14737140.2019.1661778.
- [227] Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(4):273-284. DOI:10.1200/JCO.20.02088.
- [228] Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOGS1406) [J]. *J Clin Oncol*,2021,39(4):285-294. DOI:10.1200/JCO.20.01994.
- [229] Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. *Lancet Oncol*,2019,20(4):518-530. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30904-5.
- [230] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive

- metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(6):738-746. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
- [231] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021,22(6):779-789. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00086-3.
- [232] Suwaidan AA, Lau DK, Chau I. HER2 targeted therapy in colorectal cancer: new horizons[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 105:102363. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102363.
- [233] D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, 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. DOI:10.1097/SLA.0000000000000614.
- [234] Qi M, Tao Z, Yu D, et al. Complications of transarterial radioembolization in hepatic malignancies: pathophysiological insights and management paradigms[J]. *Eur J Radiol*, 2025,190:112224. DOI:10.1016/j.ejrad.2025. 112224.
- [235] Kong Y, Huang X, Peng G, et al. Efficacy of first-line radio-frequency ablation combined with systemic chemotherapy plus targeted therapy for initially unresectable colorectal liver metastases[J]. *Int J Hyperthermia*, 2025,42(1):2432988. DOI:10.1080/02656736.2024.2432988.
- [236] Connell LC, Kemeny NE. Intraarterial chemotherapy for liver metastases[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2025,39(1):143-159. DOI:10.1016/j.hoc.2024.08.005.
- [237] Arnold D, Pereira PL, Iezzi R, et al. Transarterial chemo-embolisation with irinotecan (irinotecan-TACE) as salvage or post-inductive therapy for colorectal cancer liver metastases: effectiveness results from the CIREL study[J]. *ESMO Open*, 2025,10(3):104292. DOI:10.1016/j.esmoop.2025. 104292.
- [238] Swierz MJ, Storman D, Mitus JW, et al. Transarterial (chemo) embolisation versus systemic chemotherapy for colorectal cancer liver metastases[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 8(8):CD012757. DOI:10.1002/14651858.CD012757.pub2.
- [239] Sugumar K, Stitzel H, Wu V, et al. Outcomes of hepatic artery-based therapies and systemic multiagent chemotherapy in unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(7):4413-4426. DOI:10.1245/s10434-024-15187-y.

读者·作者·编者

关于中华医学会系列杂志指南共识类文章 撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措,为保证临床指南制定的科学、公正和权威,以及使临床指南适应于我国国情,从而更好地发挥指导作用,中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章,包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。

拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章,需具备以下条件:(1)有明确的应用范围和目的;(2)制定方为该学科学术代表群体,权益相关各方均有合理参与;(3)有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定过程严谨规范,文字表述明确,选题有代表性;(4)内容经过充分的专家论证与临床检验,应用性强;(5)制定者与出版者具有独立性,必要时明确告知读者利益冲突情况;(6)制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。
2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南,版式可有所不同,但内容必须一致。
3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

中华医学会杂志社
2015年3月