

2024年V4版《NCCN结肠癌临床实践指南》更新解读

夏雨菡^{1D}，卓肖，曹沁涵，廖星雨，罗国樑，唐太春，陈敏^{*}

610072 四川省成都市，成都中医药大学附属医院/临床医学院

^{*}通信作者：陈敏，副主任中医师；E-mail: cm@cdutcm.edu.cn

【摘要】 2024年V4版《NCCN结肠癌临床实践指南》对结肠癌全身疗法病理检测、放化疗剂量、转移性结肠癌治疗和管理进行了重要更新。首先，指南强调了基因组检测在转移性结肠癌全身治疗中的重要性。其次，修改了局部进展期结肠癌放化疗剂量与靶向治疗靶点。最后，新增转移性结肠癌二线治疗新药瑞普替尼，为神经生长酪氨酸受体激酶（NTRK）基因融合阳性患者提供新的选择。在患者管理方面，强调了全科医学对患者生活质量和心理支持的重要性。本文通过对以上内容进行解读，期待为结肠癌诊断、治疗及预后提供参考，确保患者及时得到专科治疗，为结肠癌精准化治疗提供借鉴。

【关键词】 结肠癌；美国国家综癌症网络；治疗；指南；瑞普替尼

【中图分类号】 R 735.35 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0379

Interpretation of the Updated NCCN Clinical Practice Guidelines for Colon Cancer (Version 2024.V4)

XIA Yuhan, ZHUO Xiao, CAO Qinhan, LIAO Xingyu, LUO Guoliang, TANG Taichun, CHEN Min^{*}

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/Clinical Medicine School of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

^{*}Corresponding author: CHEN Min, Deputy chief physician of TCM; E-mail: cm@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 The 2024 version V4 of the NCCN Clinical Practice Guidelines for Colon Cancer provides important updates on pathological testing of systemic therapy for colon cancer, dose of chemoradiotherapy, and treatment and management of metastatic colon cancer. Firstly, the guidelines emphasize the importance of genomic testing in the systemic treatment of metastatic colon cancer. Secondly, the dose of chemoradiotherapy and targeted therapeutic targets of locally advanced colon cancer were modified. Finally, the new drug repitinib for the second-line treatment of metastatic colon cancer provides a new option for patients with positive neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion. In terms of patient management, the importance of general practice to patients' quality of life and psychological support was emphasized. Through the interpretation of the above content, this paper is expected to provide references for the diagnosis, treatment and prognosis of colon cancer, ensure that patients receive timely specialized treatment, and provide references for the precision treatment of colon cancer.

【Key words】 Colon cancer; NCCN; Treatment; Guideline; Reptinib

结肠癌（colon cancer）以左半结肠和乙状结肠最多见，为胃肠道常见的恶性肿瘤^[1]。目前全球结直肠癌新发病例约193万例，死亡高达93万例^[2]。发达国家得益于筛查项目的普及，5年生存率普遍在60%以上^[3]。据2024年癌症报告调查显示，2022年我国结直肠癌发病率与死亡率均位居前5位，城乡地区的发病率与死亡

率有明显差异，反映医疗资源分布和群众健康意识缺乏，我国结直肠癌预防和控制工作面临严峻的挑战^[4]。本文就2024年V4版《NCCN结肠癌临床实践指南》（以下简称《指南》）中更新要点做简要解读，主要从生物标志物检测、转移性结肠癌治疗以及生存预后等方面进行阐述。总体上，《指南》的更新为结肠癌的综合管理

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82274529）；科研能力提升“百人计划”（20-B05）

引用本文：夏雨菡，卓肖，曹沁涵，等. 2024年V4版《NCCN结肠癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国全科医学, 2024. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0379.

XIA Y H, ZHUO X, CAO Q H, et al. Interpretation of the updated NCCN Clinical Practice Guidelines for Colon Cancer (Version 2024.V4) [J]. Chinese General Practice, 2024.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

提供了更科学和全面的指导,强调了全科医生在结肠癌筛查、诊断和预后中的重要性。

1 全身疗法生物标志物检测

转移性结肠癌(metastatic colon cancer, mCC)的检测包括大鼠肉瘤癌基因(RAS)、B-Raf原癌基因(BRAF)突变、人类表皮生长因子受体2(HER-2)扩增、错配修复或微卫星不稳定性(MMR/MSI)状态等生物标志物^[5](表1),目前新增检测DNA聚合酶 ϵ 与DNA聚合酶 δ (POLE/POLD1)突变、转染重排基因(RET)和神经营养酪氨酸受体激酶(NTRK)融合等《指南》推荐的罕见生物标志物。临床治疗过程中,医生可根据基因突变、染色体畸变和蛋白质表达等分析结果,制定患者的治疗方案。

1.1 KRAS 和 NRAS 突变

KRAS/NRAS(鼠类肉瘤病毒癌基因与神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物)突变通过持续激活细胞内的信号转导通路,导致结肠癌发生。其中常见突变包括G12C(第12位甘氨酸突变为半胱氨酸)、G12V(第12位甘氨酸突变为缬氨酸)和G12D(第12位甘氨酸突变为天冬氨酸)等类型。目前KRAS/NRAS突变型患者通常不能从抗表皮生长因子受体(EGFR)单抗药物治疗中获益^[6],通常需要接受化疗或靶向治疗。而对于KRAS/NRAS野生型的结肠癌患者,使用EGFR抑制剂如西妥昔单抗治疗会取得较好的效果。其中KRAS G12C突变发生率为3%~4%,化疗作为传统的癌症治疗手段,对KRAS G12C突变型结肠癌的治疗效果不明显。根据KRYSTAL-1试验研究发现,使用阿达格拉西布加西妥昔单抗的治疗方案治疗KRAS G12C突变型结肠癌患者,客观缓解率为34.0%,疾病控制率为85.1%,相比标准治疗的客观缓解率为6.1%,阿达格拉西布联合治疗显著延长了患者的无进展生存期^[7]。KRAS G12C抑制剂与EGFR抑制剂的联合使用可能为KRAS G12C突变型结肠癌提供新的策略和希望。因此,《指南》建议医者应在早期阶段确定RAS状态,根据RAS基因状态制定个性化的治疗方案。在临床治疗中可增加KRAS G12C突变的检测,以确保在疾病进展时能够及时采取行动。同时医者也可将RAS基因状态作为预测西妥昔单抗或帕尼单抗疗效的生物标志物。

1.2 BRAF 突变

BRAF基因突变类型包括V600E(第600个氨基酸由缬氨酸突变为谷氨酸)、V600K(第600个氨基酸由缬氨酸突变为赖氨酸)、V600R(第600个氨基酸由缬氨酸突变为精氨酸)、II类突变、III类突变等,最常见的突变类型为BRAF V600E,约占所有BRAF突变的80%。《指南》专家小组强调对于IV期结肠癌患者,医

者应对肿瘤组织进行BRAF基因分型以选取合适治疗方案。BRAF野生型患者通常对常规化疗反应较好,化疗方案通常包括FOLFOX(亚叶酸+氟尿嘧啶+奥沙利铂)或FOLFIRI(伊立替康+左亚叶酸钙+氟尿嘧啶)等药物^[8]。对于BRAF III类突变与野生型BRAF结肠癌患者,在一线治疗中使用抗EGFR单抗可使总生存期明显提高。而BRAF V600E突变型mCC患者对于抗EGFR单抗治疗的效果较差,据BEACON CRC研究显示,转移性结直肠癌(mCRC)患者使用三联合治疗方案虽总生存期与二联方案一致,但细胞毒性更高会使患者生活质量下降^[9]。基于此,专家小组目前推荐临床医生使用二联(BRAF抑制剂联合抗EGFR单抗)治疗BRAF V600E突变型mCC患者。同时,如果肿瘤被确定为MSI-H/dMMR(微卫星高度不稳定性及错配修复缺陷)型和BRAF V600E突变型,则应首选使用检查点抑制剂进行一线治疗,例如PD-1抑制剂(帕博利珠单抗或纳武利尤单抗)。相较于传统化疗的有限疗效,医者根据BRAF基因突变分型采取个性化免疫或靶向治疗,可达到较好治疗效果。随着对BRAF突变型结肠癌机制的进一步了解,相信未来会有更多创新药物和治疗方法的出现,为患者提供更多的治疗选择。

1.3 NTRK 融合

NTRK融合发生率较低,通常在KRAS、NRAS和BRAF野生型结肠癌中检测出。TRK抑制剂是NTRK基因融合阳性mCRC患者的一线靶向治疗选择。目前常用TRK抑制剂为拉罗替尼和恩曲替尼,其中拉罗替尼用于治疗携带NTRK基因融合的局部晚期或转移性实体瘤患者,而恩曲替尼获用于治疗NTRK基因融合阳性的晚期复发实体瘤患者。在TRK抑制剂有效性研究中发现,拉罗替尼在55例晚期或转移性实体瘤患者中的总体缓解率(ORR)为75%,恩曲替尼在54例NTRK基因融合的患者中ORR为57%^[10]。对于NTRK融合mCC患者,拉罗替尼更能显示出高疾病控制率和良好的安全性特征^[11]。此外,第二代NTRK抑制剂新药瑞普替尼和他雷替尼,不仅能够抑制NTRK,还能抑制ROS1(c-ROS肉瘤致瘤因子-受体酪氨酸激酶),这些新药的问世,为携带NTRK融合基因的患者群体带来了更多样化的治疗选项,预示着未来针对NTRK融合基因将有更多的治疗方案。

2 结肠癌治疗

结肠癌治疗原则由肿瘤分化浸润深度、患者健康状况、组织检测结果以及基因特征等因素综合决定^[12]。目前对于非转移性结肠癌,手术治疗仍是主流治疗方法,可协助放疗减少复发风险。而mCC的治疗更为复杂,包括手术切除、放疗、新辅助治疗、免疫靶向治疗(图

表 1 全身疗法生物标志物
Table 1 Biomarkers for systemic therapy

标志物	发生率	意义
MSI/MMR	总体发生率约为 15%，在晚期结直肠癌中约占 5%	MSI-H/dMMR 结直肠癌患者对免疫检查点抑制剂（如 PD-1 抑制剂）反应较好，特别是在转移性结直肠癌的治疗中，通常对 5-FU 为基础的常规化疗方案反应较差，因此需要个体化的治疗方案
HER-2	总体发生率约为 5%	HER-2 阳性结直肠癌患者可接受特定 HER-2 靶向治疗，如抗 HER-2 的单克隆抗体（例如德曲妥珠单抗）和酪氨酸激酶抑制剂
BRAF	总体发生率为 8%~12%，在 MSI-H 结直肠癌患者中发生率约为 30%~50%，在 MSS 结直肠癌患者中为 5%~8%	BRAF 突变患者采用 BRAF 抑制剂靶向治疗。在转移性结直肠癌中，组合疗法（如 BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂联合）显示出更好的疗效 BRAF V600E 突变患者采用 BRAF 抑制剂与抗 EGFR 药物（如西妥昔单抗）和 MEK 抑制剂（如曲美替尼）联合使用效果更好
POLE/POLD1	POLE 突变发生率为 1%~2%，POLD1 突变为 0.5%~1%	POLE/POLD1 突变的结直肠癌患者可能对免疫检查点抑制剂有更好的反应，通常预后较好
NTRK	总体发生率一般在 1% 以下	对于 NTRK 基因融合阳性的患者，使用 TRK 抑制剂治疗可改善预后，提高生活质量和生存率

注：MSI/MMR= 错配修复或微卫星不稳定性，MSI-H/dMMR= 微卫星高度不稳定性或错配修复缺陷，HER-2= 人表皮生长因子受体 2，BRAF= BRAF 原癌基因，BRAF V600E= BRAF 基因编码序列中第 600 号位点的缬氨酸被谷氨酸所替换，POLE/POLD1= 两种参与 DNA 聚合酶基因编码的蛋白，NTRK= 神经生长因子受体酪氨酸激酶，MEK= 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶，EGFR= 表皮生长因子受体，TRK= 原肌球蛋白受体激酶。

2)。治疗过程中多学科团队要加强合作，通过整合多学科的专业知识和技能^[13]，为患者提供精准全面的医疗服务，有利于优化医疗资源配置。

2.1 放射与化学治疗

IV 期结肠癌主要包括局部治疗（如切除、消融、立体定向放疗等）和全身治疗（化疗、靶向治疗、免疫治疗）。《指南》更新了不可切除的 T4 期非转移性结肠癌化疗药物的使用疗程，并对放疗靶区和剂量给出了新的推荐。通过新辅助治疗来降低肿瘤的体积和侵袭性，将原本不可切除的肿瘤转化为可切除状态，为患者提供更多生存机会。氟嘧啶类药物的治疗方案已调整为在每周的开始连续 5 d 或 7 d 内进行给药，整个疗程持续 5 周。这是

由于化疗剂量控制不当，会对结肠周围邻近器官产生影响，损伤小肠神经，影响膀胱排尿功能，损伤未绝经女性的卵巢功能^[14]。基于药物的药代动力学特性，5-氟尿嘧啶（5-FU）225 mg/m² 静脉滴注 24 h 的用法可增强药物与癌细胞接触时间，相较于口服药物不适合胃肠道梗阻或吸收不良的患者^[15]，静脉滴注提高疗效的同时，可减少血液学毒性。

专家小组建议医者在评估治疗方案疗效和安全性时，不仅要考虑组成药物，而且还要考虑药物剂量、给药时间和给药方法，以及手术治愈的可能性和患者的表现状态。浙江省肿瘤医院朱骥教授团队揭示直肠癌新辅助放疗的毒性会影响患者后续治疗^[16]，需要限制新辅助放疗疗法的临床应用。此外，《指南》建议小肠放射剂量控制在 50 Gy，可以有效地保护小肠等正常组织^[17]，降低患者发生放疗相关肠炎和肠袋形成的风险。在临床治疗领域，医生必须综合考量患者的年龄、基础健康状况、遗传特征等多个因素，以实现放疗化疗药物剂量的精准调整。这种个性化的治疗方案旨在确保患者能够安全地接受治疗，同时最大限度地提高治疗效果，减少药物可能引起的不良反应。

2.2 mCC 治疗

在一线序贯治疗上，mCC 患者初始治疗以全身治疗为主，根据生物标志物分型选取相应的化疗（FOLFIRI 或 FOLFOX 方案）与靶向药物治疗。另外，可通过调整药物使用顺序与强度，减少患者不良反应与提高疗效^[18]。在 III 期 C-cubed 实验中，序贯治疗组中位总生存期为 27.5 个月，联合疗法为 27.0 个月，在疗效上两者并无显著差异^[19]。专家小组认为选择序贯或联合疗法通常取决于患者的具体病情、分子特征和治疗反应，两种疗法在疗效上并无较大差别。临床治疗上，医者应及时评估患者病情反应。如果病情稳定或有所缓解，可

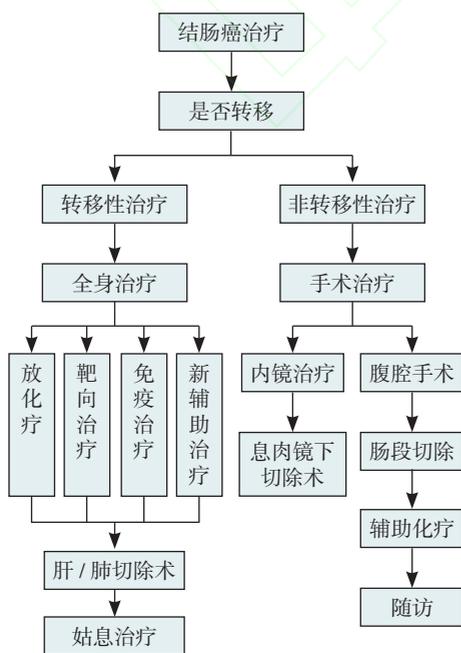


图 1 结肠癌治疗策略

Figure 1 Treatment Strategies for colon cancer

考虑维持现有方案。同时对于再治疗患者,需要区分病情是否有恶化进展,对于病情平稳患者可采取原方案治疗,病情进展患者则需重新建立治疗方案。

随着肿瘤生物学和分子标志物的逐渐发展, mCC 的靶向治疗取得显著进展。常用靶向药物为抗 EGFR、抗 VEGF、HER-2 靶向治疗以及 KRAS 抑制剂等^[20]。V4 版《指南》新增 mCC 二线及后线治疗药物瑞普替尼,其作用机制通过与肿瘤细胞内的特定激酶结构域结合,抑制激酶磷酸化活性减少肿瘤细胞增殖。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准瑞普替尼用于治疗 NTRK 基因融合阳性实体瘤患者。根据 TRIDENT-1 研究结果发现,在 TRK 抑制剂初治患者群体中,确认的客观缓解率(cORR)达到了 58%;在 12 个月的随访期间,持续缓解率(DOR)维持在 86%。对于曾经接受过 TRK 抑制剂治疗的患者,也有明确缓解效果^[21]。瑞普替尼对结肠癌治疗效果的研究尚处于早期阶段,但在晚期实体瘤患者治疗获益前提下,目前主要适用于在标准疗法中表现不佳或产生耐药性的 mCC 患者。同时瑞普替尼具有较好的颅内活性,对于有脑转移的患者可作为有效的治疗选择。

在临床治疗中, NTRK 融合的结肠癌发病率较低,约为 0.7%^[22]。因此治疗范围较为局限,主要根据基因检测来确定患者肿瘤是否具有相应的基因融合。同时医者需要注意的是瑞普替尼并不是治愈性治疗,其主要目标是控制疾病进展并改善患者的生活质量,常见的不良反应包括脱发、疲劳、恶心和腹泻等,应严格遵循《指南》推荐治疗方案与剂量,建议首次每日口服 160 mg 并持续 14 d 的疗程。

2.3 全科医学的介入

我国目前全科医学建设在教育培训、队伍建设、人才发展等方面均取得了积极进展,特别是基层医疗卫生服务能力得到了充实^[23]。根据《指南》更新的诊断治疗内容,全科医生可对结肠癌患者的诊治提供综合性服务,在整个治疗过程中提供持续的关怀和支持。特别是在结肠癌预后中,全科医生需密切监测患者的身体状况和癌症复发迹象,及时发现并处理复发或转移,提高患者生存率。在术后随访中,全科医生负责监测患者的恢复情况,并提供必要的支持和干预措施,如调整健康生活方式、管理术后并发症以及提供心理支持和姑息治疗,帮助患者理解治疗过程,增强患者对治疗的依从性。同时,全科医生能够为患者提供必要的社会资源和支持网络,如癌症支持团体与慈善机构等,帮助患者获得更广泛的支持。全科医学的以上作用共同构成了对结肠癌患者全面关怀的框架,可帮助改善患者预后。

3 结肠癌预后

早期合理的治疗方案以及术后的监测和管理是改善预后的关键。《指南》提出健康的生活方式有助于结肠癌的预后。患者可选择定期锻炼、选择新鲜水果蔬菜以及控制红肉和加工肉的摄入^[24]。定量体育锻炼能促进白介素(IL)-6 释放到血液中,帮助修复受损细胞的 DNA,从而降低罹患肠癌的风险。有研究表明,在一项对 CRC I ~ III 期患者术后进行饮食干预的随机对照试验中^[25],干预组患者的增长体质量与脂肪量均低于对照组,健康饮食能更有利于 CRC 幸存者的治疗恢复。在我国,中医针灸推拿和中草药的作用也不可忽视,通过刺激特定的穴位调节身体的气血流动和内在平衡,可提高结肠癌患者的术后生活质量。有研究表明,通过对 40 例根治性手术后的 I ~ III 期结肠癌幸存者进行中医联合团体心理治疗干预,能有效调节患者脑肠轴向的肠道菌群^[26]。中医药可以与西医治疗手段相结合,形成综合治疗方案,减少西医治疗的不良反应,以提高治疗效果和改善预后。同时,可多促进相关科研单位进行相关临床试验,提高结肠癌临床综合治疗效果。

4 小结

综上,2024 年 V4 版《指南》相较于 V1 版,着重强调了针对 mCC 的以生物标志物为导向疗法,通过病理检测确定结肠癌分型,实施新辅助治疗、免疫治疗、靶向治疗、姑息治疗等。新增 RAS、NTRK、POLE/POLD1 等罕见标志物检测,更有益于结肠癌患者个性化诊治。同时,更新了放化疗剂量与靶向治疗药物,利于临床医生在治疗上的精细化管理,减少因治疗给患者带来的不良反应。目前生物标志物驱动的个性化治疗正在逐渐改变结肠癌的治疗格局,生物标志物的研究涉及基因组学等多个领域,研究人员可跨学科合作,根据我国目前情况,探索与验证适合国内患者的结肠癌标志物,帮助新药的研发与疗效评估。临床医生通过标志物能够更快地适应新疗法的应用,从而在临床实践中为患者提供最前沿的治疗方案,共同促进我国结肠癌精准化治疗。

作者贡献:夏雨菡负责文章的构思与论文撰写;卓肖、曹沁涵负责文献资料的收集与整理;廖星雨负责原始指南翻译;罗国樑负责论文修订;唐太春负责文章的质量控制及审校;陈敏对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

夏雨菡 : <https://orcid.org/0009-0002-1906-7128>

参考文献

- [1] ALRUSHAID N, KHAN F A, AL-SUHAIMI E, et al. Progress and perspectives in colon cancer pathology, diagnosis, and treatments [J]. Diseases, 2023, 11 (4): 148. DOI: 10.3390/diseases11040148.

- [2] 郭兰伟, 张兴龙, 蔡林, 等. 全球结直肠癌流行和防控现状 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (01): 57-65. DOI: 10.3760/ema.j.cn112152-20231024-00213.
- [3] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [4] 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. DOI: 10.3760/ema.j.cn112152-20240119-00035.
- [5] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌专家委员会. 结直肠癌分子标志物临床检测中国专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24 (3): 191-197. DOI: 10.3760/ema.j.cn.441530-20201225-00679.
- [6] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325 (7): 669-685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
- [7] YAEGER R, UBOHA N V, PELSTER M S, et al. Efficacy and safety of adagrasib plus cetuximab in patients with KRASG12C-mutated metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14 (6): 982-993. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0217.
- [8] LONARDI S, RASOLA C, LOBEFARO R, et al. Initial panitumumab plus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin or plus fluorouracil and leucovorin in elderly patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the PANDA trial by the GONO foundation [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (34): 5263-5273. DOI: 10.1200/JCO.23.00506.
- [9] KOPETZ S, GROTHEY A, VAN CUTSEM E, et al. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC [J]. *ESMO Open*, 2022, 7 (3): 100477. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100477.
- [10] DUNN D B. Larotrectinib and entrectinib: TRK inhibitors for the treatment of pediatric and adult patients with NTRK gene fusion [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2020, 11 (4): 418-423. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.4.9.
- [11] KASI P M, AFGHAN M K, BELLIZZI A M, et al. Larotrectinib in mismatch-repair-deficient TRK fusion-positive metastatic colon cancer after progression on immunotherapy [J]. *Cureus*, 2022, 14 (7): e26648. DOI: 10.7759/cureus.26648.
- [12] CHAKRABARTI S, PETERSON C Y, SRIRAM D, et al. Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12 (8): 808-832. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i8.808.
- [13] BEDNARSKI B K, TAGGART M, CHANG G J. MDT-How it is important in rectal cancer [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48 (9): 2807-2813. DOI: 10.1007/s00261-023-03977-z.
- [14] MOISUC D C, MARINCA M V, MATEI A M, et al. The impact of bevacizumab and chemotherapy on quality of life in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Healthcare*, 2023, 11 (4): 591. DOI: 10.3390/healthcare11040591.
- [15] GARCÍA-ALFONSO P, MUÑOZ MARTÍN A J, ORTEGA MORÁN L, et al. Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211009001. DOI: 10.1177/17588359211009001.
- [16] WANG H M, JIA H X, GAO Y, et al. Serum metabolic traits reveal therapeutic toxicities and responses of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 7802. DOI: 10.1038/s41467-022-35511-y.
- [17] 吴秉志, 彭昭, 闫永恒, 等. 基于剂量预测的个性化放射治疗计划质量的定量评价方法 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2022, 42 (3): 188-193. DOI: 10.3760/ema.j.cn112271-20211122-00459.
- [18] SIGNORELLI C, SCHIRRIPA M, CHILELLI M G, et al. Sequential treatment with regorafenib and trifluridine/tipiracil in later-line refractory metastatic colorectal cancer: a real-world multicenter retrospective study. [J]. *J Clin Oncol*, 2023. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.45.
- [19] INADA R, NAGASAKA T, SHIMOKAWA M, et al. Phase 3 trial of sequential versus combination treatment in colorectal cancer: the C-cubed study [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 166-178. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.04.009.
- [20] OHISHI T, KANEKO M K, YOSHIDA Y, et al. Current targeted therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2): 1702. DOI: 10.3390/ijms24021702.
- [21] DRILON A, CAMIDGE D R, LIN J J, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (2): 118-131. DOI: 10.1056/NEJMoa2302299.
- [22] WANG H, LI Z W, OU Q X, et al. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability [J]. *Cancer Med*, 2022, 11 (13): 2541-2549. DOI: 10.1002/cam4.4561.
- [23] 程小龙, 商艳, 韩一平. 我国全科医学发展的现状与挑战 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44 (7): 773-777. DOI: 10.16781/j.cn31-2187/R.20220737.
- [24] KUMAR A, CHINNATHAMBI S, KUMAR M, et al. Food intake and colorectal cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2023, 75 (9): 1710-1742. DOI: 10.1080/01635581.2023.2242103.
- [25] ALAVI D T, HENRIKSEN H B, LAURITZEN P M, et al. Effect of a one-year personalized intensive dietary intervention on body composition in colorectal cancer patients: results from a randomized controlled trial [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2023, 57: 414-422. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.06.037.
- [26] SUN L Y, PANG Y, WANG Z X, et al. Effect of traditional Chinese medicine combined group psychotherapy on psychological distress management and gut micro-biome regulation for colorectal cancer survivors: a single-arm phase I clinical trial [J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31 (12): 698. DOI: 10.1007/s00520-023-08131-5.

(收稿日期: 2024-07-16; 修回日期: 2024-09-18)

(本文编辑: 贾萌萌)