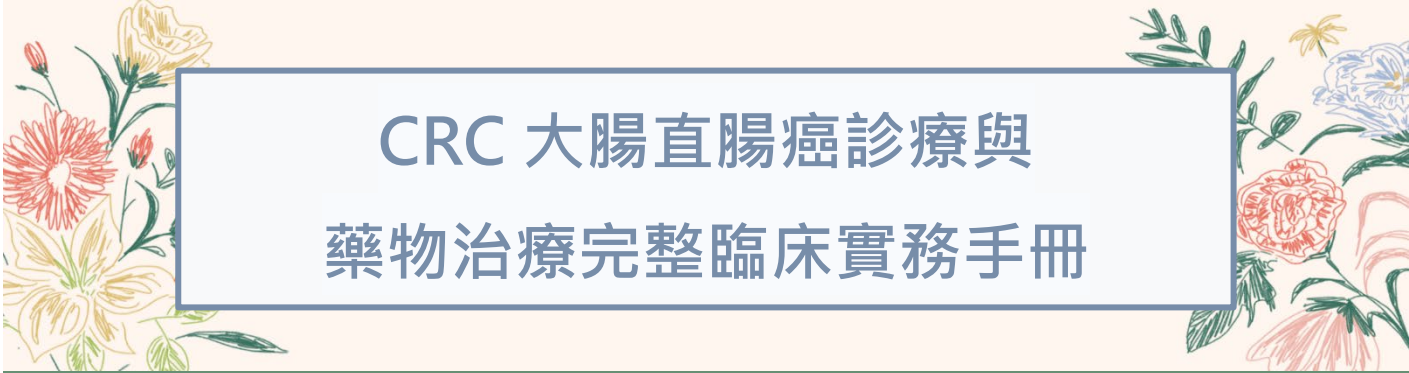




CRC 大腸直腸癌診療與 藥物治療完整臨床實務手冊

前言

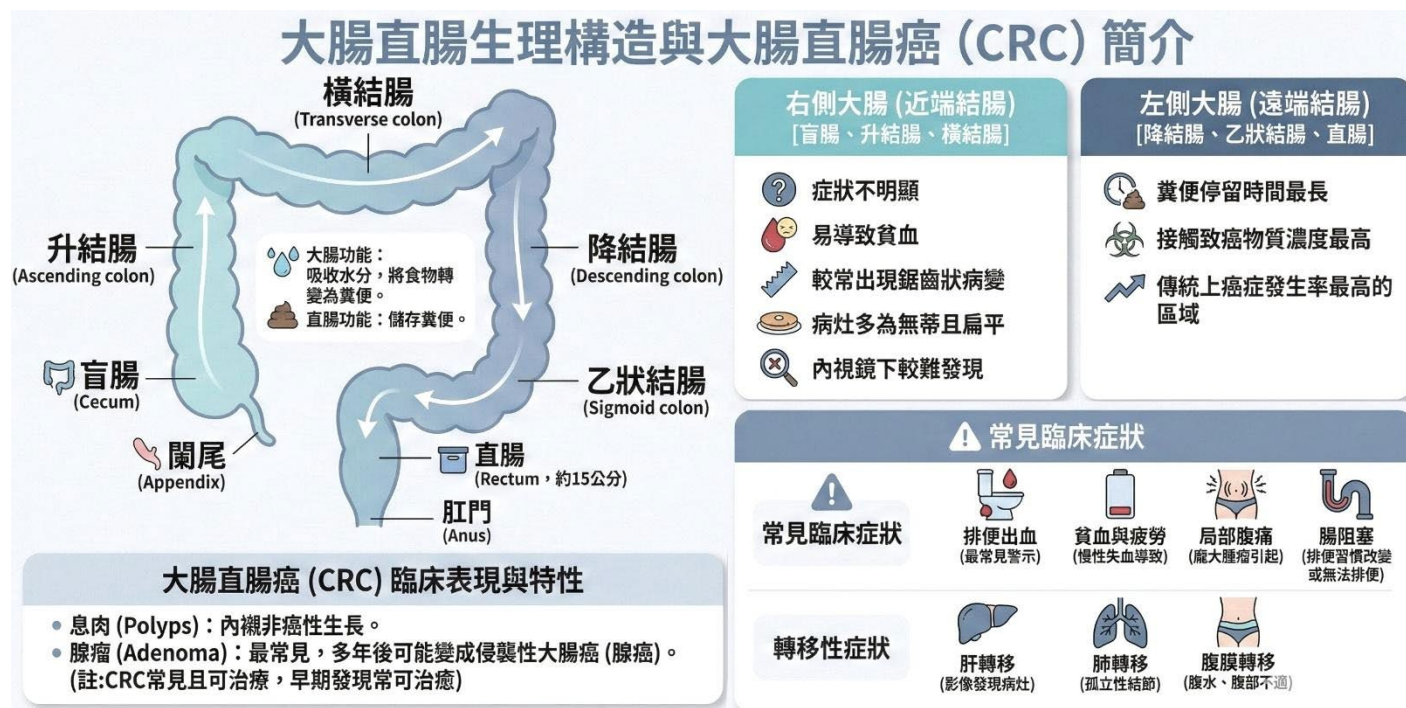
大腸直腸癌長年位居國人癌症發生率前茅，且為十大死因第三名。本指引整合最新實證，從早期篩檢、外科手術到轉移性癌症的精準治療進行全面解說。文中強調 MSI 與 RAS/BRAF 等生物標記在臨床決策中的關鍵角色，致力於透過治療連續性模式與跨專科團隊合作，為患者提供最適切的個人化醫療方案，以提升生存獲益與生活品質。

目錄

第一章、大腸直腸癌臨床表現與流行病學	2
第二章、大腸直腸癌風險因子與篩檢	4
第三章、大腸直腸癌的診斷分期與檢查	11
第四章、早期 CRC 的臨床處置	14
第五章、可切除之早期 CRC 的輔助治療	18
第六章、可切除之轉移性 CRC 的治療	25
第七章、不適合切除轉移性 CRC 之局部治療與轉化治療	30
第八章、晚期或轉移性疾病的全身性治療原則概論	37
第九章、mCRC 二線與後線全身性治療	48
第十章、特定類別：闌尾腫瘤 (Appendiceal Neoplasms)	51
第十一章、CRC 治療後監測與照護	53
References:	64

第一章、大腸直腸癌臨床表現與流行病學

1.1 大腸直腸癌 (CRC) 簡介



- **大腸生理構造。**大腸位於消化道中末段，起始部分是一個囊袋稱為盲腸 (Cecum)。闌尾約手指大小，從盲腸突出。其餘大腸有 4 個主要部分：升結腸 (Ascending colon)、橫結腸 (Transverse colon)、降結腸 (Descending colon) 和乙狀結腸 (Sigmoid colon)，從食物中吸收水分，將食物轉變為糞便。離開大腸後，糞便進入直腸 (Rectum)。直腸是大腸末端長約 15 公分部分。糞便在此儲存，直到透過稱為肛門的開口排出體外。(1)(2)
- **解剖學的異質性：**大腸各部位的癌變風險與特性有所不同。
 - **右側大腸 (近端結腸)：**包括盲腸、升結腸與橫結腸。此處腫瘤症狀不明顯，易導致貧血，且較常出現鋸齒狀病變，病灶多為無蒂且扁平。內視鏡下較難發現。
 - **左側大腸 (遠端結腸)：**包括降結腸、乙狀結腸與直腸。乙狀結腸與直腸因糞便停留時間最長，接觸致癌物質濃度最高，是傳統上癌症發生率最高的區域。
- **息肉 (Polyps)。**形成於大腸直腸內襯的非癌性生長。最常見類型稱為腺瘤 (Adenoma)，但多年後可能變成侵襲性大腸癌。在腺瘤中形成的癌症稱為腺癌 (Adenocarcinoma)，這是大腸癌的最常見類型。很少轉變為癌症的息肉包括增生性息肉和炎症性息肉。
- **大腸直腸癌 (Colorectal cancer)：**大腸直腸癌常見且可治療。許多從大腸開始的癌症可

以治癒，尤其是早期發現時。

1.2 大腸直腸癌的臨床表現

大腸直腸癌的症狀通常與腫瘤的大小和位置有關：

- **排便出血**：這是最常見的警示症狀之一。
- **貧血與疲勞**：腫瘤導致的慢性失血也是臨床上常見的貧血原因。
- **局部腹痛**：通常由龐大的腫瘤塊引起。
- **腸阻塞**：腫瘤可能導致腸道狹窄或完全堵塞，造成排便習慣改變或無法排便。

轉移性症狀：

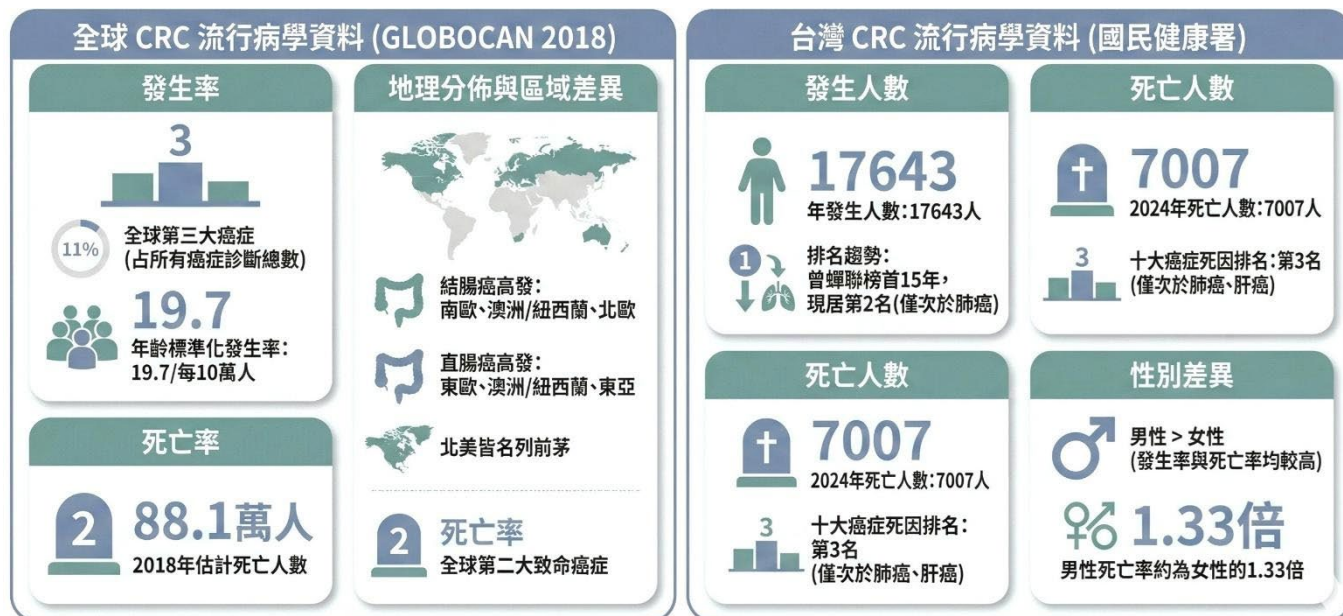
- **肝轉移**：可能在影像檢查中發現肝臟病灶。
- **肺轉移**：出現孤立性的肺部轉移結節。
- **腹膜轉移 (Peritoneal carcinomatosis)**：癌症轉移至腹膜可能導致腹水或腹部不適。

1.3 大腸直腸癌流行病學趨勢

1.3.1 全球 CRC 流行病學資料

根據全球大腸直腸癌流行病學現況，GLOBOCAN 2018 資料顯示：(3)

- **發生率全球排名**：大腸直腸癌為全球第三大的癌症，佔所有癌症診斷總數的 11%。
- **年齡標準化發生率**：全球平均 19.7/每 10 萬人。
- **地理分佈與區域差異高發區域**：結腸癌：南歐、澳洲/紐西蘭、北歐。直腸癌：東歐、澳洲/紐西蘭、東亞。北美在兩類癌症的發生率皆名列前茅。
- **死亡率**：CRC 全球第二大致命癌症，2018 年估計造成 88.1 萬人死亡。



1.3.2 台灣 CRC 流行病學資料

依據台灣國民健康署 2022 年癌症登記報告與 2024 年死因統計：⁽⁴⁾

- **大腸癌發生人數**：17643 人/年。大腸癌過去蟬聯癌症的發生人數榜首 15 年，於 110 年起被肺癌超越，目前位居國人十大癌症發生人數第 2 名。
- **死亡人數**：2024 年死因統計顯示，大腸癌導致 7007 人死亡。死亡排名位居國人十大癌症死因第 3 名(僅次於肺癌、肝癌)。
- **性別差異**：男性發生率與死亡率均高於女性，男性死亡率約為女性的 1.33 倍。

第二章、大腸直腸癌風險因子與篩檢

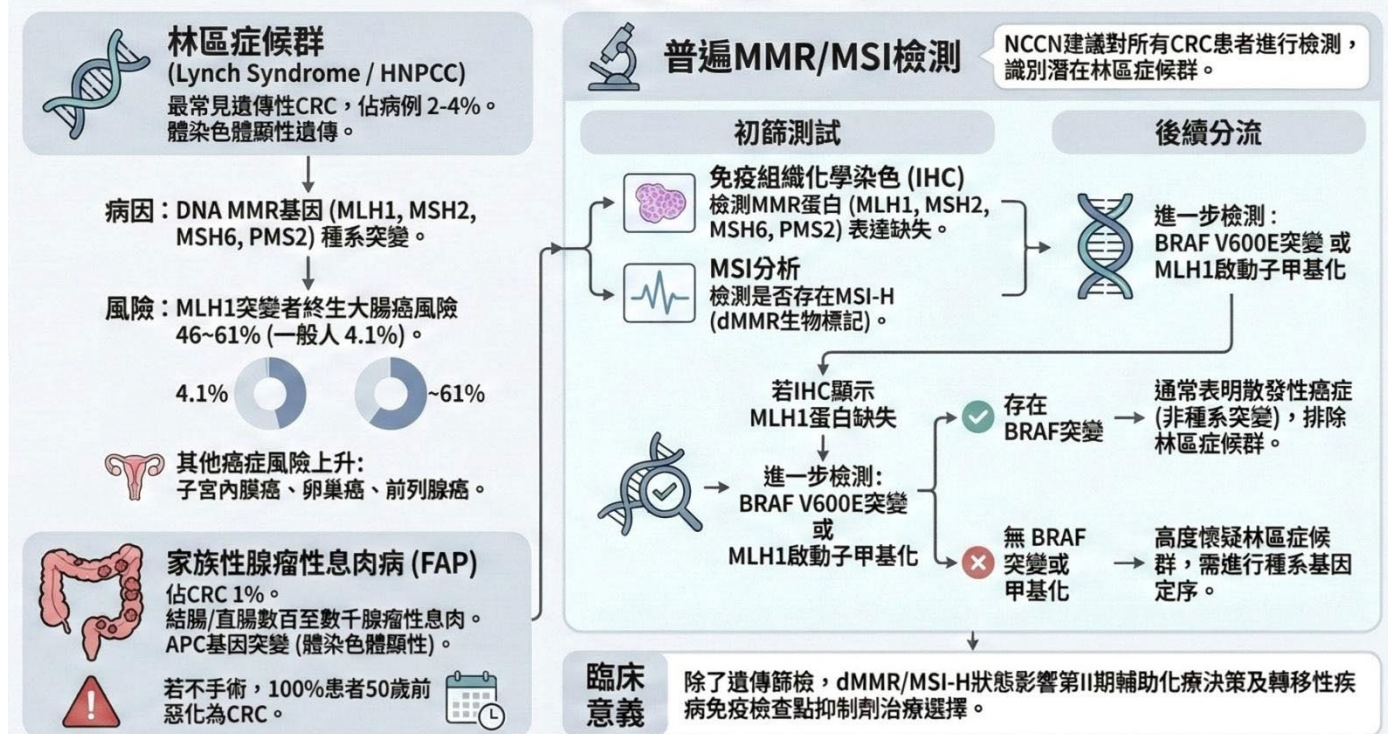
2.1 大腸直腸癌風險因子與評估

- 風險評估是制定個人化篩檢計畫的第一步。NCCN 指引將人群主要分為「平均風險」與「高風險」兩大類。(1)
- 家族病史。約 5~10% CRC 與家族聚集性有關。一級親屬若患有高風險息肉或 CRC，該個體的罹癌風險將顯著增加。故對所有新診斷患者，需進行詳盡的家族史詢問。

表 1.1：大腸直腸癌風險分層與定義

風險類別	定義條件 (Criteria)
平均風險 (Average Risk)	1. 年齡：45 歲至 75 歲。 2. 無個人病史：未曾罹患大腸直腸癌、腺瘤或廣基鋸齒狀息肉。 3. 無家族病史：一等親 (父母、同胞兄弟姊妹、子女) 中無人罹患大腸直腸癌或進階高風險息肉。 4. 無特定疾病：未被診斷為遺傳性癌症症候群或發炎性腸道疾病。
高風險 (Increased Risk)	1. 家族病史：一等親中有大腸直腸癌或進階高風險息肉的病史。 2. 個人病史：曾確診患有大腸直腸癌、腺瘤或廣基鋸齒狀息肉。 3. 發炎性腸道疾病 (IBD)：確診患有 Ulcerative Colitis 或 Crohn's Disease。 4. 遺傳性症候群： -林區症候群 (Lynch syndrome/HNPCC) -家族性腺瘤性息肉症 (FAP) -MUTYH 相關息肉症 (MAP) -Peutz-Jeghers 症候群 -幼年型息肉症候群 (Juvenile polyposis syndrome) -鋸齒狀息肉症候群 (Serrated polyposis syndrome) -Cowden 症候群/PTEN 過構瘤腫瘤症候群 -Li-Fraumeni 症候群 5. 囊腫性纖維化 (Cystic fibrosis) 6. 治療史：兒童或青少年時期曾接受腹部或骨盆腔輻射治療

遺傳性症候群與檢測



2.1.1 林區症候群 (Lynch Syndrome)

- 林區症候群 (亦稱為遺傳性非息肉病性大腸直腸癌，HNPCC) 是最常見的遺傳性 CRC 症候群，佔所有病例的 2%至 4%。⁽¹⁾
- 屬於體染色體顯性遺傳，其病因源於 DNA MMR 基因 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) 的種系突變 (Germline Mutation) 引起。MLH1 突變者的終生大腸癌風險為 46~61% (一般人為 4.1%)。其他癌症如子宮內膜癌、卵巢癌及前列腺癌風險也會上升。

2.1.2 家族性腺瘤性息肉病 (FAP)

- 特徵為結腸和直腸出現數百至數千個腺瘤性息肉。佔所有 CRC 的 1%。由 APC 基因突變引起 (體染色體顯性)。若不進行手術，100%的患者會在 50 歲前惡化為 CRC。

2.1.3 普遍 MMR/MSI 檢測

- NCCN 指引建議對所有 CRC 患者進行普遍性的 MMR 或 MSI (微衛星不穩定性) 檢測，以識別潛在的林區症候群患者。
- 初篩測試：

- 免疫組織化學染色 (IHC)：檢測腫瘤組織中 MMR 蛋白 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) 的表達是否缺失。
- MSI 分析：檢測是否存在 MSI-H，這是 dMMR 的生物標記。
- 後續分流：
 - 若 IHC 顯示 MLH1 蛋白缺失，須進一步檢測 BRAF V600E 突變或 MLH1 啟動子甲基化。
 - BRAF 突變的存在：通常表明 MLH1 的缺失是由於體細胞甲基化 (散發性癌症) 所致，而非種系突變，從而排除了林區症候群的可能性。
 - 若無 BRAF 突變或甲基化，則高度懷疑林區症候群，需進行種系基因定序。
- 臨床意義：除了遺傳篩檢，dMMR/MSI-H 狀態對於第 II 期輔助化療決策 (預後較好但對 5-FU 反應較差) 及轉移性疾病的免疫檢查點抑制劑治療選擇具有決定性影響。

2.1.4 其他風險因子



- 發炎性腸道疾病 (IBD)：潰瘍性結腸炎與克隆氏症患者風險顯著增加。
- 吸菸：不僅增加罹癌風險，更與確診後的預後不良相關。
- 飲食：紅肉與加工肉品的攝取增加風險；而魚類、豆類、堅果的攝取則可能降低風險。
- 糖尿病與 Metformin：糖尿病患者預後通常較差，但受 Metformin 治療的糖尿病 CRC 患者顯示較高生存率，可能與 Metformin 改善胰島素阻抗及潛在的抗腫瘤機制有關。

2.2 預防措施：大腸直腸癌篩檢建議

2.2.1 篩檢年齡



起始年齡(45 歲)。所有平均風險成人應從 45 歲開始接受篩檢。(1)(5)

- 常規篩檢期 (45~75 歲)：應持續進行規律篩檢。這是預防大腸癌效益最高的黃金時期。

- **個人化決策期 (76-85 歲)**：此階段的篩檢不再是強制性建議，而是屬於「共同決策」。醫師與患者需討論篩檢的潛在益處與風險 (如腸穿孔風險隨年齡增加) 以及預期壽命。若預期壽命少於 10 年，篩檢發現無症狀息肉並切除的獲益可能不及其風險。
- **終止篩檢 (86 歲及以上)**：通常建議停止篩檢，因為此時篩檢帶來的生理負擔與風險通常大於其潛在的延壽效益

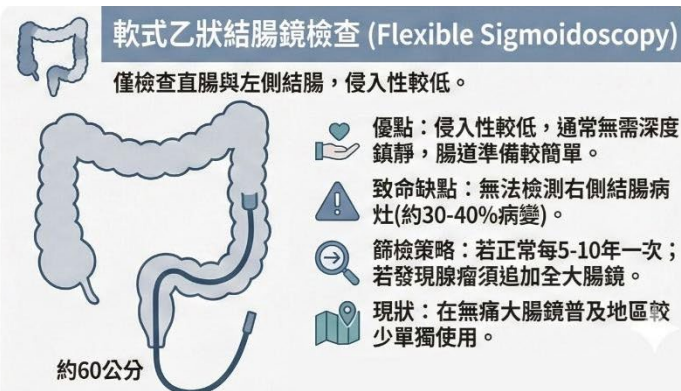
高風險患者的篩檢頻率較高且時機較早，詳細建議如下：

表 2.2.1 高風險族群篩檢建議⁽⁵⁾

風險因子	篩檢建議 (每 5-10 年)	篩檢細節
發炎性腸道疾病 (IBD)	症狀出現後 8 年	IBD 相關病灶常平坦難辨，建議用染色內視鏡 (Chromoendoscopy)
囊腫性纖維化 (Cystic Fibrosis)	移植者: 30 歲或在移植後 2 年內開始。未移植者從 40 歲開始篩檢	由於囊腫性纖維化患者腸道黏液極度黏稠，標準清腸方案通常無效，需採用加強版、長時間的清腸流程
一等親 (父母/手足/子女) 有大腸癌	40 歲開始篩檢；或該親屬確診年齡前 10 年 (取較早者)	風險顯著高於一般人
一等親有進階高風險息肉	40 歲開始篩檢；或該親屬確診息肉年齡開始 (取較早者)	進階息肉視同潛在癌症風險
二等親或三等親有大腸癌	45 歲開始篩檢 (同平均風險)	風險略高但接近平均值，除非家族中有多人罹病
林區症候群 (Lynch Syndrome)	篩檢需更頻繁 (每 1-2 年)	此類癌症進展極快
家族性腺瘤性息肉症 (FAP)	通常建議在青春期的就開始篩檢	需考慮預防性切除大腸

2.2.2 篩檢黃金標準：大腸鏡檢查 (Colonoscopy)

大腸鏡 (Colonoscopy) 是目前美國及全球醫界公認的大腸癌篩檢黃金標準。⁽¹⁾⁽⁵⁾



- **大腸鏡檢查程序：**這是一種內視鏡檢查。胃腸專科醫師將一根長約 160 公分、末端帶有高解析度攝影機與光源的軟管，由肛門緩慢推進，經直腸、乙狀結腸、降結腸、橫結腸、升結腸，最終到達盲腸 (有時進入迴腸末端)，以檢查整個大腸內壁。
- **獨特優勢：**唯一能同時完成「診斷」與「治療」的篩檢工具。若發現息肉，醫師可立即通過工作通道伸入器械進行**息肉切除術 (polypectomy)**，從而阻斷癌變過程。
- **鎮靜與麻醉：**檢查通常在鎮靜下進行以減緩不適。這範圍可從輕度鎮靜 (患者清醒但放鬆) 到深度鎮靜 (如使用 Propofol，患者進入睡眠狀態)。檢查時間約 30 至 60 分鐘。

篩檢結果與後續追蹤邏輯：

- 大腸鏡後的追蹤建議並非一成不變，而是依據「發現了什麼」進行精細的風險分層。

表 2.2.2：大腸鏡檢查後追蹤間隔建議表

大腸鏡發現	下次大腸鏡建議時間	臨床解讀與風險邏輯
正常 (No polyps)	10 年後	平均風險。大腸癌從正常黏膜發展需時極長，10 年是安全間隔。
小型增生性息肉 (<1cm)	10 年後	僅限於直腸或乙狀結腸。此類息肉癌變風險極低，視同正常。
1-2 個管狀腺瘤 (<1cm)	7 至 10 年後	低風險腺瘤。過去建議 5-10 年，現放寬至 7-10 年，因其進展緩慢。
1-2 個廣基鋸齒狀息肉 (<1cm)	5 至 10 年後	需確認病理報告無異生 (dysplasia)。此類病灶追蹤需較謹慎。
3-9 個腺瘤或鋸齒狀息肉	3 年後	息肉數量多代表腸道黏膜具備較高的致癌潛力 (Field Effect)。

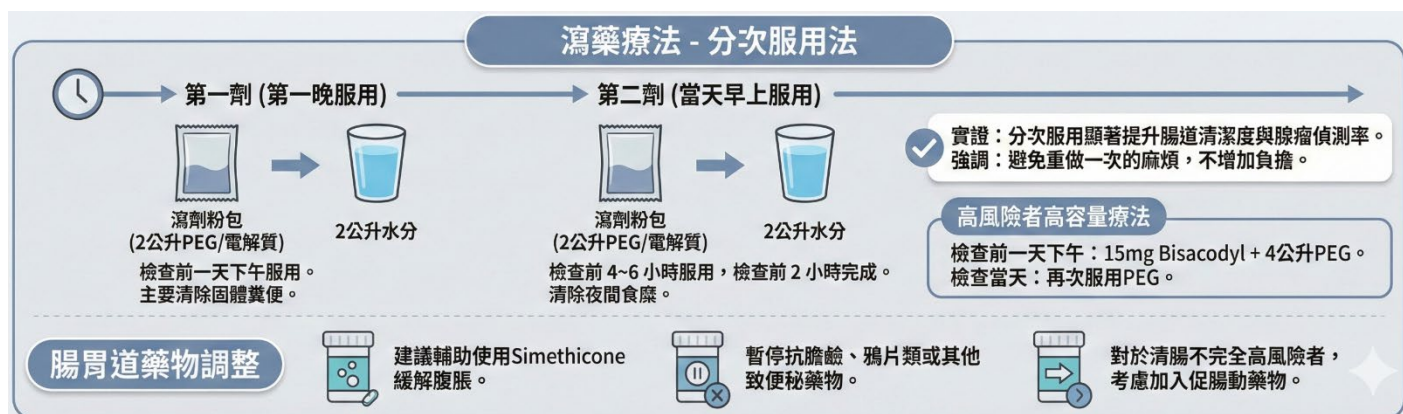
腺瘤 > 1 cm 或有絨毛狀特徵	3 年後	屬於進階腺瘤，惡性轉化風險較高。
廣基鋸齒狀息肉 > 1 cm 或有異生	3 年後	高風險鋸齒狀病變，需密切監測。
10 個以上腺瘤	1 年後	極高風險。需高度懷疑遺傳性息肉症候群，建議進行基因檢測。
廣基息肉分塊切除 (Piecemeal)	6 個月後	當息肉過大 (>2cm) 無法整塊切除時，殘留復發率高，需短期內確認切除邊緣。

2.2.3 軟式乙狀結腸鏡檢查 (Flexible Sigmoidoscopy)

- **技術與侷限**：僅檢查直腸與左側結腸 (乙狀結腸及部分降結腸)，約 60 公分長。
- **優點**：相較於全大腸鏡，其侵入性較低，通常不需要深度鎮靜，腸道準備也較簡單 (可能僅需灌腸)。
- **致命缺點**：無法檢測右側結腸 (近端結腸) 的病灶。約有 30-40% 的大腸癌或癌前病變位於右側結腸，這意味著單獨使用此檢查會漏掉相當比例的病灶。
- **篩檢策略**：如果檢查結果正常，建議每 5 至 10 年進行一次。若發現腺瘤，則必須追加進行全大腸鏡檢查以確認近端結腸狀況。
- **現狀**：在無痛大腸鏡普及的地區 (如台灣、美國)，已較少單獨作為篩檢工具。

2.2.4 鏡檢前腸道準備 (Bowel Preparation)⁽⁶⁾

根據美國胃腸病學協會 AGA 指引建議，檢查前之腸道準備是檢查成功與否的關鍵。**患者需在檢查前服用強效瀉藥並配合低渣或流質飲食**，以徹底排空腸道內的糞便。⁽⁴⁾



- **瀉藥療法/清腸劑 (laxatives)：**

- **給藥頻率**：建議分次服用法 (Split-dose regimen)，即檢查前一晚服用一半劑量，檢查當天早上服用另一半。學理上，**第一劑量**主要用於清除固體糞便，而**第二劑量**則用於清除在完成第一劑後，於夜間進入大腸的食糜 (Chyme)。
- **實證研究**：研究證實此法能顯著提升腸道清潔度，進而提高腺瘤偵測率。若腸道清除不佳，可能無法看清扁平病灶，導致追蹤間隔需要縮短或重新檢查。
- **給藥時間**：建議在檢查前一天下午服用第一劑；當天檢查前的 4~6 小時服用第二劑，並在檢查開始前至少 2 小時完成服用。
- **藥物與劑量**：每劑 2 公升含 PEG (polyethylene glycol) 瀉劑、或 2 公升高滲透壓電解質瀉劑 (electrolyte lavage solution)。
- **高風險者之高容量瀉藥療法**：檢查前一天下午服用 15 mg Bisacodyl 與 4 公升 PEG 電解質沖洗液，檢查當天在服用第二次 PEG 電解質沖洗液。
- **衛教建議**：須強調分次服用並不會增加負擔，反而能避免因為清不乾淨而需要「重做一次」的麻煩。
- **腸胃道藥物調整**：
 - **輔助藥物 Simethicone**：建議在清腸準備中輔助使用 Simethicone 以緩解腹脹。
 - **暫停抗膽鹼、鴉片類或其他致便秘藥物**。
 - 對於清腸不完全之高風險患者，考慮加入**促腸動藥物 (Promotility agents)**。
- **低渣飲食 (Low-Residue Foods) 與流質飲食**：⁽⁶⁾
 - **低渣飲食**：檢查前 2-3 天停止攝取蔬菜與豆類，只能吃低渣飲食。
 - **清流質飲食**：檢查前一天下午改為清流質飲食。(檢查前一天早午餐可低渣)



表 2.2.4：腸道準備前低渣飲食/清流質飲食建議食物

低渣飲食	清流質飲食
白米飯、白麵條、稀飯：須注意不能加地瓜	無渣飲料，如運動飲料
白吐司、白饅頭：不要選全麥、雜糧或有包餡的	清肉湯、清粥湯、清魚湯

蒸蛋、水煮蛋：好的蛋白質來源

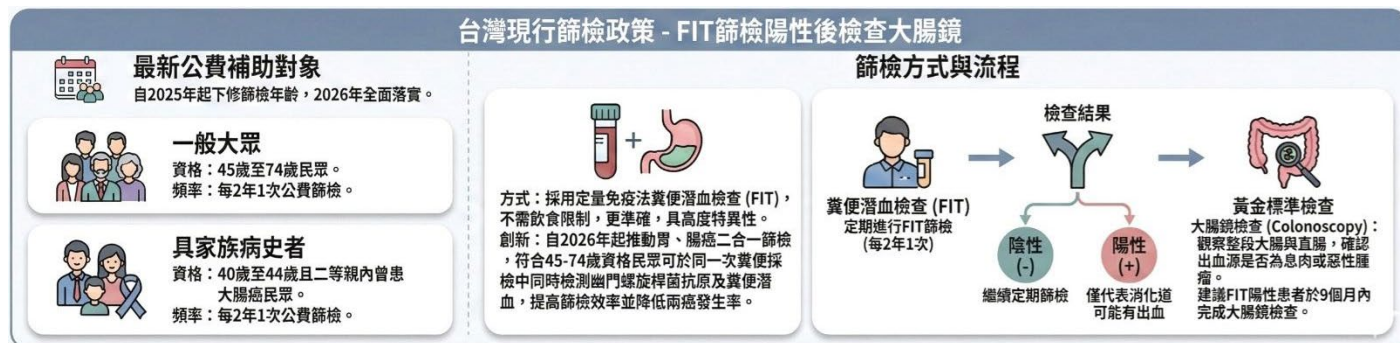
去皮去筋的肉類：如清蒸魚片、嫩煎里肌肉

2.2.5 糞便篩檢：非侵入性選擇 (Stool-Based Screening)



- **糞便潛血檢查 (Fecal Occult Blood Tests, FOBT)：**糞便潛血檢查旨在偵測糞便中肉眼不可見的「隱血」。目前主要分為兩大類技術：⁽⁵⁾
 - **化學法 (Guaiac FOBT, gFOBT)：**利用「愈創木脂」塗抹於採便卡，若檢體含血，接觸藥劑後會迅速變色。限制：受檢者須連續採集 3 次糞便樣本，且檢查前須嚴格遵守特殊飲食限制 (如避免紅肉、維生素 C 等)，以降低偽陽性率。
 - **免疫法 (Fecal Immunochemical Test, FIT)：**利用特異性抗體與血液中的血紅素結合來偵測。優勢：不需改變飲食，且僅需每年 (或每兩年) 採集 1 次樣本即可。
- **多標記糞便 DNA 檢測 (Multi-targeted stool DNA test)：**此技術同時偵測糞便中的血液反應及異常 DNA 標記，這些標記可能來自癌前息肉或大腸癌組織 (例如：Cologuard)。
- **篩檢結果陽性之處置：**建議於 9 個月內接受大腸鏡檢查；若為陰性，建議每 3 年重新檢測一次。
- **血液樣本篩檢：**FDA 已核准部分血液檢測用於大腸癌篩檢。目前僅建議用於一般風險族群，且因特定原因「無法或不願接受其他篩檢方式」者。

2.2.6 台灣現行篩檢政策-FIT 篩檢陽性後檢查大腸鏡：⁽⁵⁾



- **最新公費補助對象**：自 2025 年起下修篩檢年齡，並於 2026 年全面落實以下補助資格：
- **一般大眾**：45 歲至 74 歲民眾，每 2 年 1 次公費篩檢。具家族病史者：40 歲至 44 歲且其二等親內 (父母、兄弟姐妹、子女) 曾患有大腸癌之民眾，每 2 年 1 次公費篩檢。
- **篩檢方式**：採用**定量免疫法糞便潛血檢查 (Fecal Immunochemical Test, FIT)**，不需飲食限制。比舊式的潛血檢查更準確，具高度特異性。
- **胃、腸癌二合一篩檢**：自 2026 年起，胃癌正式納入全國第六項公費癌症篩檢，並推動與大腸癌同步篩檢之模式-二合一模式：符合 45-74 歲資格之民眾，可於同一次糞便採檢中，同時檢測「幽門螺旋桿菌抗原」以及「糞便潛血」。臨床效益：此舉旨在透過單一採檢管提高篩檢效率，同時降低胃癌與大腸癌之發生率。
- **糞便潛血檢查陽性後的檢查**：**大腸鏡檢查 (Colonoscopy)** 為 FIT 陽性後之檢查黃金標準。FIT 陽性僅代表消化道可能有出血，須透過大腸鏡觀察整段大腸與直腸，以確認出血源是否為息肉或惡性腫瘤。建議 FIT 陽性患者於 9 個月內完成大腸鏡檢查。

2.3 其他預防措施：生活方式調整

除了醫療篩檢，生活方式的調整構成了預防策略的另一支柱。雖然篩檢是目前最有效的預防手段，但以下行為改變可輔助降低風險：

- **飲食調整**：增加植物性食物攝取，**嚴格限制紅肉 (豬、牛、羊) 及加工肉品 (如香腸、培根、火腿)**。紅肉中的血紅素鐵及加工肉品中的亞硝酸鹽被認為具致癌性。
- **體重管理**：肥胖與大腸癌風險呈正相關，特別是腹部肥胖。
- **體能活動**：規律運動可促進腸道蠕動，減少致癌物與腸壁接觸的時間。
- **菸酒控制**：長期吸菸與過量飲酒皆是確立的風險因子。

2.3.1 補充維生素 D 之爭議

- **維生素 D 缺乏之相關性**。雖然前瞻性研究數據顯示維生素 D 缺乏與 CRC 發生率及死亡

率增加有關，但介入性研究的結果仍具爭議。目前指引不推薦常規篩檢或過度補充。

- **觀察性數據**：一項包含 2330 名 CRC 患者的統合分析顯示，維生素 D 濃度較高者其 OS 顯著較佳 (HR: 0.71; 95%CI: 0.55–0.91)。(7)
- **介入性試驗 (SUNSHINE Trial)**：這項第 II 期試驗納入 139 名 mCRC 患者，並比較標準治療加上高劑量維生素 D3 (>2000 IU/d x 一年) 與標準劑量維生素 D3 之效果。(8)
 - **結果**：高劑量組的 PFS 在數值上較長 (13.0 個月 vs 11.0 個月)，但在主要終點分析中差異未達顯著 (HR: 0.64; p=0.02，需考慮多重檢定校正)。
 - **結論**：目前尚無決定性證據支持維生素 D 補充能改善 CRC 患者生存。NCCN 指引不建議常規篩檢維生素 D 缺乏或進行補充。

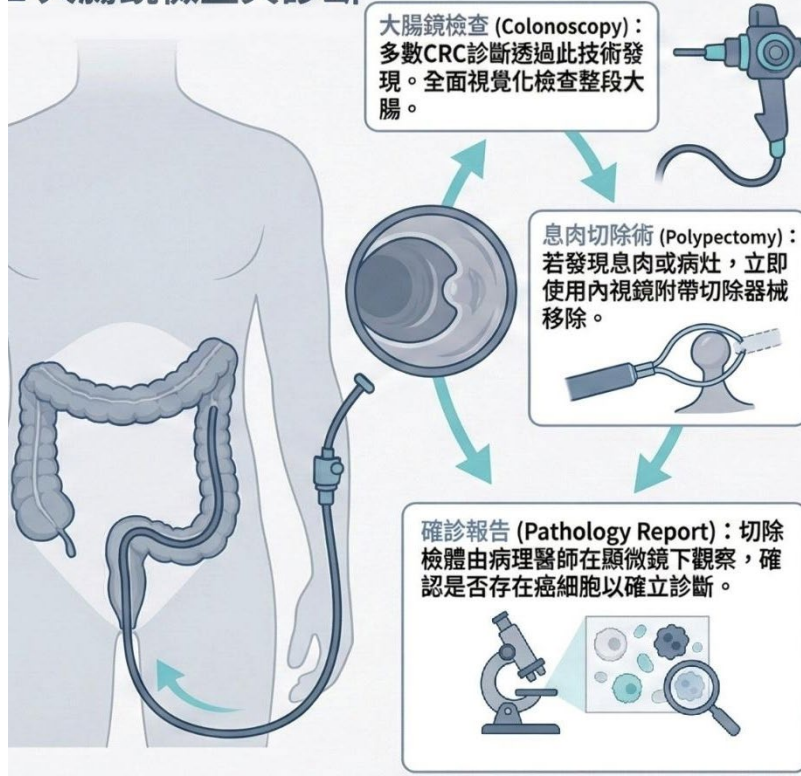
第三章、大腸直腸癌的診斷

分期與檢查

3.1 大腸鏡檢查與診斷

- **大腸鏡檢查 (Colonoscopy)**：多數大腸癌診斷是透過大腸鏡檢查發現的。此項技術能讓醫療人員對整段大腸進行全面的視覺化檢查。(1)(2)
- **息肉切除術 (Polypectomy)**：在檢查過程中，若醫師觀察到任何息肉或病灶，會立即使用內視鏡附帶的切除器械將其移除。這項處置程序稱為息肉切除術 (Polypectomy)。
- **確診報告**：病理診斷與報告切除後的息肉檢體將由專門的病理科醫師，在顯微鏡下觀察是否存在癌細胞，以確立大腸直腸癌的診斷。

1 大腸鏡檢查與診斷



3.2 AJCC-TNM 分期

準確的分期是制定治療計畫的基石。目前 CRC 分期採用 AJCC 第 8 版 TNM 分期系統。

- 美國癌症聯合委員會 (AJCC) TNM 分期系統對大腸癌的分類，包括 T (原發腫瘤)、N (區域淋巴結) 和 M (遠端轉移) 的定義，以及各期別的預後分組。

表 3-1：AJCC 第八版 T、N、M 定義

T 原發腫瘤	N 區域淋巴結	M 遠端轉移
TX 原發腫瘤無法評估	NX 區域淋巴結無法評估	M0 影像學等無遠端轉移 遠端部位或器官無腫瘤證據
T0 無原發腫瘤證據	N0 無區域淋巴結轉移	M1 存在 1 個或多個遠端部位或器官轉移，或腹膜轉移
Tis 原位癌，黏膜內癌 (侵犯黏膜固有層，但未穿過黏膜)	N1 1 至 3 個區域淋巴結陽性 (淋巴結內腫瘤 ≥ 0.2 mm)，	

肌層) T1 腫瘤侵犯黏膜下層 (穿過黏膜肌層，未進入肌層本體) T2 腫瘤侵犯肌層本體 T3 腫瘤穿過肌層本體，侵犯至腸周圍組織 T4 腫瘤侵犯內臟腹膜，或侵犯或黏附至鄰近器官或結構 T4a 腫瘤侵犯內臟腹膜 (包括腫瘤引起腸道粗大穿孔，以及腫瘤通過炎症區域持續侵犯至內臟腹膜表面) T4b 腫瘤直接侵犯或黏附至鄰近器官或結構	或存在任意數量的腫瘤沉積且所有可辨識淋巴結均陰性 N1a 1 個區域淋巴結陽性 N1b 2 或 3 個區域淋巴結陽性 N1c 無區域淋巴結陽性，但存在腫瘤沉積於漿膜下、腸系膜或非腹膜化的腸周圍或直腸/直腸系膜組織 N2 4 個或更多區域淋巴結陽性 N2a 4 至 6 個區域淋巴結陽性 N2b 7 個或更多區域淋巴結陽性	M1a 轉移至 1 個部位或器官，無腹膜轉移 M1b 轉移至 2 個或更多部位或器官，無腹膜轉移 M1c 僅腹膜表面轉移，或伴隨其他部位或器官轉移
---	---	---

*註：T4 中侵犯指腫瘤的持續生長，而非僅黏附。註：T4 中黏附指腫瘤附著於其他組織。

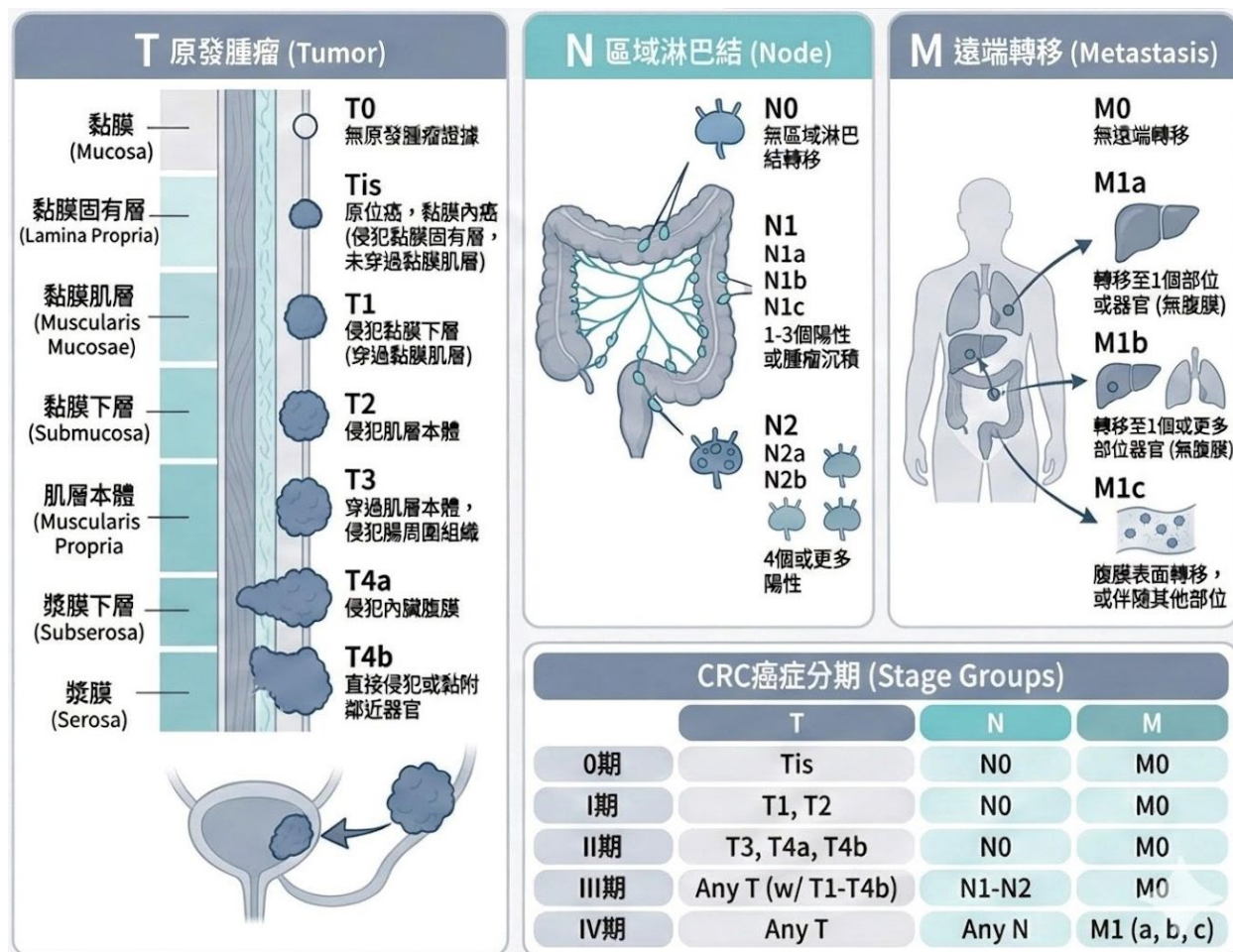


表 3-2：CRC 的癌症分期與五年存活率⁽³⁾

T	N	M	分期	5 年存活率 (大腸癌)	5 年存活率 (直腸癌)
Tis	N0	M0	0 期	~100%	~100%
T1, T2	N0	M0	I 期	92%	88%
T3	N0	M0	IIA 期	87-91%	81%
T4a	N0	M0	IIB 期	63-65%	50%
T4b	N0	M0	IIC 期	60-63%	~50%
T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0	IIIA 期	83-91%	83%
T3-T4a T2-T3	N1/N1c N2a	M0 M0	IIIB 期	70-73%	72%

T1-T2	N2b	M0			
T4a	N2a	M0	IIIC 期	50-53%	58%
T3-T4a	N2b	M0			
T4b	N1-N2	M0			
Any T	Any N	M1a	IVA 期	15-25%	15-25%
Any T	Any N	M1b	IVB 期	5-10%	5-10%
Any T	Any N	M1c	IVC 期	3-5%	3-5%

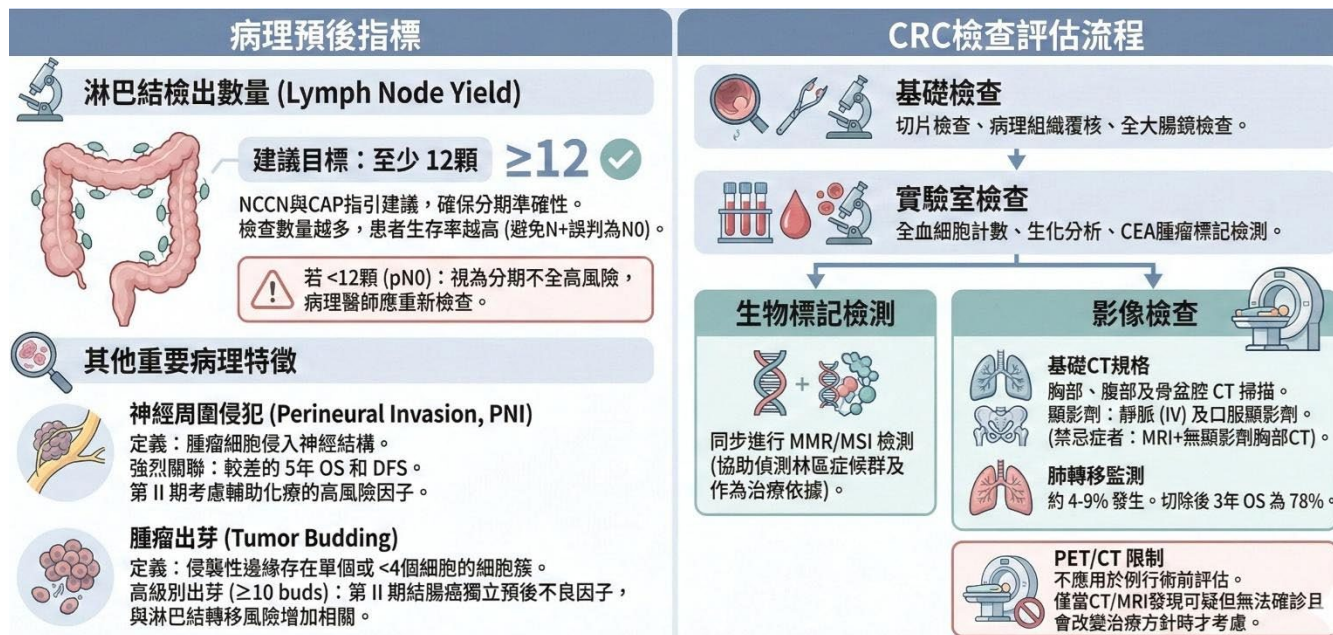
3.3 淋巴結檢出數量 (Lymph Node Yield)

NCCN 與 CAP 指引一致建議，手術檢體中應至少檢查 **12 顆淋巴結**以確保分期準確性。

- **淋巴結檢查數目**：INT-0089 試驗的次級分析顯示，檢查的淋巴結數量越多，患者的生存率越高 ($p=0.0001$)。這指出準確分期 (避免將 N+ 誤判為 N0) 之重要性。⁽⁹⁾
- **建議**：對於病理報告顯示淋巴結陰性 (pN0) 但檢出數小於 12 顆的患者，應視為分期不全的高風險族群，病理醫師應重新檢查檢體以尋找更多淋巴結。

3.4 其他重要病理特徵

- **神經周圍侵犯 (Perineural Invasion, PNI)**：PNI 被定義為腫瘤細胞侵入神經結構。一項包含 58 項研究、共 22900 名患者的統合分析顯示，PNI 與較差的 5 年 OS (RR: 2.09) 及 DFS (RR: 2.35) 強烈相關，是第 II 期疾病考慮輔助化療的**高風險因子**。⁽¹⁰⁾
- **腫瘤出芽 (Tumor Budding)**：定義為在侵襲性邊緣存在單個癌細胞或少於 4 個細胞的細胞簇。依據國際腫瘤出芽共識會議 (ITBCC) 標準，高級別腫瘤出芽 (High-grade budding, ≥ 10 buds) 是第 II 期 CRC 的預後不良因子，與淋巴結轉移風險增加相關。



3.5 檢查評估流程 (Workup)

針對適合接受切除手術的侵襲性大腸癌患者，需進行完整的臨床分期評估：

- **基礎檢查**：切片檢查、病理組織覆核、全大腸鏡檢查。
- **實驗室檢查**：全血細胞計數、生化分析、CEA 腫瘤標記檢測。
- **影像檢查**：胸部、腹部及骨盆腔的基礎 CT 掃描。
- **生物標記檢測**：診斷時應同步進行 MMR/MSI 檢測，以協助偵測林區症候群 (Lynch syndrome) 並作為治療決策的依據。

影像檢查細節 CT 規格：

- **顯影劑**：應採用靜脈注射及口服顯影劑。若病患對顯影劑有禁忌症，可考慮進行「顯影劑腹部/骨盆腔 MRI」加上「無顯影劑胸部 CT」。
- **肺轉移監測**：約 4%至 9%的大腸直腸癌患者會發生肺轉移。研究顯示，切除肺部轉移病灶後，患者的 3 年無復發存活率 (RFS) 為 28%，3 年 OS 為 78%。
- **PET/CT 之限制**：專家共識認為 PET/CT 不應用於例行術前評估。PET/CT 通常無法取代具顯影劑的高解析度診斷級 CT。僅當 CT 或 MRI 發現可疑但無法確診的病灶，且該資訊會改變後續治療方針時，才考慮使用 PET/CT。

第四章、早期 CRC 的臨床處置總覽

4.1 惡性息肉的處置 (Management of the Malignant Polyp)

惡性息肉定義為癌細胞穿透黏膜肌層侵入黏膜下層 (pT1)。(1)

- **內視鏡切除後觀察**：若息肉已透過內視鏡完全切除，且具備良好組織學特徵 (分化良好 Grade 1/2、無血管淋巴侵犯、切緣陰性)，則無需額外手術。
- **手術切除**：若為**無蒂息肉** (sessile，即息肉基部寬廣，直接長在腸道黏膜上)、**切緣陽性**或**無法評估**、**組織學分化差** (Grade 3/4)、**有血管淋巴侵犯**或**高度腫瘤出芽**，則建議進行正式的**結腸切除術 (colectomy)** 並**清掃淋巴結**，因其**淋巴結轉移風險較高**。



4.2 早期 CRC 的手術建議：

4.2.1 結腸切除術 (colectomy)-手術原則

- 對於可切除的非轉移性結腸癌，**首選的手術程序是結腸切除術 (colectomy)**，並**整塊切除區域淋巴結**。切除範圍根據腫瘤位置決定，包含區域淋巴結的腸段及其動脈弓。
- **淋巴結處置**：盡可能切除對供應腫瘤的血管起始處 (如頂端淋巴結，apical lymph node) 以及切除範圍外的可疑淋巴結進行切片。
- **治癒性標準**：手術必須完全切除才視為具備治癒性；若遺留陽性淋巴結，則被歸類為不完全 (R2) 切除。

4.2.2 完整結腸繫膜切除術 (CME)

- **完整結腸繫膜切除術 (complete mesocolic excision, CME)**。ESCME 前瞻性非隨機分派試驗納入了 390 位早期可切除之 CRC 患者。比較了 CME 與非 CME 的結果，發現兩組的 5 年局部 RFS 相似。但在 5 年累積死亡和疾病進展的絕對風險上，**CME 對於 UICC 第 I-III 期患者降低了 9.1%，而第 III 期患者則顯著降低了 16.1%。**(11)

- **全身性回顧：**在九項前瞻性研究中，有四項報告 CME 改善了淋巴結獲取量與生存率，其他研究則報告改善了標本品質。⁽¹⁾

4.2.3 腹腔鏡手術 vs. 傳統開腹手術

相較於傳統開腹手術，腹腔鏡結腸切除術也是治療 CRC 的一種選擇。早期試驗 (Barcelona trial) 顯示腹腔鏡手術有些微的生存優勢、並有顯著較快的康復速度及較短的住院時間。



- 大型臨床試驗均顯示兩種開刀手法的預後類似⁽¹⁾
 - COLOR 試驗：隨訪 3 年及 10 年的結果均顯示，腹腔鏡與傳統開腹手術在 DFS、OS 及復發率方面均相似。
 - CLASICC 研究：隨訪 3 年及中位數 62.9 個月的結果顯示，兩者在 OS、DFS 和局部復發率上無統計學顯著差異。
 - COST 試驗與澳紐試驗：中位隨訪 7 年的結果顯示，5 年復發率與 OS 相似。
- **併發症：**多項統合分析指出，兩種術式在局部復發和長期生存預後上相似。統合分析發現，腹腔鏡結腸切除術的心臟併發症發生率較低。
- **影響因素：**研究指出，在病例量大的醫院進行腹腔鏡手術，其術後併發症、淋巴結獲取數量及中轉開腹率等短期預後較佳。
- **不建議常規使用腹腔鏡的情形：**
 - 急性腸阻塞腫瘤。
 - 穿孔性腫瘤。
 - 明顯侵犯周圍結構的腫瘤 (即 T4 期)。
 - **沾黏限制：**具有嚴重腹腔沾黏高風險的患者不應進行微創手術；若在探查過程中發現嚴重沾黏，應轉為開腹手術，

4.2.4 機器人輔助結腸切除術

- **優勢：**失血量較少、腸道功能恢復較快、住院時間較短，以及較低的併發症與感染率。
- **缺點：**機器人手術通常與腹腔鏡進行比較，其手術時間較長且成本較高。

4.3 CRC 全身性療法的歷史進展

- CRC 的全身性治療始於 1957 年開發的 5-FU，及 1980 年代 Leucovorin 對於 5-FU 的加成性療效，至今仍是 CRC 個階段全身性治療的基石。2000 年代初期，Oxaliplatin 與 Irinotecan 的加入催生了兩種輸注型 FOLFOX 與 FOLFIRI 療程，MOSAIC 試驗更確立了 FOLFOX 作為第三期輔助治療之標準。(12)
- 2004 年起，標靶藥物 Bevacizumab 與 Cetuximab 加入 mCRC 患者一線治療顯著延長生存期，並確立了 KRAS 基因作為用藥的篩選指標。2013 年後免疫療法的加入徹底改變 dMMR/MSI-H 患者的預後；隨後針對 BRAF、HER2 及 KRAS G12C 等特定突變的標靶療法陸續證實其療效。臨床決策已演變為分子分型與腫瘤部位的個人化策略。(13)

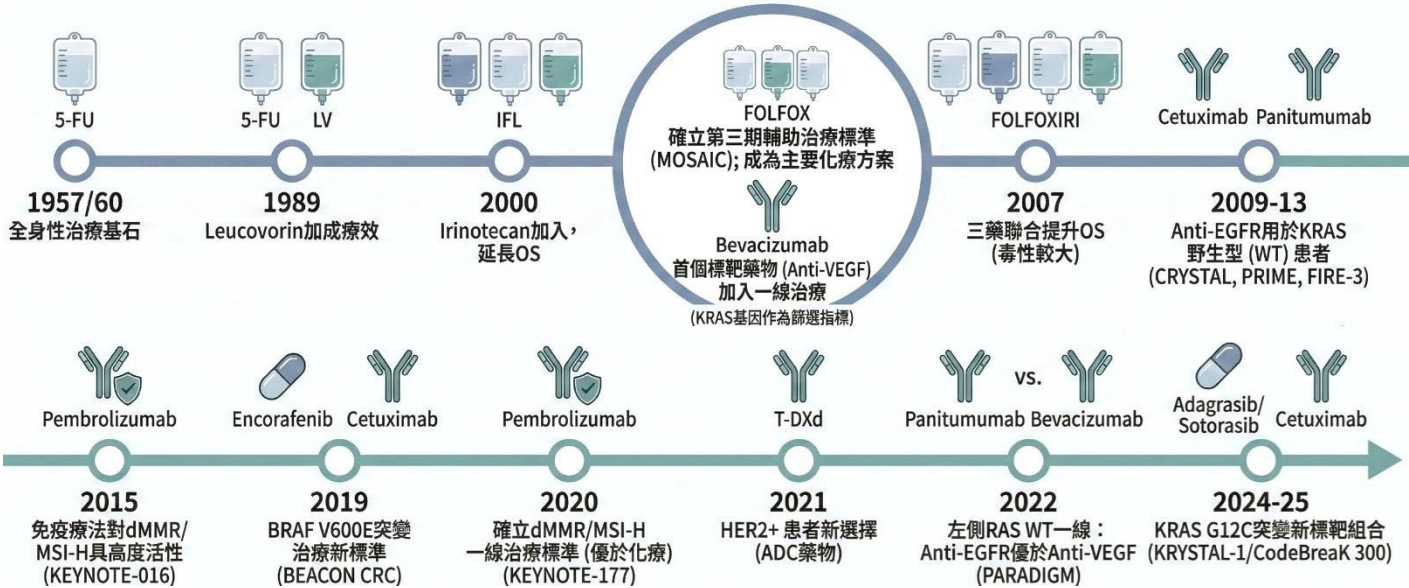


表 4.3 CRC 全身性療法的歷史進展 (12)(13)

年份	療法藥物	關鍵試驗	適用族群	關鍵結果摘要
1960	5-FU	Heidelberger 等人開發出 5-FU 後續發現其抗 CRC 效果		
1989	5-FU/LV vs. 5-FU	Poon et al.	mCRC	加入還原性葉酸的 ORR (26-37%) 顯著優於單用 5-FU (10%)
2000	IFL vs. 5-FU/LV	Saltz et al.	mCRC	Irinotecan 的加入使 OS 顯著延長 (14.8 vs 12.6 個月)

2004	FOLFOX vs. IFL	Intergroup N9741	mCRC	FOLFOX 的 mOS 顯著優於 IFL 且副作用較低 並影響 IFL 改良為輸注型 FOLFIRI
2004	IFL + Bevacizumab	AVF 2107	mCRC	Bevacizumab 的加入使 OS 從 15.6 提升至 20.3 個月
2004/09	FOLFOX vs. 5-FU/LV	MOSAIC	輔助治療	顯著提升 5 年 DFS 與 OS 確立 FOLFOX 為 stage III 輔助治療標準
2007	FOLFOXIRI vs. FOLFIRI	Falcone et al.	mCRC	三藥聯合顯著提升 OS (22.6 vs 16.7m) 但毒性較大
2009/11	FOLFIRI + Cetuximab	CRYSTAL	mCRC, KRAS WT	OS 顯著改善 (23.5 vs 20.0 個月) KRAS 突變型則無效
2010	FOLFOX + Panitumumab	PRIME	後線 mCRC KRAS WT	加入 Panitumumab 顯著改善 PFS (9.6 vs 8.0 個月)
2013	FOLFIRI + Cetuximab vs Bevacizumab	FIRE-3	mCRC, KRAS WT	Cetuximab 組的 OS (28.7 個月) 優於 Bevacizumab 組 (25.0 個月)
2015	Pembrolizumab	KEYNOTE-016	dMMR/MSI-H mCRC	免疫療法對 dMMR/MSI-H 亞型之高度活性被證實
2019	Encorafenib + Cetuximab	BEACON CRC	BRAF V600E mCRC	雙標靶方案確立 BRAF 突變的治療標準
2020	Pembrolizumab vs chemotherapy ± bevacizumab or cetuximab	KEYNOTE-177	一線 dMMR/MSI-H mCRC	一線免疫單藥效果優於標準化療 (PFS: 16.5 vs 8.2m) 改變一線治療

2021	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	DESTINY-CRC01	HER2+ mCRC	新型 ADC 藥物對 HER2 高表達患者展現強大反應 (RR: 45.3%)
2022	Panitumumab vs. Bevacizumab	PARADIGM	一線左側 RAS WT mCRC	左側大腸癌 一線使用 Anti-EGFR 的 OS 優於 Anti-VEGF
2024-25	Adagrasib/ Sotorasib + Cetuximab	KRYSTAL-1/CodeBreak300	KRAS G12C mCRC	以往不可成藥的 KRAS G12C 突變提供新的標靶組合方案

第五章、可切除之早期 CRC 的輔助治療

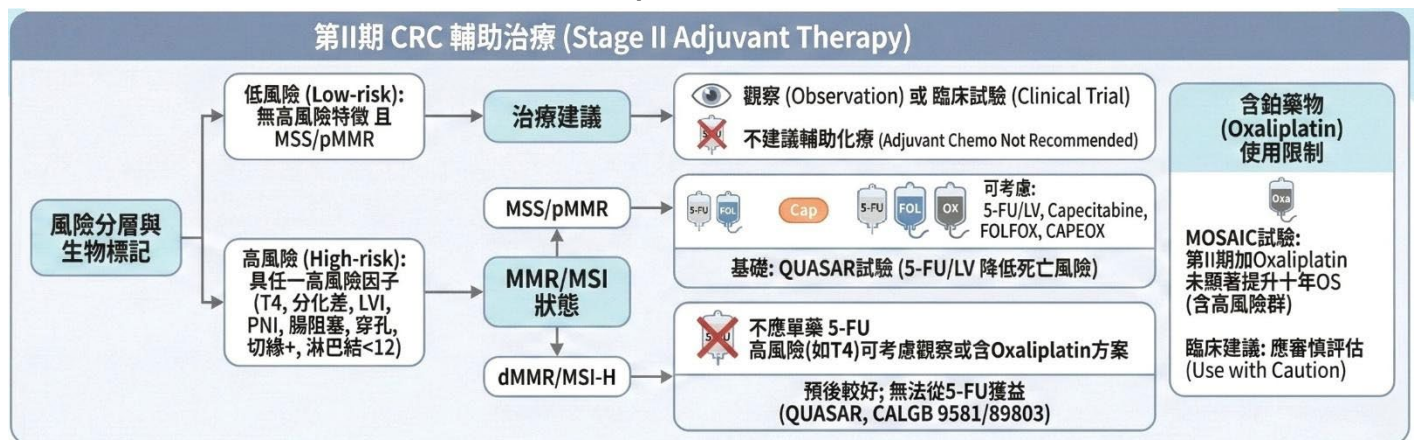
第 II 期與第 III 期患者是否須接受輔助治療，需看期別以及癌症風險高低。

5.1 第 II 期 CRC 之輔助治療

- 第 II 期 5-FU/LV 輔助化療基礎：QUASAR 試驗證實，第 II 期 CRC 患者術後接受 5-FU/LV 輔助化療，可較單純觀察組顯著降低死亡風險。(14) (數據詳見表 5)
- 第 II 期 Oxaliplatin 使用限制：MOSAIC 試驗顯示，於第 II 期患者中，在 5-FU/LV 基礎上加 Oxaliplatin 並未顯著提升十年 OS。高風險族群中亦未看到顯著優勢。(15)
- 臨床建議：第 II 期患者使用含鉑藥物方案應審慎評估。

第 II 期患者的治療決策需基於風險分層：

- 低風險第 II 期 (Low-risk)：無高風險特徵且為 MSS/pMMR。建議觀察或參加臨床試驗。不建議使用輔助化療。
- 高風險第 II 期 (High-risk)：具備任一高風險因子：T4 腫瘤、組織分化差、血管淋巴侵犯 (LVI)、神經周圍侵犯 (PNI)、腸阻塞、穿孔、切緣陽性或淋巴結檢出數 <12 顆。
治療建議：可考慮使用 5-FU/LV、Capecitabine 或 FOLFOX/CAPEOX。



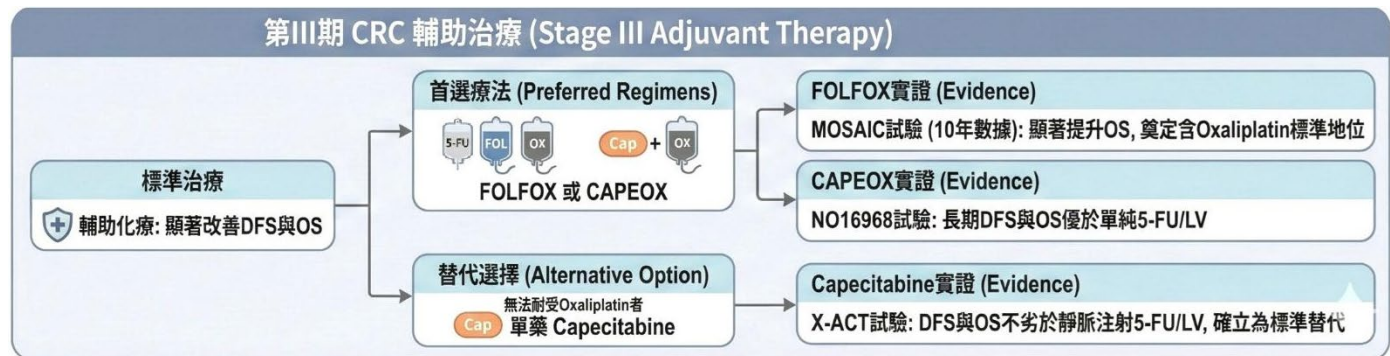
5.1.1 微衛星不穩定性 (MSI) 的預測價值

- 基本定義與盛行率分類：依據微衛星不穩定程度分為 MSI-H (高)、MSI-L (低) 或 MSS (穩定)。在生物學上，dMMR 與 MSI-H 是相同的族群。源自種系突變 (Germline)，與林區症候群相關，占大腸癌 2~4%。體細胞缺陷 (Somatic)：約 19% 的腫瘤具有體細胞 MMR 缺陷；高達 52% 的結腸腫瘤存在 MLH1 基因啟動子的過度甲基化。

- 預後：dMMR/MSI-H 的第 II 期患者通常預後較好，且 QUASAR、CALGB 9581 與 CALGB 89803 試驗數據顯示，此類患者無法從 5-FU 輔助化療中獲益。⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾
- NCCN 指引建議：對於 dMMR/MSI-H 的第 II 期患者，不應給予單藥 5-FU 輔助治療。若是高風險 (如 T4)，可考慮觀察或使用含 Oxaliplatin 的方案。

5.2 第 III 期 CRC 之輔助治療

對於第 III 期 CRC 患者，輔助化療是標準治療，能顯著改善 DFS 與 OS。



5.2.1 第 III 期首選輔助療法與實證

輔助化療首選：**FOLFOX** (LV/5-FU + OXaliplatin)、**CAPEOX or XELOX** (CAPEcitabine + Oxaliplatin)。

- 第 III 期輔助治療-FOLFOX 之標準地位：MOSAIC 試驗 10 年追蹤數據顯示，FOLFOX4 顯著提升第 III 期患者之總生存率，奠定了含 Oxaliplatin 療法的標準治療地位。⁽¹⁵⁾
- CAPEOX 口服輔助療法：NO16968 試驗進一步證實 CAPEOX (XELOX)在長期 DFS 與 OS 上均優於單純 5-FU/LV，強化了合併方案於第 III 期輔助治療的臨床獲益。⁽¹⁸⁾
- 單藥治療替代選擇：X-ACT 試驗證實口服 Capecitabine 之 DFS 與 OS 不劣於靜脈注射 5-FU/LV，確立其作為無法耐受 Oxaliplatin 患者的標準替代方案。⁽¹⁹⁾

5.2.2 術後輔助治療時長：化療 3 個月 vs. 6 個月

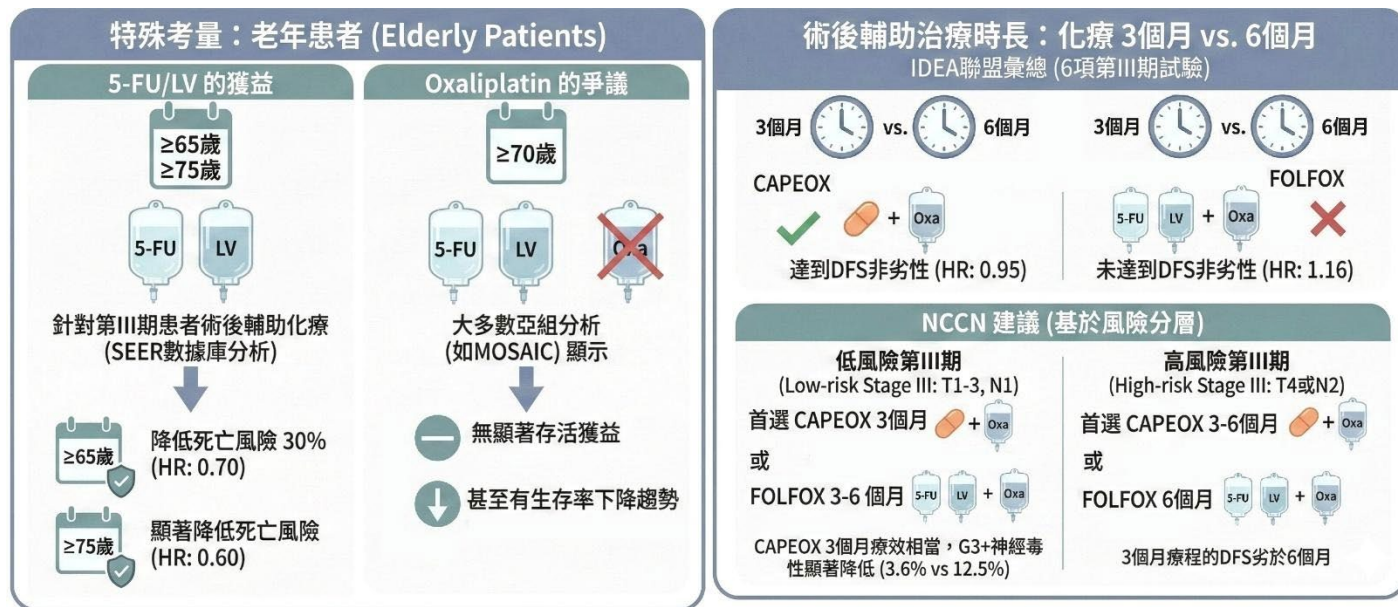
為了減少 Oxaliplatin 神經毒性累積，IDEA 聯盟彙總了 6 項第 III 期試驗 (SCOT, TOSCA, IDEA France, ALLIANCE, ACHIEVE, HORG) 數據，探討 3 個月是否不劣於標準 6 個月療程。⁽²⁰⁾

- 總體結果：在第 III 期人群中，3 個月方案未能完全證實「非劣性」(Non-inferiority) (DFS HR: 1.07; 95%CI, 1.00-1.15)；其中 CAPEOX 有達到 DFS 非劣性 (HR: 0.95;

95%CI, 0.85-1.06) · 但 FOLFOX 沒有 (HR: 1.16; 95%CI, 1.06-1.26)。(20)

而風險分層分析建議：

- 低風險第 III 期 (T1-3, N1)：CAPEOX3 個月的療效與 6 個月相當，且 Grade 3+ 神經毒性顯著降低 (3.6% vs 12.5% FOLFOX)。
 - NCCN 建議：首選 CAPEOX 3 個月或 FOLFOX3-6 個月。
- 高風險第 III 期 (T4 或 N2)：3 個月療程的 DFS 劣於 6 個月。
 - NCCN 建議：首選 CAPEOX 3-6 個月或 FOLFOX 6 個月。



5.3 特殊考量：老年患者 (Elderly Patients)

5.3.1 5-FU/LV 的獲益：

- 針對 ≥ 65 歲的第 III 期患者：SEER 數據庫回溯性分析顯示，給予第 III 期 65 歲以上患者術後輔助性化療，相較於觀察不治療，能降低死亡風險 30% (HR: 0.70; $p < 0.001$)。(21)
- 針對 ≥ 75 歲的第 III 期患者：SEER 存活的回溯性分析顯示，給予第 III 期 75 歲以上患者術後輔助性化療，相較於僅觀察不治療，亦能顯著降低死亡風險 (HR: 0.60)。(22)

5.3.2 Oxaliplatin 的爭議：

- 大多數亞組分析 (如：NSABP C-07, MOSAIC, ACCENT 數據庫) 顯示，在 ≥ 70 歲的患者中，額外添加 Oxaliplatin 並未帶來顯著的存活獲益，甚至有生存率下降的趨勢。(23)

表 5.3.1 第 II-III 期 CRC 輔助性治療相關試驗

療法	試驗設計	納入族群	關鍵結果	解讀
5-FU/LV	QUASAR phase III RCT (14)	3239 位治癒 性手術後 CRC 患者	全因死亡風險 RR: 0.82 (p=0.008)。	術後輔助 5-FU/LV 對於 CRC 能顯著 降低死亡風險
FOLFOX4 vs. 5- FU/LV	MOSAIC Trial phase III RCT (15)	2246 位第 II-III 期已手 術切除患者	10 年 OS: 79.5% vs 78.4%(p=0.98) 高風險組 HR: 0.72 (未顯著) (II 期)	第 II 期患者使用 Oxaliplatin 應持 保留態度
			10 年 OS: 67.1% vs. 59.0% (HR: 0.80; p=0.016) (III 期)	FOLFOX4 確立為 第 III 期患者標準 輔助治療
5-FU 輔助 化療	MSI-H 相關 分析 (QUASAR, CALGB 9581/ 89803) ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾	第 II 期 dMMR/MSI -H 患者	此類患者無法從 5-FU 輔助化療中 獲得顯著獲益	dMMR/MSI-H 為 良好預後指標；低 風險第 II 期不應給 予單藥 5-FU 化 療。
Capecitabi ne	X-ACT, phase III RCT ⁽¹⁸⁾	1987 位第 III 期手術切 除後患者	DFS 與 OS 達非劣 性 (HR: 0.84, p=0.07)	口服藥物為無法耐 受 Oxaliplatin 或 IV 藥物的替代方案
CAPEOX (XELOX) vs. 5-	NO16968, phase III RCT ⁽¹⁹⁾	1886 位第 II-III 期手術 切除後患者	7 年 DFS: 63% vs 56% (p=0.004) 7 年 OS: 73% vs	證實 CAPEOX 為 第 III 期有效的標 準療法之一

FU/LV			67% (p=0.04)	
3 個月 vs. 6 個月化療	IDEA 聯盟 (彙總 6 項試驗之非劣性分析) ⁽²⁰⁾	12834 位第 III 期結腸癌患者	DFS 未達非劣性; 低風險 (T1-3, N1) 3 個月 CAPEOX 療效相當且神經毒性大幅降低	低風險第 III 期首選 3 個月 CAPEOX 以減少毒性; 高風險者仍建議足 6 個月
5-FU/LV (老年)	SEER 數據庫分析 (回溯性存活分析) ⁽²¹⁾	≥ 65 歲之第 III 期患者	≥65 歲死亡風險降低 30% (HR: 0.70) ≥75 歲亦有顯著存活獲益 (HR: 0.60)	高齡患者依然能從基礎輔助化療中獲益 不應僅因年齡排除治療
FOLFOX4 vs 5-FU/LV (老年)	NSABP C-07, MOSAIC, ACCENT (高齡次群體分析) ⁽²²⁾	≥ 75 歲之第 III 期患者	OS 未有顯著獲益 甚至有下降趨勢	對 ≥70 歲患者應謹慎加用 Oxaliplatin 因目前證據未證實其能帶來額外獲益

DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; OS: Overall survival; RCT: randomized-controlled trial; RR: risk reduction.

表 5.3.2 CRC 輔助性治療常見療程與劑量

輔助性療法	藥物	劑量
sLV5FU2	Leucovorin 5-FU 5-FU	400 mg/m ² IV over 2 hours on D1 (Q2W) 400 mg/m ² Bolus, followed by 1200 mg/m ² /day x 2 days CIF over 46–48 hrs
Capecitabine	Capecitabine	1000–1250 mg/m ² PO BID*14 days (Q3W)

mFOLFOX6	Oxaliplatin Leucovorin 5-FU 5-FU	85 mg/m ² IV D1 (Q2W) 400 mg/m ² IV D1 400 mg/m ² IV bolus on D1, followed by 1200 mg/m ² /day x 2 days CIF over 46–48 hrs
mFOLFOX7	Oxaliplatin Leucovorin 5-FU	85 mg/m ² IV D1 (Q2W) 400 mg/m ² IV D1 1200 mg/m ² /day x 2 days CIF over 46–48 hrs
CAPEOX (XELOX)	Oxaliplatin Capecitabine	130 mg/m ² IV D1 (Q3W) 1000 mg/m ² PO BID for 14 days

sLV5FU2: Simplified biweekly infusional 5-FU/leucovorin; mFOLFOX: modified FOLinic acid, 5-FU, and OXaliplatin.

5.4 精準預後工具：多基因檢測、免疫評分與 ctDNA

多基因檢測 (Multigene Assays)



- 檢測方式：評估復發風險，例如 Oncotype DX, ColoPrint, ColDx 等工具。
- 臨床應用
 - 具有預後價值（區分高低風險）。
 - 目前無證據顯示能預測化療的獲益。
 - NCCN 指引不常規推薦用於決定輔助化療。

免疫評分 (Immunoscore)



- 檢測方式：專用軟體定量腫瘤中心及侵入邊緣的 CD3+ 與 CD8+ 免疫細胞密度。
- 預後數據 高級評靜定分優絕護蓋
 - 高分者（免疫浸潤強）復發風險最低。
 - 3年RFS：低評分組 56.9%，中評分組 65.9%，高分組 76.4%。
- 預測價值：高免疫評分者均能從輔助化療中獲益；低評分者未見顯著獲益。

循環腫瘤DNA (ctDNA)



- 檢測方式：液態切片，術後監測評估微量殘留病灶 (MRD) 與復發風險。
- 風險關聯 覆義試聯 術後風險
 - 術後30天陽性：復發風險高 7 倍。
 - 輔助化療後陽性：復發風險高 17.5 倍。
- 關鍵試驗：DYNAMIC 研究證實 ctDNA 引導可減少第 II 期化療比例 (28%降至15%)，但不影響 5 年 RFS。

專家共識：儘管提供數據，NCCN指引對這些工具預測化療效益仍持保留態度。

5.4.1 多基因檢測 (Multigene Assays)

包括 Oncotype DX, ColoPrint, ColDx 等工具可用於評估復發風險。⁽¹⁾

- 臨床應用：雖然這些檢測具有預後價值（區分高低風險），但目前沒有證據顯示它們能預測化療的獲益。NCCN 指引不常規推薦使用多基因檢測來決定輔助化療。

5.4.2 免疫評分 (Immunoscore)

- 一種藉由專用軟體定量腫瘤區域內 CD3+ 與 CD8+ 免疫細胞密度的評分系統。需要計算腫瘤中心以及腫瘤侵入邊緣兩處的免疫細胞密度，匯入軟體並得出評分結果。(24)
- 預後數據：高分者 (免疫浸潤強) 復發風險最低；3 年 RFS 在低、中、高評分組分別為 56.9%、65.9% 與 76.4%。
- 預測價值：研究顯示，高免疫評分者無論腫瘤本身風險高低，均能從輔助化療中獲益；反之，低評分者則未見顯著獲益。

5.4.3 循環腫瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA)

- 液態切片與術後復發風險之關聯。術後監測 ctDNA 已成為評估 MRD 與復發風險的強力工具。術後 30 天 ctDNA 陽性者，復發風險高出 7 倍。輔助化療後 ctDNA 仍為陽性者，復發風險高出 17.5 倍。而 CIRCULATE-Japan 研究指出，術後 4 週 ctDNA 陽性與高復發風險相關 (HR: 10)，並能識別出能從化療獲益的二/三期患者。(1)
- 關鍵試驗-DYNAMIC 研究：證實以 ctDNA 引導治療，可將第 II 期化療比例從 28% 降至 15%，但 5 年 RFS 與標準治療無異。(25)

專家共識與建議 (NCCN & ESMO)

- 儘管上述工具提供了大量數據，但 NCCN 指引仍持保留態度，因尚無足夠證據顯示這些檢測能精準預測「化療是否有效」。

5.5 術前輔助治療 (Neoadjuvant)：臨床 T4b 或淋巴結轉移明顯的腫瘤

對於局部晚期結腸癌，術前給予術前輔助化療可能縮小腫瘤、提高 R0 切除率。

1. 術前輔助化療 (Neoadjuvant Chemotherapy)	2. dMMR/MSI-H 患者的術前免疫治療
適用於臨床 T4b 或淋巴結轉移明顯的腫瘤 診斷 (T3-4, N0-2, M0) → 術前輔助治療 (6週) 5-FU LV Oxa + Oxa FOLFOX/CAPEOX FOXTROT Trial 關鍵結果：2年復發率顯著降低 (16.9% vs 21.5%; HR: 0.72)； 病理完全緩解率 (pCR) 4%；手術併發症未增加。  縮小腫瘤，提高 R0 切除率	適用於臨床分期 T3-4 或 N+ 的 dMMR 結腸癌 診斷 (dMMR/MSI-H) → 術前免疫治療 (僅4週)   Nivolumab Ipilimumab NICHE-2 Trial 關鍵結果：95% 達到主要病理緩解；67% 達到病理完全緩解 (pCR)。  強烈建議選項，可能改變未來治療標準

- FOXTROT Trial：納入 1035 位 staged T3-4, N0-2, M0 CRC 患者，比較術前 6 週 FOLFOX/CAPEOX + 手術 + 術後 18 週化療與標準術後 24 週化療。(26)
 - 關鍵結果-2 年復發率：術前輔助組顯著較低 (16.9% vs 21.5%; HR: 0.72, p=0.037)。
 - 病理完全緩解率 (pCR) 為 4%，且手術併發症未增加。

- **結論：**對於 T3-4 腫瘤，術前輔助化療是可行且有效的選擇。

5.6 dMMR/MSI-H 患者的術前免疫治療

- **NICHE-2 第 II 期試驗：**在 112 名非轉移性 dMMR 結腸癌患者中，術前給予短程 Nivolumab + Ipilimumab (僅 4 週) 顯示出驚人的病理反應。⁽²⁷⁾
- **關鍵結果：**95%達到主要病理緩解，67%達到病理完全緩解 (pCR)。
- **建議：**對於臨床分期 T3-4 或 N+的 dMMR 結腸癌，術前輔助免疫治療已成為強烈建議的選項，可能改變未來的治療標準。

5.7 術前化療同步放射治療 (Concurrent Chemoradiation)

5.7.1 適應症與臨床情境

- **術前輔助 (Neoadjuvant) 或術後輔助性 (Adjuvant) 放射治療，**建議同步進行以 fluoropyrimidine 為基礎的化療，主要適用於以下兩類挑戰性情境：⁽¹⁾
 - **T4 期腫瘤：**特別是當腫瘤直接侵犯至固定結構時。此類腫瘤若直接進行手術，R0 切除 (顯微鏡下無殘留) 的難度極高，術後局部復發風險大。
 - **局部復發性疾病 (Recurrent Disease)：**對於既往接受過治療後出現局部復發的患者，放療化療可作為救援治療或為再次手術創造條件。

3. 術前化療同步放射治療 (Concurrent Chemoradiation)	4. 放射治療技術規範與先進技術
適用於 T4 期腫瘤 (侵犯固定結構) 或局部復發性疾病 挑戰性情境 → 術前同步化療  臨床目的：提高 R0 切除率 (顯微鏡下無殘留)；作為救援治療或為再次手術創造條件。  照射野界定：術前影像 (CT/MRI) 與術中金屬夾定位腫瘤床	確保精確性，降低對周圍危急器官 (OARs) 傷害 術中放射治療 (IORT) 適用於 T4 或復發性腫瘤；物理性移開正常組織，單次高劑量 (10-20 Gy) 照射腫瘤床，提高局部控制率。  先進技術：IMRT (強度調控放射治療) 適用於再照射 (Re-irradiation) 或複雜解剖結構；電腦計算最佳射束，避開關鍵器官 (如脊髓、小腸)。 

5.7.2 放射治療技術規範

為了確保治療的精確性並降低對周圍危急器官 (Organs at Risk, OARs，如小腸) 的傷害，NCCN 指引提供了具體的技術建議：

- **照射野界定 (Field Definition)：**放射治療的範圍應涵蓋由術前影像學檢查 (CT/MRI) 所界定的腫瘤床 (Tumor Bed)。外科醫師在手術中放置的金屬夾 (Surgical Clips) 對於術後放療的定位至關重要，能協助放射腫瘤科醫師精確勾勒靶區。

- **術中放射治療 (Intraoperative RT, IORT)**：指引特別強調，如果醫療機構具備相應設備，對於 **T4 腫瘤或復發性癌症**，應考慮使用 IORT 作為額外的加強療法。
 - **局部機制與優勢**：外科醫師可在術中物理性地移開對輻射敏感的正常組織 (如小腸環)，並直接對高風險的腫瘤床或殘留病灶給予單次高劑量照射 (通常為 10-20 Gy)。這能顯著提高局部控制率，同時避免外部照射對腸道的毒性。
- **替代方案**：若 IORT 不適用，可考慮針對有限的體積給予**額外 10 至 20Gy 的體外放射治療 (External Beam RT, EBRT) 或近接治療 (Brachytherapy)** 作為加強療法。

5.7.3 先進放射技術：IMRT 與 SBRT

隨著放射技術的進步，強度調控放射治療 (Intensity-Modulated RT, IMRT) 與立體定位放射治療 (Stereotactic Body RT, SBRT，又稱 SABR) 在 CRC 治療中的角色日益重要。

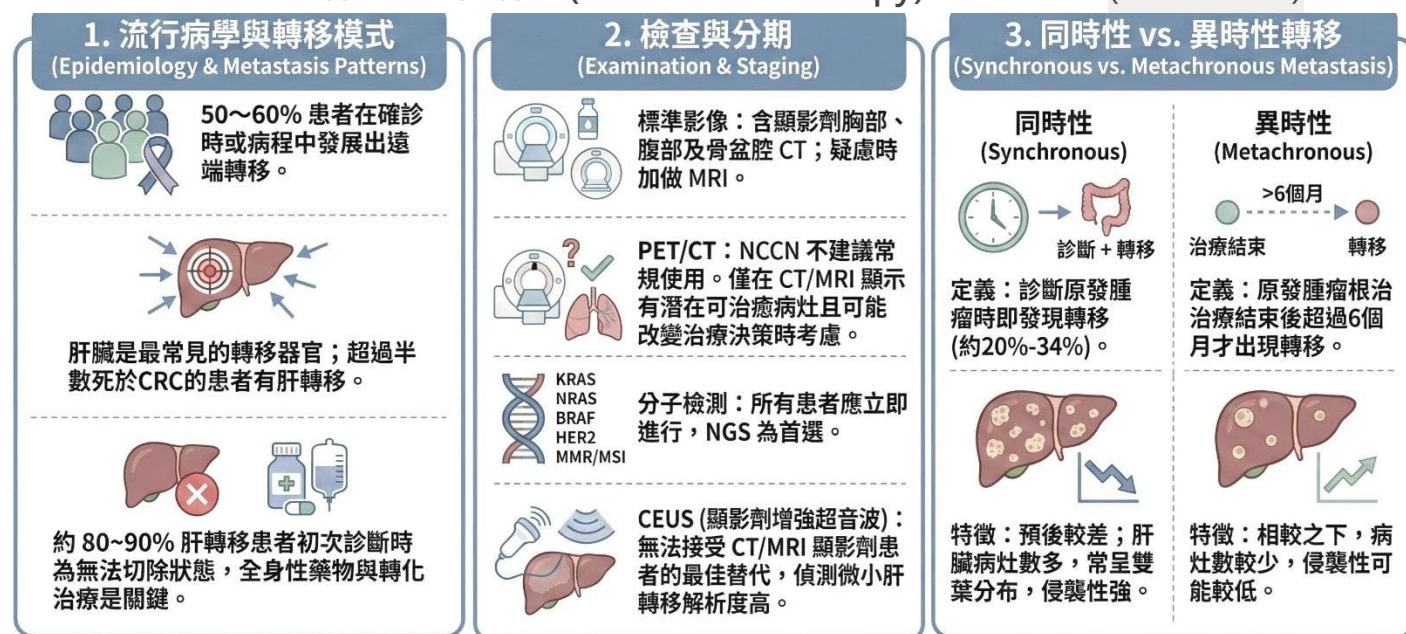
- **IMRT 的應用**：先設定好目標劑量與保護組織的上限，並由電腦計算出最佳的射束強度。指引推薦其用於獨特的臨床情境，例如：
 - **再照射 (Re-irradiation)**：對於先前已接受過放療的復發患者，IMRT 能在避開脊髓等關鍵結構的同時，對腫瘤給予有效劑量。
 - **複雜解剖結構**：當腫瘤緊鄰小腸或其他關鍵器官時。
- **SBRT 的角色**：對於無法手術切除的寡轉移病灶 (如肝、肺)，SBRT 提供了非侵入性的局部控制手段，將在後續「局部治療」章節詳述。

第六章、可切除之轉移性 CRC 的治療

6.1 轉移性大腸直腸癌 mCRC 的流行病學與轉移模式

大約 50~60% 的結腸直腸癌患者在確診時或病程中會發展出遠端轉移。⁽¹⁾

- **轉移部位以肝臟為主**：肝臟是最常見的轉移器官。屍檢報告顯示，超過半數死於 CRC 的患者有肝轉移，且約三分之一的患者肝臟是唯一的轉移部位。
- **可切除性 (Resectability)**：約 80~90% 肝轉移患者在初次診斷時為無法切除的狀態，這使得全身性藥物治療與轉化治療 (Conversion Therapy) 成為關鍵。(詳見第七章)



6.1.1 轉移性疾病的檢查與分期

- **影像學檢查**：標準檢查包括胸部、腹部及骨盆腔的含顯影劑 CT。若 CT 顯影不足或對肝臟病灶有疑慮，應加做 MRI。
- **PET/CT 的角色與爭議**：NCCN 指引不建議常規對所有患者使用 PET/CT。
 - **適應症**：僅在影像學檢查 (CT/MRI) 顯示有「潛在可治癒」的轉移病灶 (如可切除的肝或肺轉移)，且 PET/CT 結果可能改變治療決策 (例如發現隱匿的骨轉移或腹膜轉移從而排除手術可能) 時，才考慮使用。
 - **證據支持**：Joyce 等人的隨機臨床試驗顯示，雖然 PET/CT 改變了 8% 患者的手術策略 (主要是避免了無效的開腹手術)，但並未顯著改善患者 OS。此外，PET/CT 存在偽陽性風險 (如發炎)，可能導致不必要的切片或焦慮。⁽²⁸⁾

- **分子檢測**：所有轉移性疾病患者應立即進行 KRAS/NRAS (外顯子 2, 3, 4)、BRAF V600E 突變檢測、HER2 擴增檢測及 MMR/MSI 狀態檢測。NGS (次世代定序) 因能同時檢測多個基因 (含 NTRK, RET, POLE 等) 而被視為首選方法。

對於無法接受 CT/MRI 顯影劑 (如腎功能不全) 患者，或用於釐清 CT/MRI 上性質不明的肝臟病灶，**顯影劑增強超音波 (Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)** 是最佳之替代性檢查。

- **技術優勢**：超音波顯影劑，不會滲漏至血管外間質，因此在偵測微小肝轉移方面具有極高的空間解析度與敏感度。
- **限制**：由於顯影劑半衰期極短 (約 5 分鐘)，若患者有多處病灶需評估，需反覆注射，導致檢查時間冗長。

6.1.2 同時性 (Synchronous) vs. 異時性 (Metachronous) 轉移

兩類轉移暗示了不同的腫瘤生物學行為與預後。

- **同時性定義**：診斷原發腫瘤時即發現轉移 (約佔 20%-34%)，預後較差。
- **異時性定義**：原發腫瘤根治性治療 (手術 +/- 輔助化療) 結束後，經過超過 6 個月以上才出現的遠端轉移。
- **預後差異**：一項包含 155 位接受肝切除患者的回顧性研究發現，同時性轉移患者的肝臟病灶數目顯著較多 ($p=0.008$)，且更常呈現雙葉分布 (Bilobar metastases, $p=0.016$)。這暗示同時性轉移代表了一種更具侵襲性、更廣泛的微轉移疾病狀態。⁽²⁹⁾

6.2 轉移性疾病之手術切除

外科切除仍是目前唯一能為 mCRC 患者提供潛在治癒機會的手段。對於可切除的轉移性疾病 (特別是肝、肺轉移)，手術切除是首選治療方式。

- **生存獲益**：歷史數據顯示，未接受手術的肝轉移患者 5 年 OS 極低 (接近 0%)。相比之下，接受治癒性切除的患者，5 年 DFS 約為 20%，而 5 年 OS 可達 30-50%。而對於單一肝轉移病灶切除後的患者，5 年 OS 甚至可高達 71%。⁽²⁹⁾

6.2.1 手術切除的黃金標準

- **R0 切除原則**：手術目標必須是達成 R0 切除 (邊緣無腫瘤殘留)。不應進行以減瘤為目的的不完全切除 (即不應 R1 或 R2 切除)，因為這種做法並未顯示出生存獲益。

6.2.2 肝轉移可切除性評估標準

- 可切除性的評估已從單純的「解剖學可切除」演變為「腫瘤學/生物學可切除」。可切除性的判定應由包含經驗豐富的肝膽外科醫師在內的跨專科團隊進行。
- **解剖學標準：**
 - 須能切除所有影像可見的病灶。
 - **未來剩餘肝臟體積 (Future liver remnant, FLR)** 與血管流入/流出及膽道引流，須保留足夠。**FLR 低標：**健康肝臟 20%，化療後肝臟 30%，肝硬化肝臟 40%以上。
- **生物學標準：**
 - **考量腫瘤的自然病程。**例如，**多發性、同時性、RAS/BRAF 突變的腫瘤**，即使解剖上可切除，術後極早復發的風險也高，可能被視為「生物學上不可切除」。

6.2.3 預後因子與病患篩選

並非所有可切除的患者都能從手術中獲益，篩選合適的患者至關重要。指引列出了**與不良預後相關的臨床病理因子**：

- **肝外轉移：**存在肝外病灶通常預示預後不良，但若肝外病灶 (如肺、腹膜) 亦可完全切除，則不絕對禁忌手術。
- **腫瘤數目：**腫瘤數目 > 3 個。
- **無病間隔期 (DFI)：**原發癌切除至轉移出現的時間 < 12 個月，暗示腫瘤生長快速。
- **CEA 水平：**術前 CEA 顯著升高 (如 > 200 ng/mL)。
- **原發腫瘤淋巴結狀態：**原發灶淋巴結陽性。

儘管存在這些不良因子，指引建議不應僅憑單一因子排除手術可能，而應綜合評估。

6.2.4 T4b 腫瘤的處置

對於 T4b (直接侵犯鄰近器官) 腫瘤，指引強調必須進行**整塊切除 (En bloc resection)**。

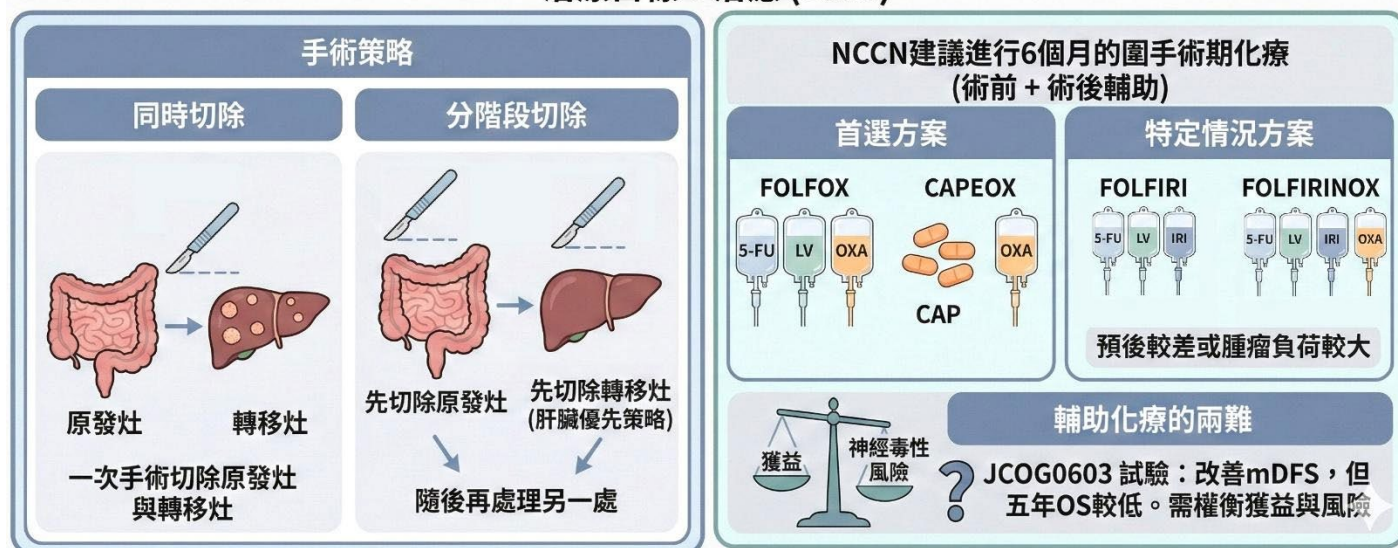
- **沾黏處禁忌：**絕對禁止將沾黏處剝離 (Stripping)，因為這會導致腫瘤細胞剝落，造成局部復發。必須將受侵犯的器官部分或全部一併切除。
- **分期修正：**若術中認為是 T4b 而進行多器官切除，但病理檢查發現沾黏處僅是發炎反應而無癌細胞，則分期應下修為 pT1-4a (視腸壁侵犯深度而定)。

6.3 可切除的同時性轉移 (Resectable Synchronous Metastases)

- 治療目標：治癒 (Cure)。
- 手術策略：
 - 同時切除 (Simultaneous resection)：若病灶位置允許且患者體能狀況良好，可一次手術切除原發灶與轉移灶。
 - 分階段切除 (Staged resection)：先切除原發灶 (若有症狀) 或先切除轉移灶 (肝臟優先策略)，隨後再處理另一處。

可切除的同時性轉移 (Resectable Synchronous Metastases)

治療目標：治癒 (Cure)



6.3.1 圍手術期治療 (Perioperative Therapy)

NCCN 建議可切除同時性轉移 CRC 患者進行 6 個月的圍手術期化療 (術前 + 術後輔助)。

- FOLFOX 或 CAPEOX 首選 (Category 2A)。
- FOLFIRI 或 FOLFIRINOX 在特定情況下可作為對於預後較差或腫瘤負荷較大的患者 Category 2B 的選擇。⁽¹⁾
- 輔助化療的兩難-JCOG0603 試驗：此日本第 III 期試驗發現，肝轉移術後輔助化療雖能改善 mDFS，但五年 OS 卻低於單純手術組。此結果引發常規化療必要性的爭議，NCCN 目前雖保留建議，但強調需權衡獲益與神經毒性風險。⁽³⁰⁾

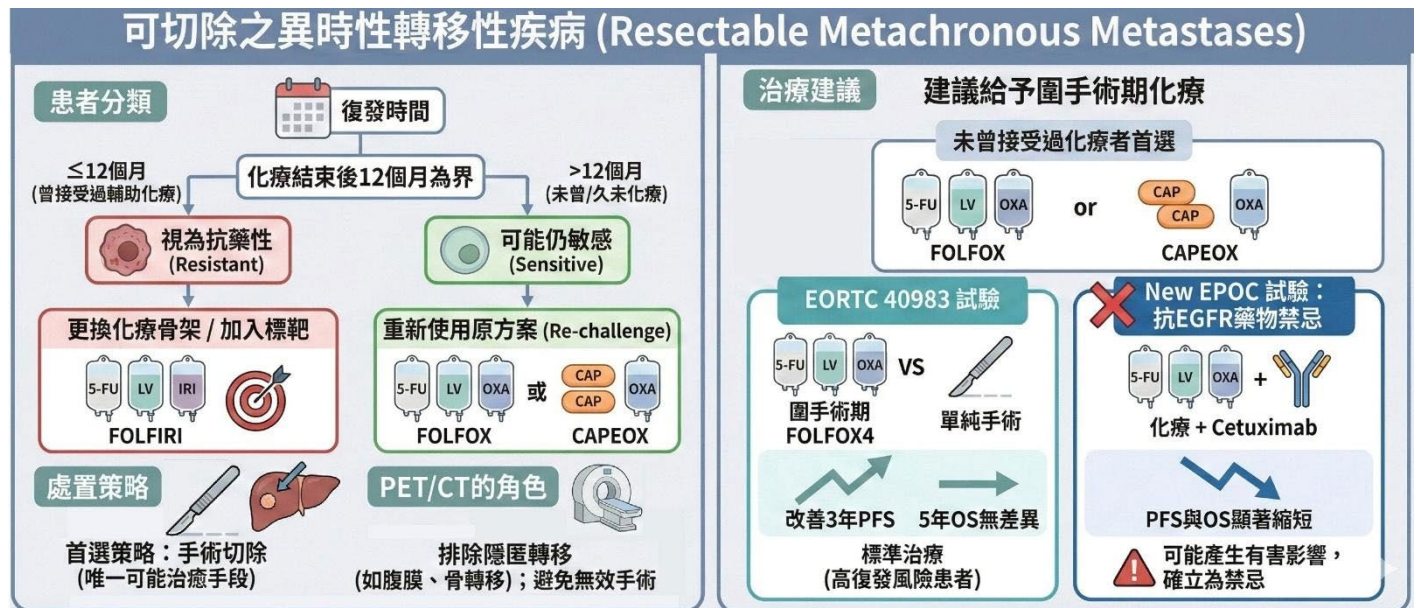
6.4 可切除之異時性轉移性疾病

NCCN 指引按照復發時間 (化療結束後 12 個月做切分)，將患者區分為兩類：

- 曾接受過輔助化療者：若患者在輔助化療期間或結束後 12 個月內復發，通常視為對該化療方案 (特別是 Oxaliplatin) 有抗藥性。此時建議更換化療骨架 (例如從 FOLFOX 換為 FOLFIRI) 或加入標靶藥物。
- 未曾接受過化療或輔助化療結束已久者：若復發距離上次化療超過 12 個月，可考慮重新使用原方案 (Re-challenge)，因為腫瘤可能仍對該藥物敏感。

6.4.1 可切除異時性轉移性的處置 (復發病灶)

- 首選策略：手術切除 (Resection) 是唯一可能治癒的手段。
- PET/CT 的使用：在異時性轉移的場景中，若計畫進行治癒性切除 (例如單一肝轉移)，PET/CT 可用於排除隱匿的額外轉移灶 (如腹膜種植或骨轉移)，從而避免對無法治癒的患者進行無效手術。文獻支持術前 PET 檢查可改變高達 25% 患者的手術計畫。



6.4.2 可切除異時性轉移的圍手術期治療

圍手術期治療：與同時性轉移類似，建議給予圍手術期化療。對於未曾接受過化療的患者，FOLFOX/CAPEOX 為首選。

- **EORTC 40983 試驗結果：**該試驗比較圍手術期 FOLFOX4 化療與單純手術，發現化療能顯著提升三年 PFS，雖然五年 OS 無顯著差異。基於 PFS 的改善，該方案目前仍被視為高復發風險患者的標準治療。(29)
- **New EPOC 試驗，抗 EGFR 藥物的禁忌：**針對可切除肝轉移患者，化療加 Cetuximab

反而導致 PFS 與 OS 顯著縮短。可能機轉為抗 EGFR 藥物透過誘導抗藥性或改變腫瘤微環境等機制，產生對微轉移環境的有害影響。此結果確立了抗 EGFR 藥物在可切除案例中的禁忌。

表 6.3.1 可切除轉移性 CRC 圍術期化療

療法	試驗設計	納入族群	關鍵結果	臨床解讀
術後輔助化療 mFOLFOX6	JCOG0603, phase III RCT (28)	300 位具有同時 性肝臟轉移之 CRC 患者	mDFS: 49.8% vs 38.7%* 5 年 OS: 71.2 vs 83.1%	有 DFS 效益但無 OS 獲益 NCCN 保留建議 但需權 衡獲益與神經毒性
圍術期化療 (FOLFOX4)	EORTC 40983, phase III RCT (29)	364 位具異時性 肝臟轉移之 CRC 患者	3 年 PFS: 36.2% vs 28.1% (HR: 0.73)* 5 年 OS 兩組無 顯著差異	無 OS 獲益 但 PFS 的改善使其仍 被視為高復發風險 患者的標準治療
圍術期化療 +Cetuximab vs. 圍術期化療	New EPOC, phase III RCT (30)	257 位 KRAS WT 且可切除之 異時性肝轉移患 者	mPFS: 15.5 vs 22.2 個月* mOS: 55.4 vs 81.0 個月*	在可切除 mCRC 圍術期中 不應使用 抗 EGFR 藥物

DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; mPFS: median progression-free survival;
mOS: median overall survival; RCT: randomized controlled trial; WT: wild-type.

第七章、不適合切除轉移性 CRC 之局部治療與轉化治療

- **轉移性病灶不可切除性**。診斷為**轉移性大腸直腸癌**的患者，其病灶在初始階段大多數均屬不可切除 (**Unresectable**)。若病灶僅侷限於肝臟、但因侵犯關鍵結構而暫時無法手術的患者，需評估**替代性局部治療與全身性轉化治療 (Conversion Therapy)** 之可行性。

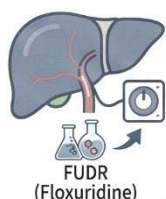
7.1 肝臟轉移的替代性局部治療

對於無法切除，或因內科原因不適合手術，以及需要保留器官功能的患者。這些療法可單獨使用，或與全身性治療及手術結合。(以下試驗之數據詳見表 7.1)

肝臟轉移的替代性局部治療

適用對象：無法切除、不適合手術或需保留器官功能的患者

肝動脈灌注化療 (HAI, Hepatic Arterial Infusion)



定義：透過幫浦或導管，將化療藥物 (如FUDR) 直接持續灌注至肝動脈。

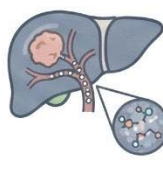
藥理機制：利用高肝臟首渡效應，使腫瘤局部藥物濃度極高 (比全身高約 200-400倍)，全身毒性低。

NCCN建議 (Category 2B)：可考慮用於肝臟為主要轉移

關鍵試驗 (PACHA-01)：改善5年肝臟無病存活期 (hPFS)，但未提升OS。

▲ 限制：技術門檻高，併發症包括膽道硬化、胃潰瘍。

動脈導向栓塞治療 (Arterially Directed Embolic Therapy)



定義：利用肝腫瘤依賴動脈供血特性，阻斷血流並給予化療。

DEB-TACE (Drug-Eluting Bead TACE) / DEBIRI (Irinotecan)

關鍵試驗 (Fiorentini等人)：DEBIRI組 mOS 22個月，優於FOLFIRI組 15個月。

NCCN建議：對於化療抗藥性的患者為合理選項。

7.1.1 肝動脈灌注化療 (Hepatic Arterial Infusion, HAI)

定義：HAI 是一種區域性化療技術，透過手術植入皮下幫浦或導管，將化療藥物 (主要是 Floxxuridine, FUDR) 直接持續灌注至肝動脈。(1)

- **藥理機制**：肝轉移腫瘤主要由肝動脈供血 (>90%)，而正常肝細胞主要由門靜脈供血 (75%)。FUDR 具有極高的肝臟首渡效應 (First-pass extraction，約 95%)，這意味著藥物在流經肝臟時幾乎被完全代謝，從而在腫瘤局部達到極高濃度 (比全身給藥高 200-400 倍)，同時將全身性毒性降至最低。
- **NCCN 指引建議 (Category 2B)**：HAI 可考慮用於肝臟為主要轉移部位的患者。
- **適應症**：作為可切除肝轉移的輔助治療 (以降低肝內復發)、或作為不可切除患者的轉化/救援治療。
- **限制**：技術門檻高，需在有經驗的中心進行。主要併發症包括膽道硬化 (Biliary Sclerosis)、胃潰瘍 (若導管異位) 等。
- **關鍵試驗結果**：PACHA-01 試驗顯示 HAI 較 FOLFIRI 顯著改善 5 年肝臟無病存活期 (hPFS)，但未提升 OS。因實證結果不一，NCCN 指引僅列為 Category 2B。(34)

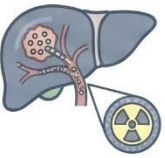
7.1.2 動脈導向栓塞治療 (Arterially Directed Embolic Therapy)

DEB-TACE (Drug-Eluting Bead TACE)：使用載有化療藥物 (如 Irinotecan，即 DEBIRI) 的微球，利用肝腫瘤依賴動脈供血的特性，阻斷血流並給予化療。

- **關鍵試驗結果**：Fiorentini 等人試驗針對 74 位無法切除的肝轉移患者進行研究。結果顯示，DEBIRI 組的 mOS 為 22 個月，顯著優於 FOLFIRI 組的 15 個月。⁽³⁵⁾
- **NCCN 建議**：對於化療抗藥性的肝轉移患者，DEBIRI 是一個合理的治療選項。

7.1.3 放射栓塞 (Radioembolization/SIRT)

選擇性體內放射治療 (SIRT, Selective Internal Radiation Therapy) 使用含有放射性同位素釔-90 (Yttrium-90) 的微球，經由肝動脈注入，對腫瘤進行近距離放射治療。

放射栓塞 (SIRT, Radioembolization)	熱腫瘤消融 (Thermal Tumor Ablation)
 定義：使用含放射性同位素釔-90 (Yttrium-90) 的微球，進行體內近距離放射治療。 試驗分析 (SIRFLOX、FOXFIRE等)：一線化療合併 SIRT 可延長肝臟 PFS，但未改善 OS。 NCCN 建議：不建議第一線常規使用。但對於化療抗藥性且肝臟為主要轉移部位患者，列為 Category 2A 推薦。 右側 CRC 獲益：次群組數據顯示，右側大腸癌原發患者有顯著 OS 獲益 (22.0 vs 17.1 個月)。	 定義：將探針置入腫瘤，釋放能量破壞小型肝腫瘤，減少對周邊組織損傷。 關鍵試驗 (COLLISION Trial)：對於 ≤3 cm 肝轉移，OS 相較於手術具非劣性，局部控制與併發症較少。 指引變革：NCCN 建議對於選定的小型 (≤3 cm) 病灶，消融可作為手術的替代方案。 ● 適用於小型病灶，可替代手術。

- **試驗設計**：納入三項大型隨機對照試驗 (SIRFLOX, FOXFIRE, FOXFIRE-Global 試驗) 之分析顯示，一線化療合併 SIRT 可延長肝臟 PFS 但未改善 OS。⁽³⁶⁾
- **NCCN 評論與建議**：
 - 由於未能改善 OS，指引**不建議**在第一線治療中常規使用 SIRT。
 - 然而對於化療抗藥性 (Chemorefractory) 且肝臟為主要轉移部位的患者，SIRT 仍被列為 **Category 2A** 的推薦選項。
 - **右側 CRC 獲益**：次群組數據顯示，對於**右側大腸癌**原發的患者，SIRT 具顯著的 OS 獲益 (22.0 vs 17.1 個月, $p=0.008$)，這為精準醫療提供了新的思考方向。

7.1.4 熱腫瘤消融 (Thermal Tumor Ablation) 肝臟轉移之局部治療

消融療法 (Ablation) 是將探針置入腫瘤內部或附近，釋放能量以破壞小型肝、肺腫瘤，同時將對周邊正常組織的損傷降至最低。消融療法在近年單處轉移之 CRC 的地位顯著提升。

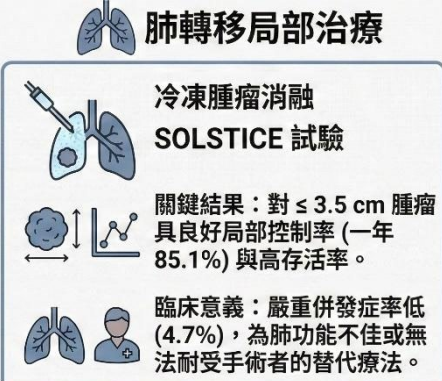
熱消融療法試驗 (COLLISION Trial) (37)

- **關鍵試驗結果：**COLLISION 試驗證實熱消融在 ≤ 3 cm 肝轉移的 OS，相較於手術具非劣性，且局部控制與併發症發生率少於手術。
- **指引變革：**NCCN 指引建議對於選定的小型 (≤ 3 cm) 肝轉移病灶，若能確保足夠的消融邊界，消融可作為手術的替代方案，甚至在某些情況下優於手術。

7.2 肺轉移的替代性局部治療

7.2.1 冷凍腫瘤消融 (Cryoablation): SOLSTICE Trial

- **關鍵試驗結果：**SOLSTICE 二期試驗顯示，經皮冷凍消融對 ≤ 3.5 cm 肺轉移具良好局部控制率 (一年 85.1%) 與高存活率。(38)
- **臨床意義：**嚴重併發症率僅 4.7%，為肺功能不佳或無法耐受手術者的替代療法。



肺轉移局部治療

冷凍腫瘤消融 SOLSTICE 試驗

關鍵結果：對 ≤ 3.5 cm 腫瘤具良好局部控制率 (一年 85.1%) 與高存活率。

臨床意義：嚴重併發症率低 (4.7%)，為肺功能不佳或無法耐受手術者的替代療法。

7.3 腹膜轉移癌 (Peritoneal Carcinomatosis) 的替代性局部治療

- 腹膜轉移 (Peritoneal Metastases, PM) 在 AJCC 第八版分期中被獨立為 M1c (Stage IVC)，其生物學行為與血行轉移 (如肝、肺) 截然不同，預後通常最差。治療的核心爭議在於「細胞減滅手術 (CRS, Cytoreduction Surgery) 加腹腔溫熱化療 (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC) 的效益」。(1)

7.3.1 CRS 與 HIPEC 對於腹膜轉移之效果-PRODIGE 7 試驗⁽³⁹⁾

PRODIGE 7 試驗是首個針對 CRC 腹膜轉移評估 HIPEC 額外效益的大型隨機第三期試驗，其結果震驚了外科學界並直接影響了 NCCN 指引的修訂。(39)



腹膜轉移局部治療

細胞減滅手術 (CRS) + 腹腔溫熱化療 (HIPEC)

PRODIGE 7 試驗

關鍵結果：CRS後加Oxaliplatin HIPEC未改善OS與RFS，且增加併發症風險。

NCCN建議：Oxaliplatin效益缺乏證據。應考慮Mitomycin C或臨床試驗。高品質CRS是關鍵。

- **HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) 療法**：腹膜腔灌注高劑量 Oxaliplatin (460 mg/m^2) 30 分鐘；同時靜脈給予 5-FU/LV。
- **關鍵試驗結果**：PRODIGE 7 試驗顯示 CRS 手術後加 Oxaliplatin 的 HIPEC 並未顯著改善 OS 與 RFS，且顯著增加併發症風險。
- **次群組分析**：在中等程度腹膜癌指數 (PCI 11-15) 的患者中，HIPEC 組似乎顯示出 OS 獲益，但這屬於事後分析，需謹慎解讀。
- **NCCN 指引建議**：使用 Oxaliplatin 作為 HIPEC 藥物的效益缺乏證據支持。若要執行 HIPEC，應考慮使用 **Mitomycin C** (如荷蘭模式)，或僅在臨床試驗中進行。而該試驗極高的 mOS (>41 個月) 也強調了高品質的 CRS 才是改善預後的關鍵，而非 HIPEC。

7.3.2 圍手術期化療對於腹膜轉移之效果-CAIRO6 試驗⁽⁴⁰⁾



- **關鍵試驗結果**：CAIRO6 試驗證實，對於可切除的腹膜轉移患者，在 CRS+HIPEC 基礎上增加圍術期化療未能顯著提升 3 年 OS ($54\% \text{ vs. } 53\%$)。⁽⁴⁰⁾
- **臨床意義**：對於可切除的腹膜轉移，全身性化療的角色可能不如肝轉移那般明確。對於某些化療反應不佳的組織型態 (如黏液腺癌)，直接進行手術是更合理的選擇，避免因無效化療延誤手術時機。

表 7.1 轉移性 CRC 之非手術局部治療

療法	試驗設計	納入族群	關鍵結果	臨床解讀
HAI (FUDR) vs FOLFIRI	PRODIGE 43 PACHA-01, phase III RCT (34)	108 位肝臟為主要轉移部位的 CRC 患者	5 年 hPFS $32\% \text{ vs } 13\%$ ($p=0.027$)* 5 年 OS: $60\% \text{ vs } 46\%$ ($p=0.056$)	HAI 可顯著提升肝臟局部控制 但 OS 未達顯著改善 (Category 2B 建議)

DEB-TACE vs FOLFIRI	Fiorentini et al, phase III RCT (35)	74 位無法切除之肝臟轉移 CRC 患者	mOS: 22 vs. 15 個月 (p=0.031)*	適合對於化療抗藥性的肝轉移患者
放射栓塞 (SIRT) vs 一線化療	SIRFLOX, FOXFIRE, FOXFIRE-Global phase III RCTs (36)	1103 名不可切除之肝轉移患者	hPFS: 20.5 vs. 12.6 個月* OS: 22.6 vs. 23.3 個月	不建議常規 SIRT 但在化療抗藥性患者屬 2A 建議 次群組顯示右側 CRC 具 OS 獲益
熱腫瘤消融 (Thermal Ablation) vs 手術	COLLISION, phase III RCT (37)	300 名肝轉移病灶 ≤ 3 cm 之 CRC 患者且無肝外轉移	OS: 具非劣性 局部控制率 (p=0.029) 併發症: 19% vs 46%*	對於小型肝轉移 (≤ 3 cm), 消融可作為手術的替代方案, 甚至優於手術
肺部冷凍消融 (Cryoablation)	SOLSTICE phase II trial (38)	128 位具有肺轉移病灶 (直徑 ≤ 3.5 cm) 之 CRC 患者	1 年局部 RFS: 85.1% 1 年與 2 年 OS: 97.6%/86.6%	肺轉移局部控制的安全有效療法 適合無法耐受手術的患者
CRS + HIPEC vs. CRS	PRODIGE 7 phase III RCT (39)	265 位腹膜轉移患者 (PCI < 25)	OS (41.7 vs 41.2 個月) 嚴重併發症: 26% vs 15%	HIPEC 效益缺乏證據 高品質 CRS 手術才是關鍵
圍手術期化療 + CRS vs 單純 CRS	CAIRO6 phase III RCT (40)	351 位可切除之腹膜轉移 CRC 患者	3 年 OS: 54% vs. 53% (p=0.28)	全身性化療在可切除腹膜轉移的角色較不明確 建議直接手術

CRS: Cytoreduction surgery; FUDR: Floxuridine; HAI: Hepatic arterial infusion; HIPEC:

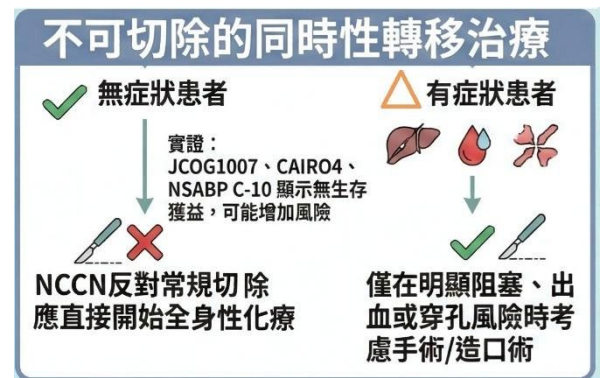
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; hPFS: hepatic progression-free survival; OS: overall survival. RCT: randomized controlled trial; RFS: Recurrence-free survival; SIRT: Selective internal radiation therapy.

7.4 不可切除的同時性轉移 (Unresectable Synchronous Metastases)

對於這類患者，治療目標轉為延長生存期與症狀控制。目前 NCCN 指引僅建議有症狀的原發腫瘤先行切除 (Palliative resection)；而無症狀患者建議先行全身性治療。

7.4.1 不可切除的同時性轉移-手術之建議

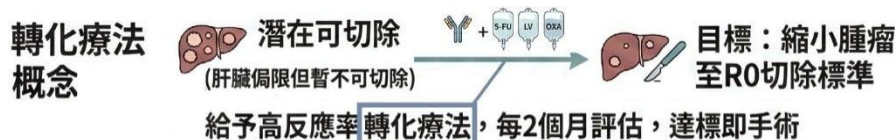
- **傳統觀點：**過去認為切除原發灶可預防阻塞、穿孔等併發症，並可能減少腫瘤負荷。
- **NCCN 指引之建議：**基於以下實證結果，指引明確反對無症狀的原發腫瘤進行常規切除。這類患者應直接開始全身性化療。
- **僅在原發腫瘤有明顯阻塞、急性大量出血或穿孔風險時，才考慮手術切除或造口術。**



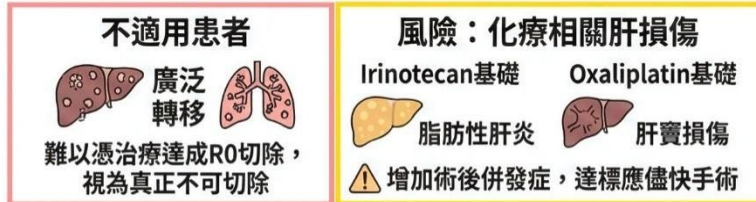
手術於不可切除同時性轉移 CRC 之實證結果：

- **JCOG1007 (iPACS) 試驗：**此第 III 期試驗納入 165 位同步性不可切除之 mCRC 患者，比較了原發腫瘤切除+化療與單純化療。結果顯示切除原發腫瘤並未帶來生存獲益 (中位 OS: 25.9 vs 26.7 個月)，且手術組有 3 例術後死亡。⁽⁴¹⁾
- **CAIRO4 試驗：**此試驗納入 196 位 mCRC 患者，比較進行原發腫瘤切除組有無的療效，進行手術切除組 60 天死亡率較高 (11% vs 3%)，且在 OS 上無顯著優勢。⁽⁴²⁾
- **NSABP C-10 試驗：**此單臂試驗納入 90 位無症狀同步性 mCRC 患者，接受 mFOLFOX6 + Bevacizumab 治療，原發腫瘤併發症發生率極低，且無需先行切除。⁽⁴³⁾

7.4.2 轉化療法 (Conversion Therapy)之考量



重要考量



- 對於肝臟局限性轉移但暫時不可切除的患者，應視為「潛在可切除」。此時應給予高反應率的化療方案 (如 FOLFOXIRI +/- Bevacizumab 或抗 EGFR 抗體)。
- 目標：縮小腫瘤以達到 R0 切除標準。
 - 任何具療效的轉移性全身治療方案，均可用於嘗試達成轉換治療的目的。
 - 建議每 2 個月重新評估影像學，一旦達到可切除標準應儘早手術，以避免化療相關的肝損傷 (如脂肪肝或肝竇阻塞症候群) 影響手術安全。
- 不適用患者：但若患者在肝臟或肺部存在大量的轉移病灶，僅憑對治療反應良好通常難以達成 R0 切除，因為單靠全身性治療完全清除轉移病灶的可能性極低。這類患者應被視為真正的不可切除，不適用於轉換治療。
- 治療相關肝損傷與手術時機
 - 肝毒性風險。以 Irinotecan 為基礎與以 Oxaliplatin 為基礎的化療方案，可能分別導致脂肪性肝炎 (Steatohepatitis) 與肝竇損傷 (Sinusoidal liver injury)。
 - 併發症風險。研究顯示，化療相關肝損傷會增加 mCRC 患者在肝切除術後的發病率與併發症風險。建議在患者病況一旦達到可切除標準後，應儘快進行手術。

7.4.3 轉化療法選擇 (Conversion Therapy)

KRAS WT (野生型)	RAS 突變型	單純化療選擇
首選 Cetuximab + 5-FU LV OXA or IRI CELIM試驗：顯著提升R0切除率	Bevacizumab + 5-FU LV OXA BECOME試驗：標準轉化策略，提升R0切除率	5-FU LV OXA or IRI 早期確立的轉化潛力選項
Panitumumab + 5-FU LV OXA or IRI VOLF試驗：強大轉化能力		

EGFR抗體僅用於轉化，禁用於可切除輔助治療

- **KRAS WT 患者：Cetuximab + (FOLFOX6/FOLFIRI) (CELIM 試驗) 或 Panitumumab + FOLFOXIRI (VOLFI 試驗)**
 - **CELIM 試驗**證明對於 RAS WT 且需高度腫瘤縮小(DpR)的患者，抗 EGFR 標靶方案是轉化首選。研究顯示 Cetuximab 合併化療可使 R0 切除率從歷史文獻的 32%顯著提升至 60%，且成功手術者的 5 年存活率高達 46.2%。
 - **VOLFI 試驗**展現了三藥化療聯用 Panitumumab 的強大轉化能力。
 - EGFR 抗體僅用來將不可切除變為可切除，而禁用於本可切除的輔助治療。
- **RAS 突變型患者：mFOLFOX6 + Bevacizumab (BECOME 試驗)**
 - BECOME 試驗在 mFOLFOX6 化療基礎上加入 Bevacizumab，可顯著提升 R0 切除率，確立了化療合併 Bevacizumab 為此類 RAS 突變型患者的標準轉化策略。
- **單純化療選擇：FOLFOX6/FOLFIRI (Pozzo 等人試驗)**
 - 該研究證實化療逆轉不可切除性的潛力，確立了 FOLFIRI 在轉化治療中的早期地位。

表 7.4：不可切除轉移性 CRC 之轉化治療關鍵試驗結果

療法	試驗設計	納入族群	關鍵結果	臨床解讀
FOLFIRI	Pozzo 等人第二期單臂試驗 ⁽⁴⁴⁾	40 位不可切除之肝轉移 CRC 患者	ORR: 47.5% 成功轉化並接受切除手術: 32.5%	證實 FOLFIRI 可逆轉不可切除狀態
FOLFOX6/ FOLFIRI ± Cetuximab	CELIM, phase II RCT ⁽⁴⁵⁾	111 位 KRAS WT 且僅限肝轉移的患者	ORR: 68% & 57% R0 resection: 60% (高於歷史數據 32%) 手術成功者 5 年 OS: 46.2%	適合 RAS WT 且需要高度腫瘤縮小 (DpR) 的患者
FOLFOXIRI ± Panitumumab	VOLFI, phase II RCT ⁽⁴⁶⁾	63 位 RAS WT 的 mCRC 患者	ORR: 87.3% vs 60.6%* 繼發性切除率: 33.3% vs 12.1%*	三藥化療合併適合體能良好且急需轉化的患者 (NCCN 2A)
FOLFOX6 /	BECOME,	241 位 RAS 突	R0 切除率: 22.3%	Bevacizumab

FOLFIRI ± Bevacizumab	phase III RCT (47)	變型且僅限肝 轉移的不可切 除患者	vs 5.8%* mOS: 25.7 vs 20.5 個月*	合併化療成為 RAS 突變患者的 標準轉化策略
--------------------------	-----------------------	-------------------------	--------------------------------------	-------------------------------

DpR: Depth of Response; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial; WT: wild-type.

第八章、晚期或轉移性疾病的全身性治療原則概論

8.1 mCRC 治療連續性與整體策略 (Continuum of Care)

- 晚期或轉移性結直腸癌 (metastatic Colorectal Cancer, mCRC) 的治療核心概念已由傳統的「線數治療」(lines of therapy)，轉向更為動態且整合的「治療連續性」模式。也就是治療決策不應被僵化的線數所侷限，而應視為一個連續的過程，其最終目標是確保患者在其生存期間能夠依序接觸到所有經證實有效的細胞毒性藥物與生物製劑。

8.1.1 治療啟動時的綜合考量

- 治療前綜合評估：腫瘤的分子特徵 (如 RAS/BRAF 狀態、MMR/MSI 狀態、HER2 表達等)、治療目標 (如：是否以轉化為可切除狀態為目標，或是純粹的姑息性控制)、患者的體能狀態 (ECOG PS)、合併症以及藥物的毒性譜。
- 特定藥物毒性的管理：Oxaliplatin 相關的神經毒性具有累積性，指引建議採取停止與再引入(Stop-and-Go) 的策略：當患者出現神經毒性但腫瘤仍受控時，可暫停 Oxaliplatin，僅保留 5-FU 作為維持治療，待毒性緩解或疾病進展後再重新引入 Oxaliplatin。這種策略被視為初始治療的延續，而非治療線數的改變。



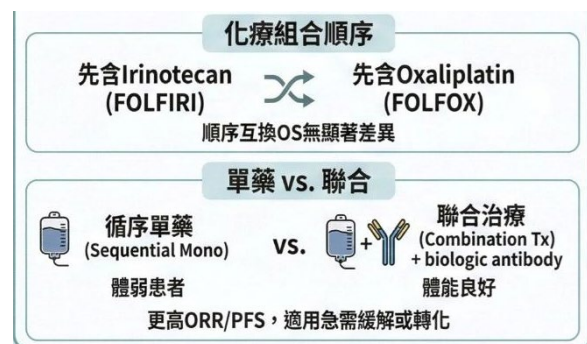
8.1.2 治療的順序與時機 (Sequencing and Timing of Therapies)

- 多項 RCTs 探討了不同化療組合順序對預後的影響。這些研究普遍發現，無論是先使用含 irinotecan 的方案 (如 FOLFIRI) 還是先使用含 oxaliplatin 的方案 (如 FOLFOX)，只要後續能交叉使用另一種方案，患者的 OS 並無顯著差異。
- 順序相關實證：第 III 期 GERCOR 試驗，比較一線 FOLFIRI 接 FOLFOX 與順序相反的策略，結果顯示兩組中位生存期相當 (21.5 vs 20.6 個月)。這證實整體生存獲益關鍵在於患

者能接受到不同機轉的化療藥物。(48)

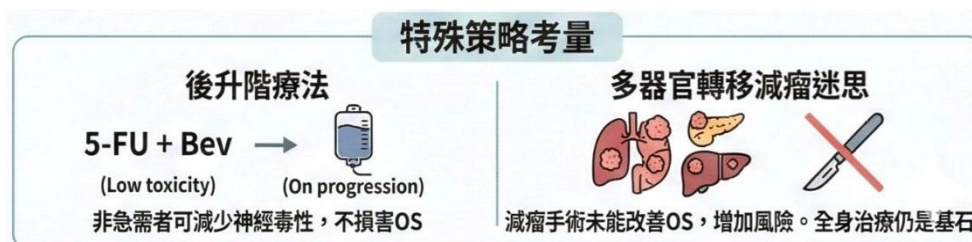
循序單藥治療 vs. 聯合治療

- 對於無法耐受高強度化療的體弱患者，循序使用單藥是一種合理的選擇。
- 但對於體能狀態良好 (ECOG PS 0-1) 患者，聯合治療 (如化療雙藥骨幹搭配生物製劑) 仍是標準的一線選擇。因為聯合治療能提供更高的 ORR 和更長的 PFS，這對於需要快速緩解腫瘤相關症狀，或進行轉化療法以爭取手術切除機會的患者至關重要。



8.1.3 後升階療法的可行性-C-cubed 試驗

- 試驗結果：**第 III 期 C-cubed 試驗比較一線強效組合 (FOLFOX + Bev) 與後升階療法 (先用 5-FU + Bev，惡化再加 Oxaliplatin) 雖然接續治療組的 PFS 較長，但兩組的 OS 無顯著差異 (27.5 vs 27.0 個月)。(49)
- NCCN 指引建議：**對於非高腫瘤負荷或非急需縮小腫瘤的患者，可以採用降階或接續策略。先使用較低毒性的 5-FU/LV + Bevacizumab，保留 Oxaliplatin 至後線使用，可以在不損害 OS 的前提下，顯著減少神經毒性並維持生活品質。



8.1.4 多器官轉移的減瘤手術迷思

對於多器官轉移 CRC 患者，是否應積極進行減瘤手術 (Debulking) 存在爭議。

- 試驗結果：**ORCHESTRA 試驗針對多器官轉移患者，化療合併減瘤手術 (>80%負荷) 未能改善總生存期 (30.0 vs 27.5 個月)，且顯著增加嚴重不良事件。這顯示此類局部干預並無額外獲益。(50)
- NCCN 指引建議：**對於多器官廣泛轉移的患者，不應常規進行以減瘤為目的的手術或介入治療。全身性治療仍是治療基石，減瘤手術應僅限於緩解症狀或特定臨床試驗。

表 8.1 mCRC 一線治療常見療程與劑量總覽

mCRC 療法	藥物	劑量
mFOLFOX6	Oxaliplatin Leucovorin 5-FU 5-FU	85 mg/m ² IV D1 (Q2W) 400 mg/m ² IV D1 400 mg/m ² IV bolus on D1, followed by 1200 mg/m ² /d x 2 days CIF over 46–48hrs
CAPEOX (XELOX)	Oxaliplatin Capecitabine	130 mg/m ² IV D1 (Q3W) 1000 mg/m ² PO BID for 14 days
FOLFIRI	Irinotecan Leucovorin 5-FU 5-FU	180 mg/m ² IV over 30–90 mins D1 (Q2W) 400 mg/m ² IV D1 400 mg/m ² IV bolus day 1, followed by 1200 mg/m ² /d x 2 days CIF over 46–48hrs
FOLFIRINOX	Oxaliplatin Leucovorin Irinotecan 5-FU 5-FU	85 mg/m ² IV D1 (Q2W) 400 mg/m ² IV over 2 hrs on D1, 165–180 mg/m ² IV over 30–90 mins on D1, 400 mg/m ² IV push D1, 1200 mg/m ² /d x 2 days CIF over 46–48hrs
mFOLFIRINOX	Oxaliplatin Leucovorin Irinotecan 5-FU	85 mg/m ² IV D1 (Q2W) 400 mg/m ² IV over 2 hrs on D1, 150 mg/m ² IV over 30–90 mins on D1 1200 mg/m ² /d x 2 days CIF over 46–48hrs
(5-FU 基底雙化療)+ Bevacizumab	FOLFOX/FOLFIRI/ CAPEOX Bevacizumab	(同上) (Q2W) 5 mg/kg IV D1 (Q2W); 7.5 mg/kg IV D1 (Q3W)
(5-FU 基底雙化療)+ Panitumumab	FOLFOX/FOLFIRI/ CAPEOX Panitumumab	(同上) (Q2W) 6 mg/kg IV over 60 mins D1
(5-FU 基底雙化療)	FOLFOX/FOLFIRI/	(同上) (Q2W)

療)+ Cetuximab	CAPEOX Cetuximab	500 mg/m ² IV over 2 hrs D1
FOLFOXIRI + Bevacizumab	FOLFOXIRI + Bevacizumab	(同上) (Q2W) 5 mg/kg IV D1
Sotorasib + Panitumumab	Sotorasib Panitumumab	960 mg PO QD 6 mg/kg IV over 60 mins D1 (Q2W)
Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX	Encorafenib Cetuximab FOLFOX	300 mg PO QD 500 mg/m ² IV over 2 hrs D1 (同上)
Pembrolizumab	Pembrolizumab	2 mg/kg or 200 mg IV (Q3W)
Nivolumab Ipilimumab	Nivolumab Ipilimumab	3 mg/kg IV for 30 mins (Q3W) 1 mg/kg for 30 mins (Q3W only 4 doses)

8.2 一線全身性治療策略 (First-Line Systemic Therapy)

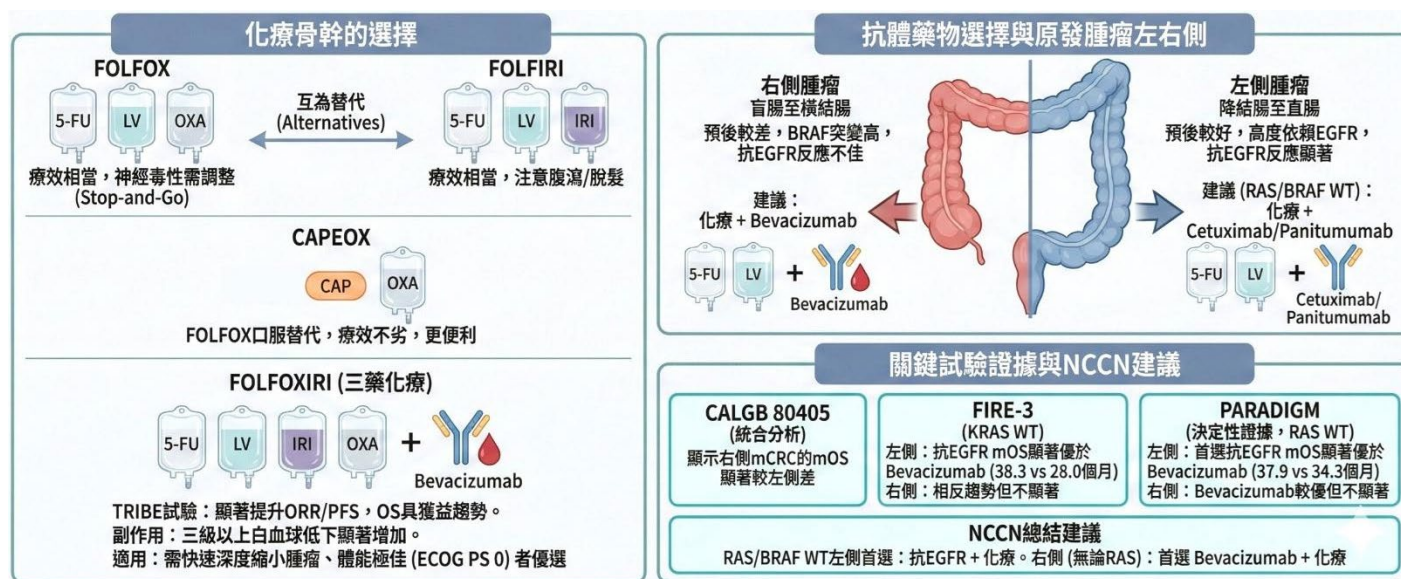
mCRC 一線治療包括至少兩種化療藥之化療骨幹，再加上一種單株抗體 (抗 VEGF 或抗 EGFR)。藥物選擇需考量腫瘤的分子特徵、原發部位左右側、腫瘤負荷以及患者的耐受性。



8.2.1 化療骨幹的選擇

- **FOLFOX (5-FU/LV + Oxaliplatin) 與 FOLFIRI (5-FU/LV + Irinotecan)**：兩者在一線治療中的療效相當，互為替代選擇。一般而言，FOLFOX 因其神經毒性風險，可能會在治療一定週期後進行調整 (Stop-and-Go)，而 FOLFIRI 則需注意腹瀉和脫髮等副作用。
- **CAPEOX (Capecitabine + Oxaliplatin)**：作為 FOLFOX 的口服替代方案，其療效已被證實不劣於 FOLFOX，提供了更便利的給藥方式。
- **FOLFOXIRI (三藥化療)**：結合了 5-FU/LV、Irinotecan 和 Oxaliplatin。
TRIBE 試驗顯示 Bevacizumab 加上三藥組合，相較於兩藥組合能顯著提升 ORR 與 PFS，OS 具獲益趨勢。然而代價是三級以上 (含) 白血球低下顯著增加 (50% vs 20%)。此療法為需要快速、深度縮小腫瘤 (例如潛在可切除的肝轉移患者) 且體能狀況極佳

(ECOG PS 0) 患者的優選方案。(51)



8.2.2 抗體藥物選擇與原發腫瘤左右側 (sidedness)

原發腫瘤左右側 (sidedness) 已被確立為 mCRC 的預後因子和抗 EGFR 療效的預測因子。左側與右側的定義與藥物選擇如下：

- **右側腫瘤 (Right-sided)**：源自盲腸至橫結腸，通常預後較差，BRAF 突變比例較高，對抗 EGFR 治療反應不佳。建議使用化療 + Bevacizumab。
- **左側腫瘤 (Left-sided)**：源自降結腸至直腸，預後較好，且高度依賴 EGFR 訊號通路，對抗 EGFR 治療反應顯著。建議使用化療 + Cetuximab/Panitumumab。

mCRC 左右側關鍵研究：CALGB 80405, FIRE-3 與 PARADIGM

- **CALGB 80405 研究** 統合 6 項 RCT，結果顯示右側 mCRC 的 mOS 顯著較左側 mCRC 為差 (右側 HR: 2.03; 左側 HR: 1.38)。(52)
- **FIRE-3 試驗** 顯示，在 KRAS WT 患者中，左側腫瘤選用抗 EGFR 標靶 mOS 顯著優於 Bevacizumab 組 (38.3 vs 28.0 個月)；右側則呈現相反趨勢但無顯著差異 (18.5 vs 23.0 個月, HR: 1.14, p=0.60)。表示左右側會影響藥物反應。(53)
- **PARADIGM 試驗** 為這一爭議提供了最終的決定性證據：
試驗結果：本三期試驗證實左側 RAS WT 首選抗 EGFR 藥物 mOS 顯著優於 Bevacizumab 組 (37.9 vs 34.3 個月)。而在右側腫瘤中，Bevacizumab 組較優但無顯著差異。(54)
- **NCCN 建議**：這項研究確立了抗 EGFR 藥物 (Cetuximab/Panitumumab) 聯合化療是

RAS/BRAF WT 左側 mCRC 的首選一線治療。對於右側腫瘤，無論 RAS 狀態如何，一線治療應優先選擇化療 + Bevacizumab。

表 8.2.1 mCRC 一線療法關鍵試驗

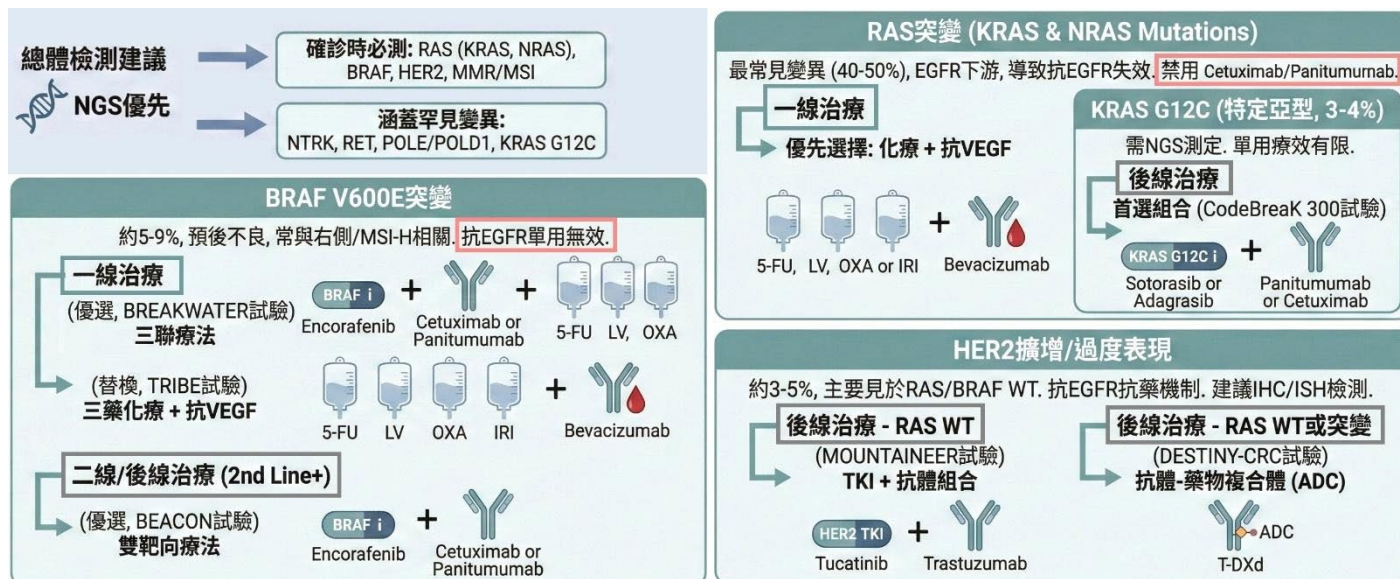
療法	試驗設計	納入族群	關鍵結果	臨床解讀
FOLFIRI/FOLFOX 先與後之差異	GERCOR, phase III RCT (48)	220 名 mCRC 患者	mOS: 21.5 vs 20.6 個月	藥物使用的順序並不影響生存期
5-FU+Bev 疾病 進展後升階 vs FOLFOX+Bev	C-cubed, phase III RCT (49)	300 位 mCRC 患者	mPFS: 15.2 vs. 7.8 個月* mOS: 27.5 vs 27.0 個月	對於非高腫瘤負荷 或非急需縮小腫瘤 的患者 可採用降階 策略
全身化療 +/- 減 瘤手術	ORCHESTRA, phase III RCT (50)	383 位多器 官轉移 mCRC 患者	mOS: 30.0 vs 27.5 個月 嚴重不良事件顯 著增加	盲目增加局部減瘤 手術並無生存獲益 且風險較高
FOLFOXIRI+Bev vs. FOLFIRI+Bev	TRIBE, phase III RCT (51)	508 位 mCRC 患者 (急需縮小 腫瘤者)	mPFS: 12.1 vs. 9.7 個月 (HR: 0.75; p=0.003)* mOS: 31.0 vs. 25.8 個月 (HR: 0.79; p=0.054) G $\geq$ 3 白血球低下 (50% vs 20%)	三藥強效方案適用 於體能極佳且急需 高度緩解 (如轉化 治療) 的患者。
腫瘤部位預後分析	CALGB 80405 統合 6 項 RCTs (52)	轉移性結直 腸癌患者	右側 OS 顯著較 左側差 (右側 HR: 2.03 vs 左側 1.38)	原發腫瘤部位左右 側是決定預後的重 要指標

FOLFIRI + Cetuximab Bevacizumab	FIRE-3, phase III RCT ⁽⁵³⁾	593 位 KRAS WT mCRC 患者	左側 mOS: 38.3 vs. 28.0 個月 (HR: 0.71, p=0.01) 右側 mOS: 18.5 vs 23.0 個月 (HR: 1.14, p=0.60)	左側 KRAS WT 患者一線使用抗 EGFR 藥物有顯著優勢 右側則無此現象
FOLFIRI + Panitumumab or Bevacizumab	PARADIGM 日本 phase III RCT ⁽⁵⁴⁾	802 位 RAS WT mCRC 患者	左側 mOS: 37.9 vs 34.3 個月 (HR: 0.82; p=0.03)	確立抗 EGFR 為左側 RAS/BRAF WT 患者首選 右側優先選 Bevacizumab

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival. mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial. WT: wild type.

8.3 全身性治療的生物標記檢測 (Biomarkers for Systemic Therapy)

- NCCN 指引建議所有 CRC 患者在診斷確診轉移性疾病時，應進行 RAS (KRAS 和 NRAS)、BRAF、HER2、MMR/MSI 的檢測，應優先採用次世代定序 (NGS) 以涵蓋 NTRK、RET、POLE/POLD1 及 KRAS G12C 等罕見但具臨床意義的變異。⁽¹⁾
- RAS 檢測建議：必須檢測 KRAS 和 NRAS 的外顯子 2 (codons 12, 13)、外顯子 3 (codons 59, 61) 和外顯子 4 (codons 117, 146)。僅檢測 KRAS 外顯子 2 是不足夠的，因為擴展 RAS 分析顯示，約有 15-20% 的 KRAS 外顯子 2 野生型患者實際上攜帶其他 RAS 突變。



8.3.1 RAS 突變 (KRAS and NRAS Mutations)

RAS 基因家族 (KRAS 和 NRAS) 的活化性突變是 mCRC 中最常見的基因變異，約存在於 40%至 50%的患者中。RAS 蛋白位於 EGFR 訊號通路的下游，其突變會導致該通路持續活化，從而使上游的 EGFR 阻斷劑失效。此類患者應優先選擇化療聯合抗 VEGF 藥物。

- **臨床意義-對於抗 EGFR 單株抗體失效：**多項大型第三期試驗的回顧性分析 (如 PRIME、CRYSTAL、OPUS 試驗) 一致證實，RAS 突變患者接受抗 EGFR 治療不僅無法獲益，甚至可能因藥物毒性或潛在的生物學拮抗作用而導致 PFS 和 OS 縮短。
- **PRIME 試驗-RAS 突變族群之負面結果：**在 Panitumumab 聯合 FOLFOX 的 PRIME 試驗中，對於 RAS 突變患者，聯合治療組的 PFS (HR: 1.31) 和 OS (HR: 1.21) 均劣於單獨化療組，這確立了 RAS 突變作為抗 EGFR 治療禁忌症的地位。⁽⁵⁵⁾
- **NCCN 指引建議：**不應使用 Cetuximab 或 Panitumumab。所有 RAS 突變患者的一線治療應優先選擇化療聯合抗 VEGF 藥物 (如：Bevacizumab)。

8.3.2 KRAS G12C 突變 (CodeBreak 300 試驗)

KRAS G12C 突變約佔 mCRC 的 3-4%，須由 NGS 測定。由於 CRC 中存在顯著的 EGFR 回饋性活化機制，此類患者單用 KRAS G12C 抑制劑的療效有限，須聯合抗 EGFR 療法。

後線治療首選：Sotorasib/Adagrasib 與 Panitumumab 合併療法

- **試驗設計：**第三期 CodeBreak 300 試驗納入 219 位 KRAS G12C 突變且已接受過全身

性療法之 mCRC 患者，比較 **Sotorasib (960 mg PO QD) + Panitumumab** vs. **Sotorasib (240 mg) + Panitumumab** vs. 標準治療 (Regorafenib 或 TAS-102)。

- **關鍵結果-mPFS**：Sotorasib (960 mg) + Panitumumab 組顯著優於標準治療 (5.6 vs. 3.9 vs. 2.0 個月; HR: 0.49; p=0.006)。ORR 達到 26.4%，而標準治療組為 0%。雖然 OS 數據尚未成熟，但已顯示出獲益趨勢 (HR: 0.70)。(56)
- **NCCN 指引建議**：**Sotorasib (960 mg PO QD) + Panitumumab** 以及 **Adagrasib (600 mg PO BID) + Cetuximab** 作為 KRAS G12C 突變 mCRC 的標準後線治療選項。

8.3.3 BRAF V600E 突變 (BRAF V600E Mutations)

BRAF V600E 突變約佔 mCRC 患者的 5%至 9%，通常與 RAS 突變互斥，且與右側結腸癌、高齡、腹膜轉移以及 MSI-H 高度相關。此突變是公認的不良預後因子。

- **預後與預測價值**：BRAF V600E 突變患者對標準化療的反應較差，且單獨使用抗 EGFR 藥物幾乎無效，因為 BRAF V600E 會繞過 EGFR 直接活化下游的 MEK/ERK 通路。

一線 BRAF 標靶治療首選：Encorafenib + Cetuximab + 化療

- **試驗設計**：BREAKWATER 試驗納入 637 位帶有 BRAF V600E 突變之 mCRC 患者，比較 Encorafenib + Cetuximab + 化療 (FOLFOX)、單純標靶 (Encorafenib + Cetuximab)、與標準治療 (SOC)在一線治療中的效果。結果顯示 mPFS 於雙標靶+FOLFOX 組別顯著優於標準治療組別 (12.8 vs 6.8 vs 7.1 個月, HR: 0.53, p<0.0001)。(58)
- **NCCN 建議**：**Encorafenib + Cetuximab (或 Panitumumab) + FOLFOX** 列為此類患者的一線治療選項 (Category 2A/2B)。

一線治療替代策略：三藥化療 (FOLFOXIRI) 聯合 Bevacizumab

- 此建議主要基於 **TRIBE 試驗**的次組分析，該研究顯示三藥化療相比雙藥化療在 BRAF 突變亞群中展現出更優的趨勢 (雖然未達統計顯著，但數值上 PFS 和 OS 均有延長)。(51)

二線 BRAF 標靶治療突破：Encorafenib 聯合 Cetuximab

- **試驗結果**：第三期 BEACON 試驗證實，對於二線或後線 BRAF V600E 患者，Encorafenib 聯合 Cetuximab 雙標靶方案的 OS 顯著優於對照組。此組合已成為該突變族群後線治療的 Category 2A 首選方案)。
- **NCCN 建議**：**Encorafenib + Cetuximab (或 Panitumumab)** 作為 BRAF V600E 突變

患者的二線或後線首選方案 (Category 2A)。

8.3.4 HER2 擴增/過度表現 (HER2 Amplification/Overexpression)

比率與預後：HER2 擴增或過度表現約發生在 3%至 5%的 mCRC 患者中，主要見於 RAS 和 BRAF WT 的腫瘤。已被證實是抗 EGFR 治療的一種抗藥機制，因此這類患者對 Cetuximab 或 Panitumumab 的反應通常不佳。⁽¹⁾

- **檢測建議：**對於 RAS/BRAF WT 的 mCRC 患者，建議進行 **HER2 檢測 (IHC 或 ISH)**。

後線選擇：Tucatinib + Trastuzumab 組合療法

- **試驗設計：**第二期 MOUNTAINEER 試驗納入 117 位經治療過的 HER2 陽性 RAS WT 的 mCRC 患者，並評估口服 TKI **Tucatinib** 聯合 **Trastuzumab** 的療效。⁽⁵⁹⁾
- **結果：**ORR 達到 **38.1%**，mDOR 為 12.4 個月，mOS 達到 24.1 個月。該組合展現了持久的緩解和良好的耐受性，最常見的副作用為輕度腹瀉。
- **NCCN 指引建議：**此組合成為 RAS WT、HER2 擴增 mCRC 之後線方案。

後線選擇：Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)。

T-DXd 是一種抗體-藥物複合體 (ADC)，結合了抗 HER2 抗體與拓撲異構酶 I 抑制劑。

- **DESTINY-CRC01 試驗結果：**在 78 位 HER2 高表達 (IHC 3+或 IHC 2+/ISH+)的難治性 mCRC 患者中，T-DXd 展現 45.3%ORR、6.9 個月 mPFS 與 15.5 個月的 mOS。⁽⁶⁰⁾
- **DESTINY-CRC02 試驗結果：**後續的二期對照試驗比較了 5.4 mg/kg 與 6.4 mg/kg 兩種劑量。結果顯示 **5.4 mg/kg** 劑量組的 ORR 與高劑量組相當 (37.8% vs 27.5%)，但在安全性方面顯著更優，特別是 ILD 的發生率較低 (8% vs 13%)。⁽⁶¹⁾

獨特優勢：與其他 HER2 靶向藥物不同，T-DXd 在 **RAS 突變**的 HER2 陽性患者中也顯示出抗腫瘤活性。

- **NCCN 指引建議：**T-DXd (5.4 mg/kg) 用於 HER2 陽性 mCRC 的後線治療，且適用於 RAS WT 或突變型患者。

8.4 dMMR/MSI-H 狀態與免疫檢查點抑制劑 (Checkpoints Inhibitors)

MSI-H 或 dMMR 約佔 mCRC 患者的 5%。這類腫瘤由於具有極高的腫瘤突變負荷 (TMB) 和大量的新抗原，**對免疫檢查點抑制劑高度敏感。**

dMMR/MSI-H 狀態與免疫治療



約佔 5%，具極高腫瘤突變負荷 (TMB) 和新抗原，對免疫檢查點抑制劑高度敏感。

一線替代：單藥治療



Pembrolizumab (or Nivolumab)

保留給不適合雙免疫治療者。

關鍵試驗：KEYNOTE-177 (Pembrolizumab PFS 16.5 vs 化療 8.2 個月)。

一線首選：雙免疫療法

(NCCN Category 1 Preferred)



Nivolumab



Ipilimumab

關鍵試驗：CheckMate 142 (ORR 69%, 4 年 OS 71%)

CheckMate 8HW (PFS 優於單藥)。

8.4.1 一線單藥選擇：Pembrolizumab

- 第三期 KEYNOTE-177 試驗證實，對於 dMMR/MSI-H 患者，一線使用 Pembrolizumab 單藥的 PFS 顯著優於化療(16.5 vs 8.2 個月)。此試驗奠定了免疫檢查點抑制劑在一線治療的地位。⁽⁶²⁾
- 此試驗確立了 Pembrolizumab 單藥作為一線治療的地位。

8.4.2 一線首選-雙免疫療法：Nivolumab ± Ipilimumab

CheckMate 142 試驗：

- 第二期多隊列試驗納入 45 位 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者，結果顯示雙免疫療法在一線治療能達到 69% ORR 和 71% 的 4 年 OS，數據優於單藥治療的歷史對照。⁽⁶³⁾

CheckMate 8HW 試驗：

- 試驗結果：最新的第三期 CheckMate 8HW 試驗顯示，一線雙免疫療法對比單藥治療，能顯著延長 PFS (HR: 0.62)。⁽⁶⁴⁾
- NCCN 指引建議：Nivolumab + Ipilimumab 列為 dMMR/MSI-H mCRC 的 Category 1 首選 (Preferred) 一線治療方案。

而 Pembrolizumab 或 Nivolumab 單藥保留給不適合接受高強度雙免疫治療的患者。

8.5 其他 mCRC 罕見靶點之治療 (NTRK, RET, POLE/POLD1)

其他罕見靶點之治療

POLE/POLD1 突變

「超高突變」表型，TMB 極高。



免疫檢查點抑制劑 (ICI)

建議：比照 dMMR/MSI-H 患者，優先給予免疫治療。

NTRK 融合

<1%，常見於 MSI-H。



Larotrectinib Entrectinib

試驗：不定腫瘤類型試驗顯示高反應率 (>70%) 和持久緩解。

RET 融合

極罕見 (<1%)。



Selpercatinib

試驗：LIBRETTO-001 (不定腫瘤類型 ORR 44%)。

- **NTRK 融合**：發生率低於 1%，主要見於 MSI-H 腫瘤。NCCN 建議使用 **Larotrectinib** (100 mg PO BID) 或 **Entrectinib** (600 mg PO QD)，兩者均於其不定腫瘤類型 (tumor agnostic) 療法試驗中展現出極高的反應率 (>70%) 和持久的緩解。⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾
- **RET 融合**：極為罕見 (<1%)。**LIBRETTO-001** 試驗顯示 **Selpercatinib** 在 45 位 RET 融合陽性不定腫瘤類型患者中有顯著療效 (ORR: 44%)，因此被納入推薦。⁽⁶⁷⁾
- **POLE/POLD1 突變**：這類突變會導致腫瘤呈現「超高突變」(Ultra-hypermutated) 表型，TMB 極高。NCCN 指引建議對於攜帶致病性 POLE/POLD1 突變患者，應比照 dMMR/MSI-H 患者，優先給予免疫檢查點抑制劑治療。

表 8.3 生物標記相關治療之關鍵試驗結果

療法	試驗設計	納入族群	關鍵結果	臨床解讀
Panitumumab + FOLFOX	PRIME, phase III RCT	548 位 RAS 突變型 mCRC 患者	PFS (HR: 1.31) OS (HR: 1.21) 均劣於單獨化療	RAS 突變為抗 EGFR 治療之禁忌症 此類患者一線應選化療加抗 VEGF
Sotorasib + Panitumumab	CodeBreakK 300, phase III RCT	217 位經治療之 KRAS G12C 突變 mCRC 患者	mPFS: 5.6 vs. 3.9 vs. 2.0 個月 ORR: 26.4%	成為 KRAS G12C 突變 mCRC 的標準後線治療選項
FOLFOXIRI + Beva- cizumab	TRIBE phase III RCT	28 位 BRAF V600E 突變次族	BRAF 亞群中呈現更優的 PFS 與 OS	對體能極佳一線可考慮三藥化療

		群 mCRC	獲益趨勢	聯合 Bevacizumab
Encorafenib + Cetuximab	BEACON CRC, phase III RCT	665 位經治療 BRAF V600E 突 變患者	mOS: 8.4 vs 5.4 個月 三靶向無額 外獲益	雙靶向方案為此 類患者的二線首 選。
Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX	BREAKWAT ER, phase III RCT	637 位一線 BRAF V600E 突 變患者	mPFS: 12.8 vs 6.8 vs 7.1 個月, (HR: 0.53, p<0.0001)	BRAF V600E 突 變患者的一線治 療選項
Tucatinib + Trastuzumab	MOUNTAIN EER, phase II trial	117 位經治療之 HER2 (+) RAS WT 患者	ORR: 38.1% mDOR: 12.4 個月 mOS: 24.1 個月	成為 RAS WT、 HER2 擴增患者 的後線方案
T-DXd	DESTINY- CRC01, phase II trial	78 位 HER2 高 表達之難治 mCRC 患者	ORR: 45.3% mPFS: 6.9 個月 mOS: 15.5 個月	T-DXd 對難治性 HER2 (+)患者具 強大活性 且 RAS 突變者亦有效
T-DXd (5.4 vs 6.4 mg/kg)	DESTINY- CRC02, phase II trial	122 位 HER2 (+) mCRC 患者	ORR: 37.8% vs. 27.5% ILD 發生率: 8% vs. 13%	T-DXd 5.4 mg/kg 劑量適合 此類後線治療
Pembrolizumab vs 化療	KEYNOTE- 177, phase III RCT	304 位一線 MSI-H/dMMR 患者	mPFS: 16.5 vs. 8.2 個月 (HR: 0.60;p=0.0002) 嚴重副作用較低	Pembrolizumab 單藥作為 MSI- H/dMMR 一線 治療地位確立
Nivolumab ± Ipilimumab (雙免疫)	CheckMate 142, phase II trial ⁽⁶³⁾	45 位 MSI- H/dMMR 患者	ORR: 69% 4 年 OS: 71%	雙免疫療法在第 一線的高度臨床 效益
Nivolumab +	CheckMate	707 位 MSI-	mPFS: NR vs.	雙免疫組合為

Ipilimumab (雙免疫)	8HW, phase III RCT ⁽⁶⁴⁾	H/dMMR 患者	39.3 個月 (HR: 0.62, p=0.0003) G≥3 TRAEs: 22% vs 14%	MSI-H/dMMR 一線首選 (Category 1)
Larotrectinib/Entrectinib	Phase II trial ⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾	NTRK 融合陽性患者 (不限癌別)	展現極高反應率 (>70%) 與持久的緩解期。	用於極罕見的 NTRK 融合 mCRC
Selpercatinib	LIBRETTO-001 ⁽⁶⁷⁾	RET 融合陽性患者 (不限癌別)	ORR: 44%	證實對 RET 融合陽性患者之效果

HR: hazard ratio; ILD: interstitial lung disease; mOS: median overall survival. mPFS: median progression-free survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial. WT: wild type.

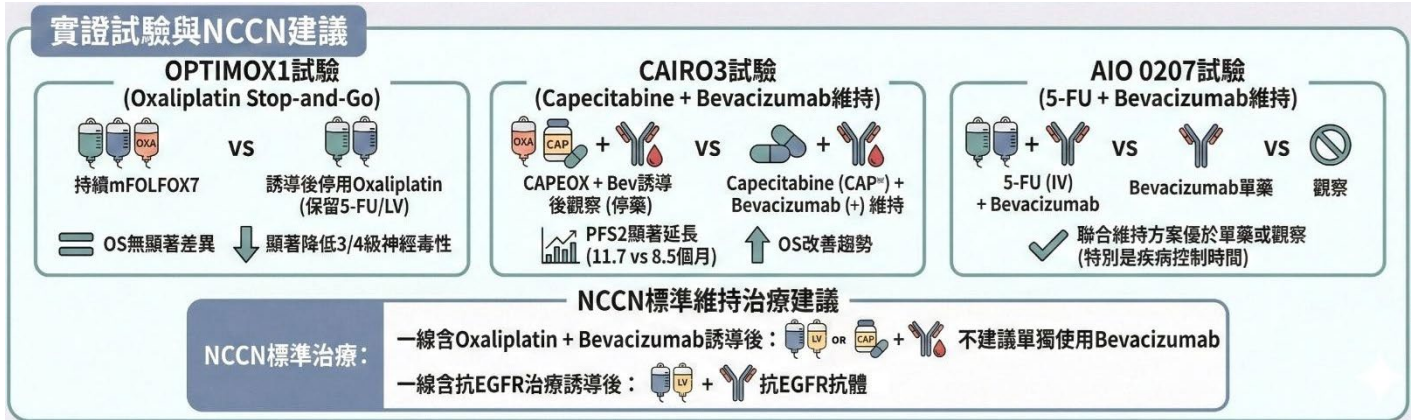
8.6 mCRC 的維持治療 (Maintenance Therapy)



- 維持治療時機：在誘導治療 3-4 個月 (約 8-12 週期) 後，若疾病達到穩定或緩解，應轉為低強度的維持治療。為了在控制疾病的同時降低累積性毒性(如神經毒性)。
- NCCN 指引建議：5-FU/LV 或 Capecitabine + Bevacizumab 為對於一線接受含 Oxaliplatin 化療 + Bevacizumab 的患者之標準維持治療方案。不建議單獨使用 Bevacizumab 作為維持治療，因其療效劣於聯合方案。
- 5-FU/LV + 抗 EGFR 抗體為一線接受抗 EGFR 治療的患者之標準維持治療。

8.6.1 實證證據與建議

實證試驗與NCCN建議



- **Oxaliplatin Stop-and-Go 策略：**OPTIMOX1 試驗納入 620 位 mCRC 患者，一組於誘導 6 療程後停用 Oxaliplatin，保留 5-FU/LV 治療，待疾病進展後再引入 Oxaliplatin；另一組則持續是 mFOLFOX7。不僅未損害 OS，還顯著降低了第 3/4 級神經毒性。(68)
- **Capecitabine + Bevacizumab 維持治療：**CAIRO3 試驗納入 558 位未經治療 mCRC 患者，比較了 CAPEOX + Bevacizumab 誘導後，使用 **Capecitabine + Bevacizumab** 維持 vs. 觀察 (完全停藥)。結果顯示，維持治療組的 PFS2 (從隨機化到第二次進展的時間) 顯著延長 (11.7 vs. 8.5 個月; HR: 0.67, $p < 0.0001$)，且 OS 也有改善趨勢。(69)
- **5-FU/LV + Bevacizumab 維持治療：**AIO 0207 試驗納入 472 位完成 24 週誘導治療且未復發 mCRC 患者，並隨機分派至三組 5-FU + Leucovorin + Bevacizumab vs. Bevacizumab 單藥 vs. 觀察。結果顯示聯合維持方案優於單藥療法或觀察，特別是在疾病控制時間上。(70)

第九章、mCRC 後線全身性治療

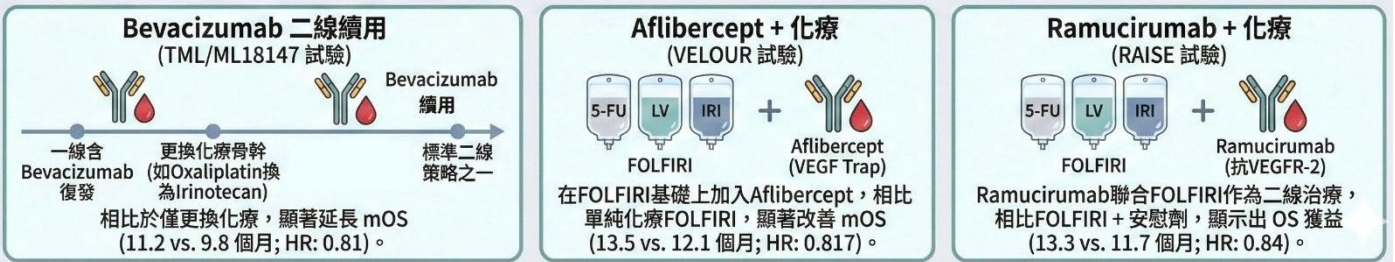
一線治療失敗後，後續治療的選擇取決於前線所使用的藥物組合以及腫瘤分子特徵。

9.1 二線抗血管新生藥物的續用

多項證據支持在二線治療中持續抑制 VEGF 通路，即使一線治療已使用過 Bevacizumab。

抗血管新生藥物的續用

支持在二線治療中持續抑制VEGF通路



- **Bevacizumab 二線續用 (TML/ML18147 試驗)**：此為標準二線策略之一。在一線含 Bevacizumab 療法復發後，更換化療骨幹並繼續使用 Bevacizumab，相比於僅更換化療，可顯著延長 mOS (11.2 vs. 9.8 個月; HR: 0.81, $p=0.006$)。⁽⁷¹⁾
- **Aflibercept + 化療 (VELOUR 試驗)**：Aflibercept 為 VEGF Trap 融合蛋白。在 FOLFIRI 基礎上加入 Aflibercept，相比單純化療 FOLFIRI，顯著改善了 mOS (13.5 vs. 12.1 個月; HR: 0.817, $p=0.0032$)。此方案適用於先前使用過 Oxaliplatin 的患者。⁽⁷²⁾
- **Ramucirumab (RAISE 試驗)**：抗 VEGFR-2 的單株抗體。Ramucirumab 聯合 FOLFIRI 作為二線治療，相比 FOLFIRI + 安慰劑，同樣顯示出 OS 獲益 (13.3 vs. 11.7 個月; HR: 0.84, $p=0.02$)。⁽⁷³⁾

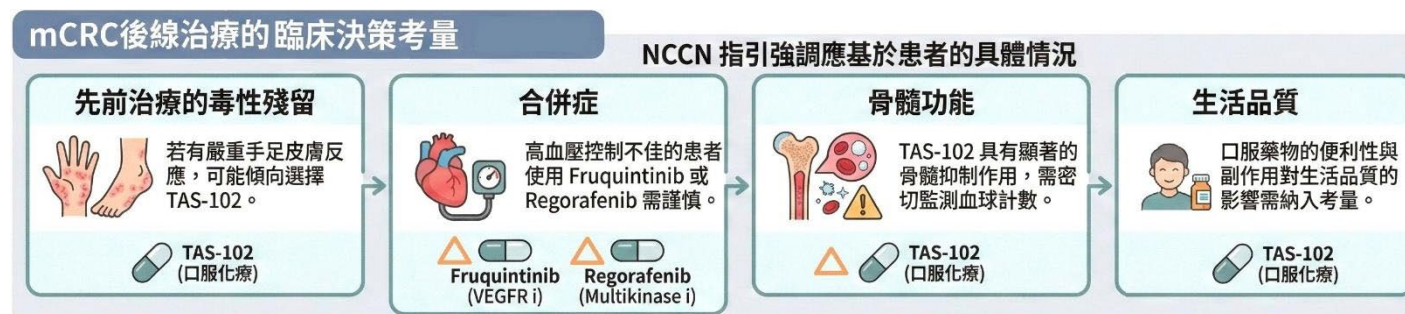
9.2 二線療法抗 EGFR 抗體之選用

- 對於先前未接受過 EGFR 抑制劑且 KRAS/NRAS/BRAF WT 治療的患者，建議使用：Cetuximab/Panitumumab 聯合 Irinotecan、聯合 FOLFIRI，或單藥治療。
- 而對於已經受過 EGFR 抑制劑治療而復發的患者，視為對於抗 EGFR 療法具抗藥性，建議後續線數換用它類機轉藥物 (如 Bevacizumab)，不建議兩種相同機轉 Cetuximab/Panitumumab 相互替換。

9.3 難治性 mCRC 的後線療法決策 (Third-Line and Beyond)

已經歷過所有標準化療 (Fluoropyrimidines, Oxaliplatin, Irinotecan) 和生物製劑 (抗

VEGF, 抗 EGFR) 治療後仍進展的患者，屬於難治型 CRC。近年來出現了數項突破性的三期試驗，顯著改變了後線，第三線以後 (含) 的治療標準。

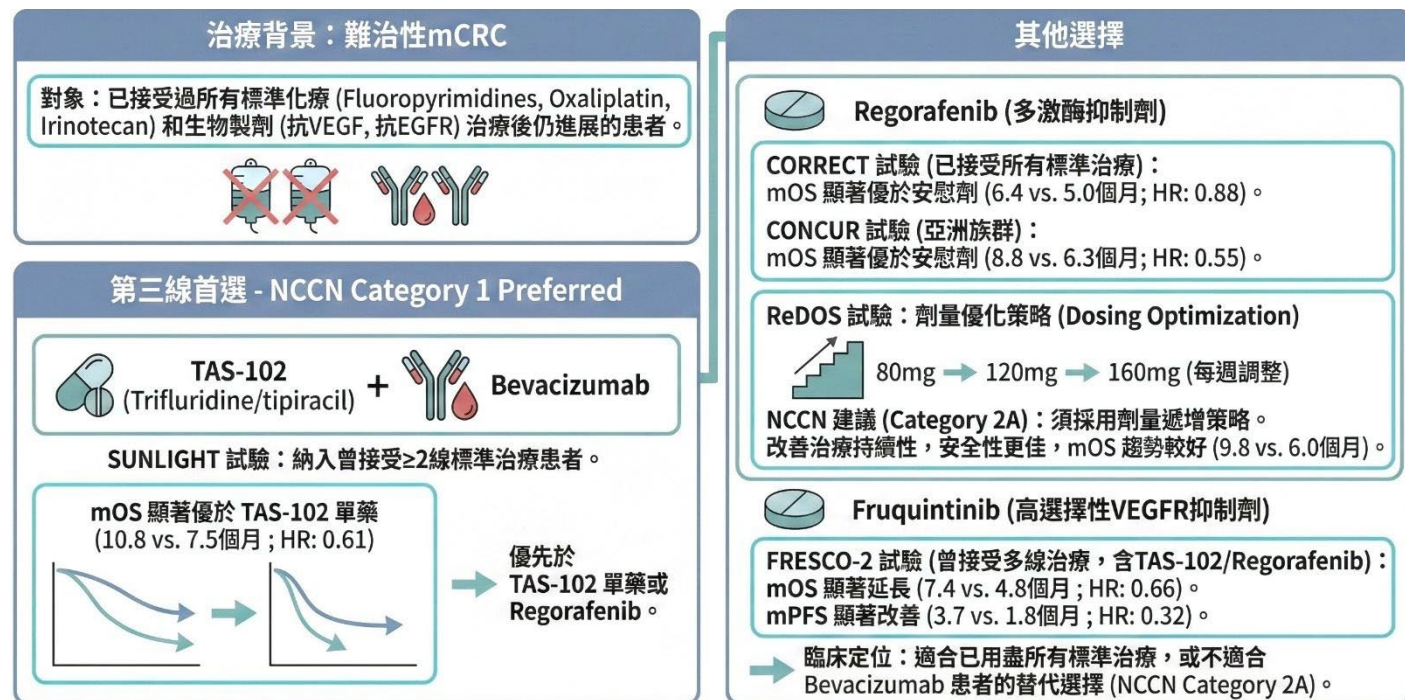


NCCN 指引強調，第三線 (含) 以後的治療選擇應基於患者情況，包括：

- 先前治療的毒性殘留：若患者有嚴重的手足皮膚反應，可能傾向選擇 TAS-102。
- 合併症：高血壓控制不佳的患者使用 Fruquintinib 或 Regorafenib 需謹慎。
- 骨髓功能：TAS-102 具有顯著的骨髓抑制作用，需密切監測血球計數。
- 生活品質：口服藥物的便利性與副作用對生活品質的影響需納入考量。

9.4 難治性 mCRC 的治療新標準

試驗間接比較顯示 TAS-102 + Bevacizumab 在數值上具有最長的 OS 獲益，雖然目前無頭對頭試驗比較這些後線藥物。



9.4.1 Trifluridine/tipiracil (TAS-102) + Bevacizumab：第三線首選

- **背景**：先前的 RECURSE 試驗已證實 TAS-102 單藥在難治性 mCRC 中有效。
- **試驗設計**：第三期 **SUNLIGHT 試驗**納入了 512 名難治性 mCRC 患者。這些患者均曾接受過至少兩線標準化療 (含 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab 以及抗 EGFR 抗體)。隨機分派後比較了 **TAS-102 + Bevacizumab vs. TAS-102 單藥**之治療效果。⁽⁷⁴⁾
- **關鍵結果-mOS**：聯合治療組顯著優於 TAS-102 單藥之療 (10.8 vs. 7.5 個月; HR: 0.61; $P < 0.001$)。mPFS 也顯著改善 (5.6 vs. 2.4 個月; HR: 0.44)。
- **NCCN 指引建議**：TAS-102 + Bevacizumab 為難治性 mCRC 的 **Category 1 首選 (Preferred)**，優先於 TAS-102 單藥或 Regorafenib。

9.4.2 Regorafenib

Regorafenib 為口服的小分子多激酶抑制劑，能夠廣泛抑制涉及腫瘤血管新生 (VEGF receptors 1-3, TIE-2)、腫瘤生成 (KIT, RET, RAF-1, BRAF) 以及腫瘤微環境維持 (PDGFR, FGFR) 的多種蛋白激酶。此機制使其在標準化療無效時展現出獨特的療效。

- **試驗設計**：第三期 **CORRECT 試驗**納入了 760 名 mCRC 患者，這些患者均已接受過所有當時獲准的標準治療。患者以 2:1 的比例隨機分配至 Regorafenib 組 (160 mg PO QD，服用 3 週停 1 週) 或安慰劑組。⁽⁷⁵⁾
- **關鍵療效結果-mOS**：6.4 個月顯著優於安慰劑組的 5.0 個月 (HR: 0.88, $p = 0.0052$)。
無惡化存活期 (PFS)：Regorafenib 組亦顯示顯著改善 (HR: 0.49; $p < 0.0001$)。
- **安全性**：第 3 級或以上不良事件較高，包括手足皮膚不良反應、疲勞、腹瀉、高血壓及皮疹。這些副作用將影響到藥物依從性與病人耐受性。

Regorefenib 於亞洲族群適用性：CONCUR 試驗⁽⁷⁶⁾

- **試驗背景**：為了驗證 Regorafenib 在亞洲族群中的療效與安全性。
- **試驗設計**：CONCUR 試驗納入 204 名東亞地區 mCRC 患者。其中有約 40% 先前未曾接受過標靶生物製劑 (如抗 VEGF 或抗 EGFR 治療)。⁽⁷⁶⁾
- **關鍵療效-mOS**：Regorafenib 組顯著優於安慰劑組 (8.8 vs. 6.3 個月；HR: 0.55; $p = 0.00016$)。
- **mPFS**：Regorafenib 組亦顯著延長 (HR: 0.31； $p < 0.0001$)。

劑量優化策略：ReDOS 試驗⁽⁷⁷⁾

- **臨床挑戰**：Regorafenib 的標準起始劑量常因顯著的毒性 (特別是 HFSR 和疲勞) 導致患

者中斷治療或減量，進而可能影響療效。

- **試驗設計：**ReDOS 是一項隨機第二期試驗，旨在比較**劑量遞增策略與標準劑量策略**的可行性與療效。**劑量遞增組：**第一週 80 mg QD，若無顯著毒性則第二週調升至 120 mg，第三週調升至 160 mg。**標準劑量組：**160 mg QD。⁽⁷⁷⁾
- **療程完成度：**遞增組有較高比例順利進入第三療程 (43% vs 26%; $P = 0.043$)。
- **關鍵結果-mOS：**劑量遞增組為 9.8 個月優於標準劑量組的 6.0 個月 (HR: 0.72; $p=0.12$)
- **安全性：**遞增組有較低之第 3/4 級手足皮膚不良反應、疲勞及高血壓。

NCCN 建議更新：

- 明確建議 **Regorefenib** 須採用**劑量遞增策略 (首週 80 mg -> 次週 120 mg -> 第三週 160 mg)** (Category 2A)。這種策略特別適用於體能狀態較差 (ECOG PS 1) 或對毒性耐受性有顧慮的患者，能在不犧牲療效的前提下改善治療的持續性。⁽¹⁾

9.4.3 Fruquintinib

高選擇性的 VEGFR-1, 2, 3 口服抑制劑，可減少脫靶效應，從而可能降低毒性。

- **試驗設計：**第三期 FRESCO-2 試驗納入了 691 名曾接受過多線治療 (包括 TAS-102 或 Regorafenib) 的重度治療患者。以 2:1 隨機分配至 Fruquintinib 組 (5 mg，服用 3 週停 1 週) 或安慰劑組。⁽⁷⁸⁾
- **關鍵結果：**實驗組顯著延長了 mOS (7.4 vs. 4.8 個月; HR: 0.66; $P<0.001$) 和 PFS (3.7 vs. 1.8 個月)。實驗組 mPFS 為 3.7 個月，安慰劑組為 1.8 個月 (HR: 0.32)。
- **安全性：**主要第 3 級以上不良事件為高血壓 (14%)、無力 (8%) 和手足症候群 (6%)。Fruquintinib 的 HFSR 發生率低於 Regorafenib，與其藥理上的高選擇性有關。
- **臨床定位：**適合已用盡所有標準治療 (包括 TAS-102 和 Regorafenib)，或不適合使用 Bevacizumab 患者的替代選擇。NCCN 指引將其列為推薦選項(Category 2A)，證實了其在極晚期患者中的價值。

第十章、特定類別：闌尾腫瘤 (Appendiceal Neoplasms)

闌尾腫瘤雖然罕見，但其分類與治療極具挑戰性，且常在急性闌尾炎手術中意外發現。(1)

10.1 闌尾腫瘤臨床表現

闌尾腫瘤的症狀通常與闌尾炎極為相似，因此初期診斷具有挑戰性。(1)

- **常見症狀**：右下腹痛、嘔吐、排便習慣改變、腸阻塞、輸尿管受壓迫導致至泌尿道症狀及噁心。
- **高風險族群 (需高度懷疑)**：年齡>50 歲。有發炎性腸道疾病 (IBD) 或大腸癌家族史。不明原因貧血。非手術治療 (如抗生素) 無效：若闌尾炎採藥物治療後，影像學檢查顯示病灶未消退，應高度懷疑惡性腫瘤。

闌尾腫瘤 1. 臨床表現與診斷工具									
臨床症狀與高風險特徵					檢查與指標				
									
右下腹痛	嘔吐/噁心	排便習慣改變	腸阻塞	泌尿道症狀	CT/MRI	Endoscope	CEA & CA 19-9		
高風險 (High Risk)	>50歲	IBD/家族史	貧血	抗生素無效	>15mm，壁厚不均	大腸鏡排除同時性腫瘤	用於評估預後		
症狀似闌尾炎，診斷困難。									

10.2 診斷工具與指標

- **影像檢查 (CT/MRI)**：若闌尾直徑>15 mm 且伴隨壁厚不均，是闌尾癌的重要徵兆。若合併黏液性腹膜侵犯，病患可能出現不明原因的腹脹或飯後不適。
- **大腸鏡檢查**：由於闌尾黏液腺癌病患同時發生大腸息肉或腫瘤的風險較高，建議進行全大腸鏡篩檢以排除同時性腫瘤 (Synchronous tumors)。
- **腫瘤標記 (Tumor Biomarkers)**：CEA 與 CA 19-9：用於評估預後。研究顯示，術前 CA 19-9 指標升高預示 PFS 較差；CEA 升高則預示 OS 較差。CA-125：雖然數據尚無定論，但正常水平通常與較高的生存率及較低的復發率相關。

10.3 組織學分類與預後

低惡性度闌尾黏液性腫瘤 (LAMN)  特徵：推進式生長，不具侵襲性。 風險：腹膜假黏液瘤 (PMP)。 治療建議 治療建議：若無腹膜播種，單純闌尾切除通常足夠。	黏液性腺癌 (Mucinous Adenocarcinoma)  特徵：具侵襲性生長模式。 預後：較差。	杯狀細胞腺癌 (Goblet Cell Adenocarcinoma)  特徵：混合型。 臨床行為：接近腺癌。 治療建議 治療建議：應按腺癌治療指引進行管理。
--	--	--

- **低惡性度闌尾黏液性腫瘤 (LAMN)**：特徵為推進式生長 (pushing pattern)，不具侵襲性，但可導致腹膜假黏液瘤 (PMP)。若無腹膜播種，單純闌尾切除通常足夠。
- **黏液性腺癌 (Mucinous Adenocarcinoma)**：具有侵襲性生長模式，預後較差。
- **杯狀細胞腺癌 (Goblet Cell Adenocarcinoma)**：兼具上皮與神經內分泌特徵 (混合型腫瘤)，但臨床行為更接近腺癌，應按腺癌治療指引進行管理。

10.4 局部闌尾癌症之治療

局部闌尾癌的處置策略治療方案依據腫瘤分期 (Tis 至 Stage III) 而異：

- **Tis 與 T1 (無不良特徵)**：若手術切緣乾淨且無血管淋巴侵犯，僅需闌尾切除術。
- **T1、T2 (伴隨不良特徵)**：如有血管淋巴侵犯或切緣陽性，應考慮行右半結腸切除術，並清除至少 12 顆淋巴結以確保分期精準。
- **Stage III (淋巴結轉移)**：建議進行輔助性全身化療。

局部闌尾癌症之治療	
 Tis 與 T1 (無不良特徵) (Tis & T1, No Adverse Features) 僅需闌尾切除術 (若切緣乾淨無侵犯)	關鍵研究：術後輔助性化療效益 納入619名Stage II-III病患研究 ● Stage II: 化療與否生存率無顯著差異 (p=0.236) ● Stage III: 化療組 5年OS 77.1% vs 未化療組 42.8% (p=0.003) 結論 建議 Stage III (有淋巴結轉移) 需進行輔助化療
 T1, T2 (伴隨不良特徵) (T1, T2 with Adverse Features) 考慮右半結腸切除術，清除≥12淋巴結	
 Stage III (淋巴結轉移) (Stage III, Lymph Node Metastasis) 建議進行輔助性全身化療	

10.4.1 術後輔助性化療 (Adjuvant Chemotherapy)

- 根據一項納入 619 名 Stage II-III 闌尾癌病患的研究顯示，接受化療與否的生存率差異極大：Stage II 患者接受化療與否則無顯著差異 (p = 0.236)；然而 Stage III 患者接受化療組 5 年 OS 為 77.1%；未接受化療 5 年 OS 僅 42.8% (p=0.003)。(79)
- 因此建議 Stage III 患者 (有淋巴結轉移)，需進行術後輔助性化療。

10.5 轉移性闌尾癌之治療

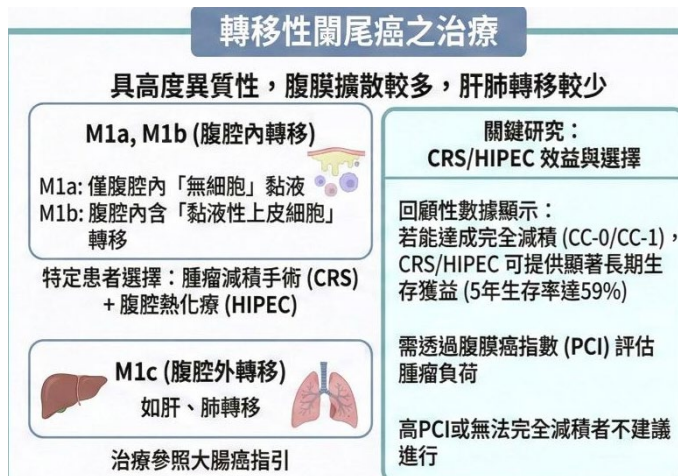
闌尾腫瘤具高度異質性，其轉移路徑與結腸癌不同 (肝肺轉移較少，腹膜擴散較多)。

- M1a：僅有腹腔內無細胞黏液。
- M1b：腹腔內含黏液性上皮細胞轉移。
- M1c：腹腔外 (如肝、肺) 轉移 (治療參照大腸癌指引)

對於闌尾黏液性腫瘤導致的腹膜轉移，**腫瘤減**

積手術 (Cytoreductive Surgery, CRS) 結合腹腔熱化療 (HIPEC) 是特定患者的選擇。

- **證據**：回顧性數據顯示，對於能夠達成完全腫瘤減積 (CC-0 或 CC-1) 的患者，CRS/HIPEC 可提供顯著的長期生存獲益 (5 年生存率可達 59%)。
- **患者選擇**：需透過腹膜癌指數 (PCI) 評估腫瘤負荷。高 PCI 分數或無法達成完全減積者，不建議進行此高風險手術。

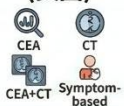
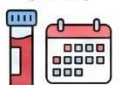


第十一章、CRC 治療後監測與照護

對於接受過根治性手術的 Stage II 和 Stage III 患者，進行規律監測的主要目的是早期發現**無症狀且可切除**的復發病灶 (特別是肝、肺寡轉移)，以提供挽救性手術 (Salvage Surgery) 的機會，進而達到治癒。

11.1 關鍵監測試驗與爭議

儘管直觀上認為越早發現越好，但多項大型隨機臨床試驗的結果卻挑戰了密集監測能帶來生存獲益的觀點。

關鍵監測試驗與爭議		NCCN 監測建議 (Stage II/III 根治術後)		
FACS試驗 (英國) 	比較四種策略，高強度監測 (CEA+CT) 發現復發並手術比率較高，但未顯著改善 5 年 OS。任何單一監測的生存優勢很小。	檢查項目	頻率建議	備註
		 病史與理學檢查	前2年每3-6個月一次，之後每6個月一次，共5年。	監測症狀與治療副作用。
		 CEA 檢測	前2年每3-6個月一次，之後每6個月一次，共5年。	僅適用於適合進行挽救性手術的患者。
COLOFOL試驗 (歐洲) 	比較高頻率 (術後 6, 12, 18, 24, 36 個月) 與低頻率 CT (術後 12, 36 個月)，兩組 5 年 OS 或癌症特異性死亡率無顯著差異。	 大腸鏡檢查	術後1年進行。若正常，則3年後再做；若再正常，則每5年一次。	若術前因阻塞未做完整大腸鏡，應在術後3-6個月內補做。
CEAwatch試驗 (荷蘭) 	比較密集 CEA 監測 (每 2 個月) 與常規照護，密集監測能更早偵測到復發且可治療比例較高，但未觀察到直接存活期獲益。	 CT 影像 (胸/腹/骨盆)	復發風險較高的Stage II/III 患者建議前5年內每6-12個月進行一次。	Category 2B建議等級。不建議過度頻繁 (如每3個月)。
		 PET/CT	不建議用於常規無症狀監測。	僅用於CT發現異常且無法確診時。

FACS 試驗 (英國)

- 設計：比較四種監測策略：(1) 僅 CEA，(2) 僅 CT，(3) CEA+CT (高強度組)，(4) 最低限度追蹤 (僅症狀導向)。(80)
- 結果：高強度監測組 (CEA+CT) 發現復發並進行治癒性手術的比率顯著較高 (約 6.7%-8% vs 最低限度組的 2.3%)。然而這並未轉化為顯著的 5 年 OS 差異。
- 作者認為任何單一監測的生存優勢很小，且需權衡頻繁檢查帶來的焦慮與成本。

COLOFOL 試驗 (歐洲)

- 試驗設計：比較高頻率 CT 掃描 (術後 6, 12, 18, 24, 36 個月) 與低頻率 CT 掃描 (術後 12, 36 個月)。(81)
- 結果：兩組的 5 年 OS 或癌症特異性死亡率無顯著差異 (21.6% vs 19.4%, $p=0.15$)。
- 啟示：密集的影像檢查相較於標準頻率 (每年一次) 並未進一步改善預後。

CEAwatch 試驗 (荷蘭)

- 設計：比較密集 CEA 監測 (每 2 個月一次) 與常規照護。(82)
- 結果：密集 CEA 監測能更早偵測到復發，且偵測到的復發病灶有較高比例可進行治癒性治療，但同樣未觀察到直接的存活期獲益。

11.2 NCCN 監測建議 (Stage II/III 根治術後)

儘管試驗數據顯示生存獲益有限，NCCN 指引基於能增加挽救性手術機會的考量，仍建議進行規律但適度的監測。目前的共識建議如下：⁽¹⁾

檢查項目	頻率建議	備註
病史與理學檢查	前 2 年每 3-6 個月一次，之後每 6 個月一次，共 5 年。	監測症狀與治療副作用。
CEA 檢測	前 2 年每 3-6 個月一次，之後每 6 個月一次，共 5 年。	僅適用於適合進行挽救性手術的患者。
大腸鏡檢查	術後 1 年進行。若正常，則 3 年後再做；若再正常，則每 5 年一次。	若術前因阻塞未做完整大腸鏡，應在術後 3-6 個月內補做。
CT 影像 (胸/腹/骨盆)	復發風險較高的 Stage II/III 患者建議前 5 年內每 6-12 個月進行一次。	Category 2B 建議等級。不建議過度頻繁 (如每 3 個月)
PET/CT	不建議用於常規無症狀監測。	僅用於 CT 發現異常且無法確診時

11.3 次級化學預防-Aspirin

- **證據基礎：**多項回顧性研究及統合分析顯示，CRC 診斷後規律使用低劑量 Aspirin 與降低復發率及死亡率相關。
 - **實證：**挪威一項包含 23162 名患者的大型世代研究顯示，診斷後使用阿斯匹靈可顯著改善癌症特異性存活率 (HR: 0.85) 和整體存活率 (HR: 0.95)。⁽⁸³⁾
 - **生物標記爭議：**上述的獲益可能集中在 **PIK3CA 突變**患者中 (可能透過抑制 COX-2 路徑)。且後續研究結果並不一致，故 NCCN 目前尚未將 PIK3CA 檢測作為使用阿斯匹靈的絕對必要條件。
- **NCCN 建議：**對於 **Stage II 和 Stage III** 的 CRC 存活者，若無禁忌症 (如消化道出血病史、凝血功能障礙、未控制的高血壓)，可考慮每日服用低劑量阿斯匹靈 (臨床上 81-100 mg 常用於預防)。

11.4 彈性給藥幫浦 (Elastomeric Infusor) 之使用

- **彈性給藥幫浦 (Elastomeric Infusor™，有時俗稱化療奶瓶)** 為利用彈性矽膠球收縮產生壓力，將預先裝好的藥液 (通常是 5-FU) 經由流量限制器穩定輸送至患者體內的非電子式給藥設備。此彈性給藥幫浦方便患者帶回家，以完成 5-FU 長時間的輸注，同時免去住院之麻煩。(詳細操作請參考 Baxter Elastomeric Products Professional Guide)⁽⁸⁴⁾
- 患者無法自行沖洗自己的 PICC 導管，須由家屬或朋友代為執行。建議由同一位家屬或朋

友全程協助您完成幫浦斷開與沖管。

- **Baxter Elastomeric Infusor 常用型號規格：**LV10 為單日 5-FU 輸注使用；而 LV5 則為雙日 5-FU 輸注使用。

Infusor 型號	Large Volume Infusor 10	Large Volume Infusor 5
圖示		
預計填充量	240 mL	240 mL
預計流速	10 mL/hr	5 mL/hr
預計輸注時間	1 天 (24 小時)	2 天 (48 小時)
流速精準度	± 10%	± 10%
可接受輸注時間範圍	43.6 至 53.3 小時	21.8 至 26.7 小時

11.4.1 Infusor 填充與準備步驟 (Filling Process)

- **初始準備。**撕除外包裝袋，並將夾鏈袋中整組管路取出展開。取下無菌保護蓋。請保留此蓋以供後續使用。取下翼狀魯爾蓋 (輸出端) 以開始進行系統排氣 (Priming)。
- **藥液吸取與初步排氣。**使用注射針筒吸取所需的藥液劑量。進行排氣，確保注射針筒內無空氣。注意：請勿在注射器上安裝針頭，以避免損壞幫浦的填充口。
- **強力潤注 (Force prime)。**將注射器尖端接上填充口，並順時針旋轉鎖緊。將已填充藥液握住注射器筒身，緩慢向下推壓筒身，使藥液逐漸充填至彈性貯藥囊中。
- **完成與最終檢查：**從填充口卸除注射針筒。重新裝回無菌保護蓋。再次移除管路末端的翼狀魯爾蓋，開始系統排氣。目視確認藥液流出且管路內已無空氣。最後依照醫療機構的規範，在給藥幫浦上貼妥藥品標籤。

11.4.2 Infusor 連接程序 (Connecting Process)

- **移除保護蓋並確認流動：**從遠端魯爾鎖上取下翼狀魯爾蓋，目視確認藥液正在流出。
- **管路連接：**將遠端魯爾鎖連接至病患的導管接頭 (如 Port-A-Cath 或 PICC 接頭)。
- **啟動流動：**若導管上有管路夾，請視需要將其鬆開，以開始藥液流動。

- **固定流量限制器 (關鍵步驟)**：將流量限制器 (Flow Restrictor) 直接貼緊皮膚並以膠帶固定。這能確保限制器維持在體溫狀態，進而維持設備流速的準確性。
- **擺放位置**：將給藥幫浦裝置的中段位置，放置在與遠端魯爾鎖相同的高度。
- **監測進度**：透過觀察氣囊大小並對照裝置上的進度線，來監測輸注的進度。

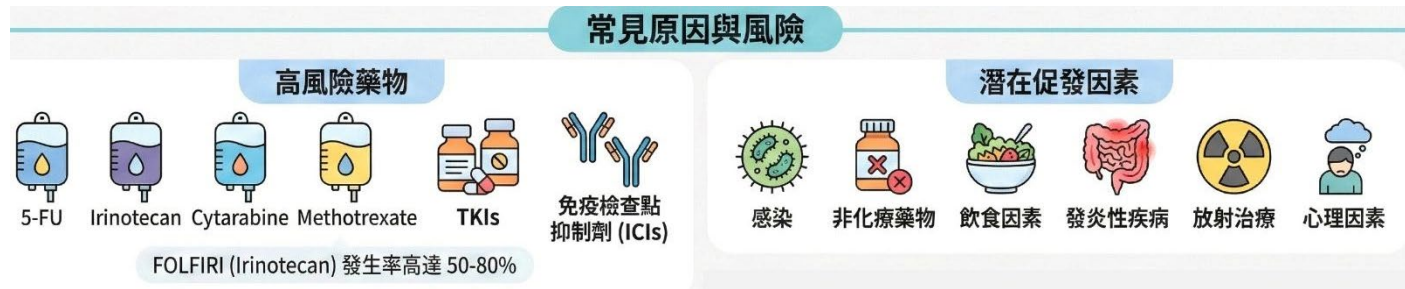
11.4.3 斷開程序與廢棄處置 (Disconnecting and Disposal)

- **確認斷開時機**：請等待直到裝置內的剩餘藥量低於 10% 後，再進行斷開連接。
- **夾閉導管**：夾緊病患的導管 (若病患導管上配有管路夾)。
- **執行斷開**：依照貴醫療機構的標準臨床規範，將給藥幫浦裝置從病患導管上斷開。
- **密封管路**：在給藥幫浦管路的末端重新裝回翼狀魯爾蓋。
- **廢棄處置**：本裝置為單次使用產品，使用後請依照當地醫療廢棄物法規進行處置。

11.5 治療相關毒性處置

11.5.1 化療引起之腹瀉 (Chemotherapy-induced diarrhea)

- 化療引起的腹瀉 (CID) 是極為常見的胃腸道毒性反應，若未及時且適當處理，可能迅速惡化為脫水、電解質失衡、腎功能衰竭，甚至導致心血管崩潰與死亡。⁽⁸⁵⁾



流行病學特徵與高風險藥物

- 特定藥物的致瀉風險顯著較高。根據分析，Irinotecan、5-FU、Methotrexate、Cytarabine，以及各類 TKIs 和免疫檢查點抑制劑，均是引發腹瀉的高風險藥物。此外，造血幹細胞移植前的預處理療法也常導致嚴重的腸道黏膜損傷與腹瀉。
- 數據顯示，在接受 FOLFIRI 療法的患者中，腹瀉的發生率高達 50% 至 80%。在這群發生腹瀉的患者中，超過 30% 會經歷第 3 級至第 5 級的嚴重腹瀉。
- 若臨床懷疑腹瀉是由免疫檢查點抑制劑所引起，其病理機制屬於免疫介導的結腸炎 (Immune-mediated colitis)，其管理策略需參照專門的免疫相關不良事件 (irAEs) 處理

指引，通常涉及皮質類固醇等免疫抑制治療，而非單純的止瀉藥物。

潛在促發因素與鑑別診斷

CID 的發生往往是多因素加成的結果。在臨床評估時，必須系統性地排除或考量其他可能導致或加重腹瀉的因素，以確保治療策略的精確性：

- **潛在惡性腫瘤**：腫瘤本身可能直接侵犯腸道、造成部分阻塞 (導致溢流性腹瀉)，或分泌血管活性腸肽 (VIP) 等激素刺激腸道分泌。
- **感染**：化療患者常伴隨免疫抑制，極易發生機會性感染。需排除艱難梭菌 (*Clostridioides difficile*)、病毒 (如諾羅病毒、輪狀病毒) 或寄生蟲感染。
- **放射治療**：若患者同時接受腹部或骨盆腔放療，射線對腸黏膜的直接損傷會顯著加劇腹瀉症狀 (放射性腸炎)。
- **飲食因素**：高纖維飲食、乳製品或辛辣食物均可能加重症狀。
- **非化療藥物**：許多輔助藥物如抗生素 (破壞腸道菌群平衡)、鴉片類藥物戒斷、SSRIs 等，均是常見的腹瀉誘因。
- **發炎性疾病**：患者原本存在的潰瘍性結腸炎或克隆氏症可能急性發作。
- **吸收不良**：如手術後的短腸症候群或胰腺功能不全。
- **神經內分泌與心理因素**：焦慮、壓力以及神經內分泌腫瘤釋放的因子。

臨床評估與分級標準 (Assessment & Grading)

準確的臨床評估是有效管理的基礎。評估內容應涵蓋症狀的持續時間、發作時機 (與化療給藥的關係)、以及伴隨的症狀群 (如腹痛、發燒、噁心)。

症狀評估與分類		嚴重程度分級 (CTCAE v5.0)		
臨床評估要點		嚴重程度	定義與臨床描述	對 ADL 影響
 持續時間  發作時機  伴隨症狀  	單純性 (Uncomplicated) CTCAE 1-2級，無其他併發症狀或危險信號。	1	 每日排便次數較基線增加 < 4次。	不影響。
	複雜性 (Complicated) CTCAE 3-4級，或1-2級伴隨腹痛、發燒、出血、脫水等。	2	 每日排便次數較基線增加 4-6次。	限制工具性 ADL (如購物、理財)。
		3	 每日排便次數較基線增加 ≥ 7次；需要住院治療。	限制自理 ADL (如洗澡、進食)。
		4	 危及生命的後果 (如血液動力學崩潰)；需要緊急介入。	-
		5	 死亡。	-

表 11.4.1 CTCAE v5.0 腹瀉分級系統

嚴重程度	定義與臨床描述	對日常生活活動 (ADL) 影響
------	---------	------------------

第 1 級 (Grade 1)	每日排便次數較基線增加 < 4 次或 造口排出量較基線輕微增加。	不影響。
第 2 級 (Grade 2)	每日排便次數較基線增加 4-6 次 或 造口排出量較基線中度增加	限制工具性日常生活活動 (Instrumental ADL)。
第 3 級 (Grade 3)	每日排便次數較基線增加 ≥ 7 次； 需要住院治療 造口排出量較基線嚴重增加	限制自理日常生活活動 (Self-care ADL)。
第 4 級 (Grade 4)	危及生命的後果 (如血液動力學崩潰) 需要緊急介入治療	-
第 5 級 (Grade 5)	死亡	-

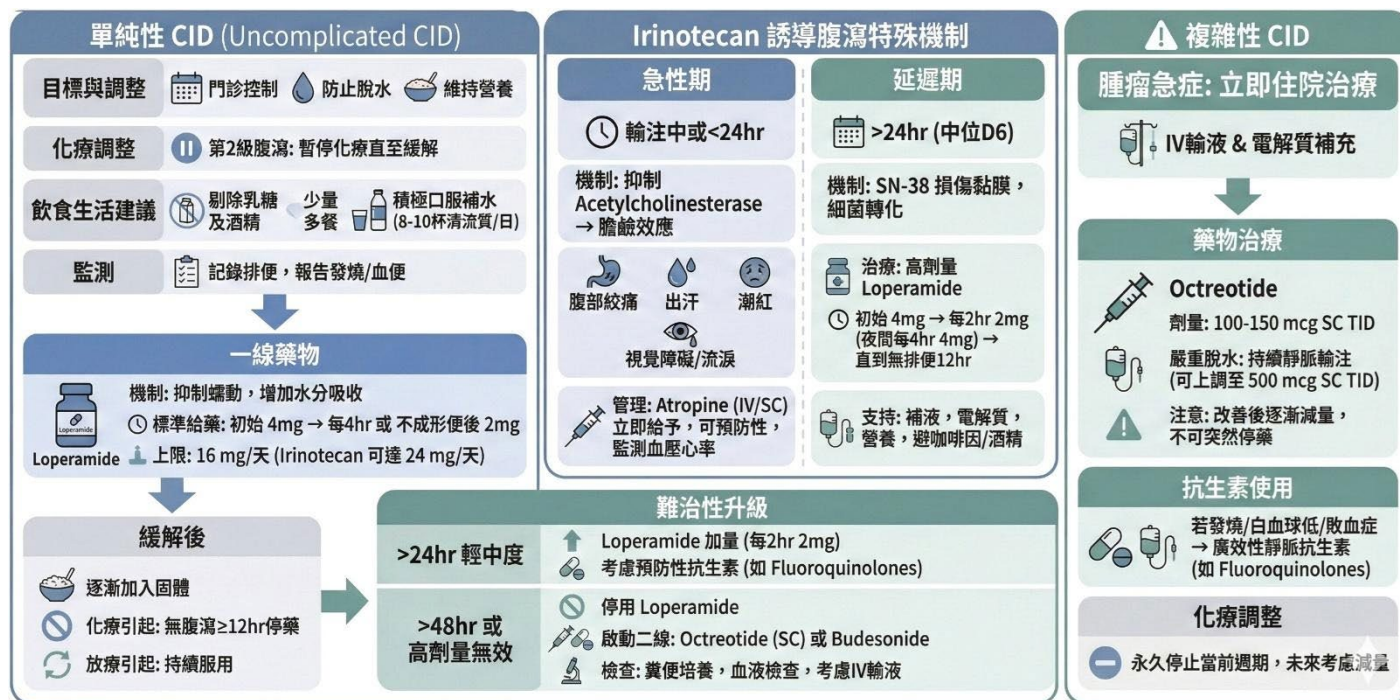
• **工具性日常生活活動 (Instrumental ADL, IADL)**：指個體適應獨立生活所需的複雜活動，包括準備餐點、購物、使用電話、理財、洗衣及乘坐交通工具等。當腹瀉達到 2 級時，患者可能因頻繁跑廁所或無法外出，但仍能自理個人衛生。

自理日常生活活動 (Self-care ADL)：指最基本的生存自我照顧活動，包括洗澡、穿衣脫衣、自己進食、如廁及服藥，且指患者並非長期臥床的狀態。

症狀分類與風險分層

為了制定精確的治療策略，臨床上將患者的症狀群分為**單純性與複雜性**兩類。這種分類法有助於快速識別高風險患者並決定是否需要住院。

- **單純性腹瀉 (Uncomplicated CID)**：定義為 CTCAE 第 1 級或第 2 級腹瀉，且患者沒有其他併發症狀或危險信號。
- **複雜性腹瀉 (Complicated CID)**：定義為 CTCAE 第 3 級或第 4 級腹瀉。
或者，雖然腹瀉等級僅為第 1 級或第 2 級，但伴隨以下任一風險因素：
 - 中度至重度腹部絞痛。
 - 第 2 級或以上的噁心和/或嘔吐 (影響口服補水能力)。
 - 體能狀態下降。
 - 發燒、敗血症或中性粒細胞減少。
 - 明顯出血或脫水徵象。



單純性 CID 的處理 (Uncomplicated CID)

對於單純性腹瀉, 治療目標是門診控制症狀, 防止脫水並維持營養。

- **化療調整**: 對於第 2 級腹瀉, 標準做法是**暫停化療**直至症狀緩解, 以避免毒性疊加。
- **飲食與生活方式建議**:
 - 建議患者**剔除所有含乳糖產品及酒精**, 因為腸黏膜受損時常伴隨乳糖酶缺乏。
 - 採取**少量多餐**策略, 並進行積極的口服補水。建議每日飲用 8-10 杯清流質液體, 如水、運動飲料或肉湯, 以補充流失的水分與鹽分。
 - 指導患者詳細記錄排便次數, 並在出現發燒、血便等複雜性徵兆時立即報告。
- **藥物治療-Loperamide 療法**:
 - **Loperamide** 是治療單純性 CID 的一線藥物。其機制是直接作用於腸壁的神經末梢, 抑制腸道平滑肌蠕動, 增加腸道傳輸時間, 從而增加水分吸收。
 - **標準給藥方案**: 初始劑量口服 4 mg, 隨後每 4 小時口服 2 mg, 或在每次不成形糞便後口服 2 mg。
 - **劑量上限**: 一般建議不超過 16 mg/天。然而, 對於 Irinotecan 引起的腹瀉, 臨床指引允許並建議使用更高劑量, 最高可達 **24 mg/天**, 以對抗其強烈的致瀉作用。
- **緩解後的處置**:
 - 若腹瀉緩解, 應繼續飲食調整, 並逐漸嘗試加入固體食物。

- 化療引起的腹瀉：患者在**無腹瀉至少 12 小時**後可停用 Loperamide。
- 放療引起的腹瀉：整個放療療程中持續服用 Loperamide 以維持控制。
- **難治性單純性腹瀉的升級治療：**
 - 服用 Loperamide 24 小時後仍有輕至中度腹瀉：應將 Loperamide 劑量增加至**每 2 小時 2 mg**，並考慮開始口服抗生素 (如 Fluoroquinolones) 以預防腸道感染。
 - 服用 Loperamide 超過 48 小時 (或高劑量 Loperamide 24 小時後) 症狀仍未改善：
 - 停用 Loperamide (因已無效)。
 - 啟動二線止瀉藥物 **Octreotide 100-150 mcg SC**，或 **Budesonide**。
 - 此時應安排患者進行完整的糞便病原體培養與血液檢查 (電解質、血球計數)，並視需要給予靜脈輸液。
 - 對於放療引起的腹瀉，患者可繼續嘗試高劑量 Loperamide，但需頻繁評估。

複雜性 CID 的處理 (Complicated CID)

複雜性腹瀉屬於腫瘤急症，需要積極的醫療介入。

- **住院治療：**患者應立即住院，並開始靜脈輸液 (IV hydration) 及電解質補充，以糾正脫水與酸鹼失衡。
- **Octreotide 治療：**
 - 能抑制多種胃腸激素 (如 VIP、胃泌素) 的分泌，減少腸道分泌並延長傳輸時間。
 - **建議劑量：**100 至 150 mcg SC TID。
 - 若患者嚴重脫水，可考慮**持續靜脈輸注 (25 至 50 mcg/小時)**，劑量可逐步上調至 **500 mcg SC TID**，直到腹瀉獲得控制。
 - **重要提示：**症狀改善後應逐漸減量 (Titrated off)，不可突然停藥，以免反彈。
- **抗生素使用：**若有發燒、白血球低下或敗血症跡象，必須給予廣效性靜脈抗生素 (如 Fluoroquinolones)。
- **化療調整：**必須**永久停止**當前的細胞毒性化療週期，直至所有症狀完全緩解。在未來的治療週期中，應考慮減少化療劑量 (Dose reduction)。

Irinotecan 誘導腹瀉的特殊機制與管理

- Irinotecan 引起的腹瀉具有獨特的雙相特徵，分別為急性期與延遲期，其病理機制截然不同，需採取針對性的管理策略。

Irinotecan 誘導的急性期腹瀉 (Acute Phase)

- **發生時間**：發生在輸注期間或輸注結束後 24 小時內。
- **病理機制**：Irinotecan 能直接抑制 **Acetylcholinesterase**，導致乙醯膽鹼在突觸間隙堆積，引發強烈的膽鹼效應。
- **臨床症狀**：這是一種膽鹼能症候群 (Cholinergic syndrome)，除了腹瀉外，常伴隨腹部絞痛、出汗、潮紅、流涎、視覺障礙及流淚。
- **管理**：使用抗膽鹼藥物 **Atropine**。
 - 建議在出現症狀時立即給予 0.25 至 1 mg IV or SC (最大累積劑量 1.2 mg)。
 - 對於曾發生急性反應的患者，可在後續週期的化療前預防性給予 Atropine。
 - 需密切監測患者的血壓與心率。

Irinotecan 誘導的延遲期腹瀉 (Delayed Phase)

- **發生時間**：輸注 24 小時後發生，中位發作時間為第 6 天 (範圍 2-12 天)，是 irinotecan 的劑量限制性毒性。
- **病理機制**：這是一個複雜的分泌性與滲出性過程。
 - Irinotecan 的活性代謝物 **SN-38** 經膽汁排入腸道後，會直接損傷腸黏膜上皮細胞。
 - Irinotecan 本身也會導致黏蛋白分泌增加及結腸損傷
 - 腸道內的細菌 (特別是產 β -葡萄糖醛酸酶的菌群) 會將已去活化的 **SN-38G** 重新轉化為具細胞毒性的 **SN-38**，造成二次損傷。
- **延遲性腹瀉治療**：
 - **Atropine** 在此階段無效。
 - **高劑量 Loperamide** 療法：初次腹瀉服用 4 mg，隨後每 2 小時服用 2 mg (夜間每 4 小時 4 mg)，直到無排便 12 小時。此方案允許超過標準日劑量上限 (24 mg)。
 - **支持性療法**：包括補液、電解質平衡及營養支持。避免咖啡因與酒精。

表 11.5 CID 藥物治療總表

藥物	藥理機制	建議劑量	治療定位	臨床備註
Loperamide	作用於腸壁鴉片受體，抑制平滑肌收縮，減緩蠕	4 mg STAT, 2 mg Q2-4H,max: 16 mg/d, 24	單純性腹瀉首選	能有效減少排便頻率與糞便體積

	動	mg/d (irinotecan)		
Tincture of Opium	增加腸道肌張力 減少分泌 大幅延長傳輸時間	10-15 滴溶於水 Q3-4H	持續性單純性腹瀉的二線替代藥物	口感極苦，務必稀釋
Octreotide	抑制 VIP 等激素 減少腸液分泌並增加吸收	100-150 mcg SC TID 視情況上調	複雜性腹瀉或難治性單純性腹瀉的一線用藥	對化療及放療引起的腹瀉均有效
Budesonide	局部作用強的皮質類固醇	9 mg PO QD	持續性單純性腹瀉的二線選擇	Loperamide 無效且不適合強效鴉片類藥物的患者適用
吸附劑如車前子 甲基纖維素	吸收水分形成凝膠	7.5-30 g PO QD	輔助替代療法	效果有限 且體積大易致腹脹
益生菌	調節腸道菌群	劑量未定	輔助療法	免疫功能嚴重受損患者應避免使用

11.5.2 Oxaliplatin 引起之神經毒性 (Neurotoxicity)

Oxaliplatin 為治療 CRC 的基石藥物。然而其獨特的神經毒性常成為劑量限制因素，嚴重影響患者的生活功能。其神經毒性分為**急性**與**慢性**兩種截然不同的形式。⁽⁸⁶⁾

Oxaliplatin 引起之急性神經毒性



發生率: 極高 (85-95%)

病理機制

機制: Oxalate 整合 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, 導致神經元 Na^+ 通道異常, 產生過度興奮



發作特徵

發作: 輸注期間或後數天內, 暫時性 (一週內緩解), 後續週期反覆發作
低溫是最強誘發因子 (冷空氣, 冷飲, 冷物體)



臨床症狀



感覺異常 (Paresthesia): 手腳口喉刺痛麻木 (約65%無痛, 11%疼痛)
感覺遲鈍 (Dysesthesia): 對觸摸或溫度異常敏感 (約68%)
假性喉痙攣 (Pseudolaryngospasm): 喉嚨緊縮, 吞嚥/呼吸困難主觀感覺 (約38%)



關鍵鑑別 非過敏/水腫 (無喘鳴, 血氧正常), 避免誤診停藥

預防與管理



- 預防: 延長輸注時間 (從2hr至6hr) 以降低峰值濃度
- 衛教: 避免冷刺激
- 不推薦: 常規使用鈣鎂輸注 (對急性預防效果不明顯)
- 管理: 確認假性喉痙攣可延長輸注或衛教管理, 非停藥



慢性神經毒性



發生率: 累積性 (隨劑量增加惡化), 總體約 16-21%

病理機制

機制: 結構性損傷, 包括鉑類在 DRG 長期積累, 微管損傷, 線粒體DNA損傷



發作特徵

滑行現象 (Coasting Phenomenon): 停藥後前 2-3 個月症狀仍可能持續惡化, 隨後進入緩慢恢復期



臨床症狀



表現: 本體感覺缺失 (步態不穩), 精細觸覺喪失 (難扣鈕扣), 震動感減退

分布: 對稱性手套-襪子分布 (肢體末端向近端)

運動功能受損較少見 (嚴重病例可能出現肌肉無力)

預防與治療策略



- 預防: "Stop-and-Go" 策略 (如 OPTIMOXT1), 平衡療效與毒性, 降低嚴重神經毒性
- 藥物治療 (ASCO 中度建議): Duloxetine (治療疼痛性周邊神經病變, 唯一有較強證據)
- 其他藥物: Gabapentin, Pregabalin 等缺乏一致療效證據

急性神經毒性 (Acute Neurotoxicity)

- **病理機制:** Oxaliplatin 的代謝物 Oxalate 會整合細胞外液中的鈣 (Ca^{2+}) 和鎂 (Mg^{2+}) 離子。鈣離子的減少干擾了神經元中 Voltage-gated Na^+ channels 的關閉, 導致神經元處於過度興奮狀態, 產生高頻重複放電。
- **發生率:** 極高, 約 85%至 95%的患者在治療期間會經歷。
- **發作特徵:** 通常在輸注期間或結束後數小時至數天內迅速發作。症狀通常是暫時性的, 約一週內可緩解, 但會在後續週期反覆發作。
- **低溫是最強的誘發因子。** 接觸冷空氣、飲用冷飲或觸摸冷物體會加重症狀。
- **臨床症狀:**
 - **感覺異常 (Paresthesia):** 手、腳、口周或喉嚨的刺痛與麻木。約 65%為無痛性, 11% 伴隨疼痛。
 - **感覺遲鈍 (Dysesthesia):** 約 68%患者發生, 表現為對觸摸或溫度的異常敏感。
 - **咽喉感覺異常 (Pharyngolaryngeal Dysesthesia):** 發生率約 38%。表現為喉嚨緊縮感、吞嚥困難或呼吸困難的主觀感覺, 甚至伴隨下顎痙攣。
 - **關鍵鑑別:** 這是感覺神經的異常放電, **並非**真正的喉頭水腫或支氣管痙攣 (無喘鳴聲, 血氧通常正常)。患者常感到極度恐慌, 以為自己無法呼吸 (Loss of breathing sensation)。
 - **臨床意義:** 必須正確區分此症狀與藥物過敏反應 (Hypersensitivity)。誤診可能導

致不必要地永久停用有效藥物。若確認為假性喉痙攣，可透過延長輸注時間或衛教患者避免冷刺激來管理，而非停藥。

慢性神經毒性 (Chronic Neurotoxicity)

為一種累積性的感覺神經病變 (Sensory Neurotoxicity)，症狀隨劑量增加而惡化。

- **發生率：與累積劑量直接相關。**當累積劑量達到 780-850 mg/m² 時，約 10-15% 的患者會出現中度神經病變。總體發生率約 16-21%。
- **症狀表現：**
 - **表現：**本體感覺缺失 (導致步態不穩)、精細觸覺喪失 (難以扣鈕扣)、震動感減退。
 - **分布呈對稱性的手套-襪子分布**，從肢體末端向近端蔓延。
 - 運動功能受損較少見，但在嚴重病例中可能出現肌肉無力。
- **滑行現象 (Coasting Phenomenon)：**
 - 這是 Oxaliplatin 神經毒性最令人困擾的特徵。即使在**停止化療後**的前 2-3 個月內，神經病變症狀仍可能**持續惡化**，隨後才進入緩慢的恢復期。
 - 這意味著治療結束時的評估可能低估了患者最終的神經損傷程度。
- **病理機制：**與急性期不同，慢性毒性涉及神經元的結構性損傷。機制包括鉑類藥物在**背根神經節 (Dorsal Root Ganglion, DRG)** 的長期積累、微管損傷導致軸突運輸受阻，以及線粒體 DNA 損傷引發的氧化壓力。

預防與治療策略

- **急性神經毒性的預防：**
 - **延長輸注時間：**從 2 小時延長至 6 小時，可降低藥物峰值濃度以減少急性發作。
 - **鈣/鎂 (Ca/Mg) 補充爭議：**早期的回顧性研究認為補充 Ca/Mg 可預防急性毒性。然而隨機對照試驗 **N08CB/Alliance** 證實**鈣鎂輸注無法預防累積性神經毒性**，且對急性毒性的預防效果不明顯。目前 NCCN 與 ASCO 指引**不推薦**常規使用鈣鎂輸注。⁽⁸⁷⁾
- **慢性神經毒性的預防-"Stop-and-Go"策略：**
 - **OPTIMOX1 試驗**中將 FOLFOX 分為兩階段：6 個週期的 FOLFOX7 後，停用 Oxaliplatin，再給 12 週期的 5-FU/LV 維持治療，復發時再引入 FOLFOX7。⁽⁶⁸⁾
 - **結果：**在不犧牲 OS 和 PFS 的前提下，顯著降低了第 3/4 級神經毒性的發生率。這已成為臨床上平衡療效與毒性的標準做法。

- 藥物治療：

- **Duloxetine**：ASCO 指引給予中度建議，用於治療化療引起的疼痛性周邊神經病變。這是目前唯一有較強證據支持的藥物。
- 其他藥物 (如 **Gabapentin, Pregabalin, Tricyclic antidepressants**) 雖常被使用，但在高品質試驗中缺乏一致的療效證據。

11.5.3 手足症候群 (HFS) 與手足皮膚反應 (HFSR)

這兩個術語常被混用，但在病因、臨床表現上有顯著差異，需精確區分。(88)

	手足症候群 (HFS)	手足皮膚反應 (HFSR)
特徵	別名：Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)	別名：無
致病藥物	 化療藥物：Capecitabine, 5-FU, Liposomal Doxorubicin, Ara-C	 TKIs：Sorafenib, Sunitinib, Regorafenib, Pazopanib, Apatinib
病理機制	 藥物經汗腺排泄至掌蹠，直接細胞毒性損傷	 血管內皮細胞與纖維細胞修復受抑制，累積微創傷無法修復
臨床表現	 瀰漫性紅斑、水腫，隨後脫屑，邊界不清，主要刺痛、燒灼感	 局限性強，受壓點（腳跟、跖骨頭）過度角化、水泡，周圍紅暈，疼痛強烈影響行走
發生時間	 變異大，數天至數月（最長10個月）	 發作較早，通常治療開始後2至4週內
預防處置療法		
預防	 避免熱水浸泡，減少手足摩擦	 治療前全身皮膚檢查，預先去除厚繭；穿寬鬆鞋襪、用軟墊，避免摩擦與劇烈運動
	 保濕：建議每日兩次含 10% 尿素 (Urea) 乳膏 (針對 HFSR 證據支持) 或高油脂保濕劑	 不建議：維生素 B6 (Pyridoxine) 對預防 Capecitabine HFS 無效
治療	第 1 級  第 1 級：維持藥物劑量。外用 20% 尿素乳膏 BID + 強效類固醇 (如 Clobetasol 0.05%) 乳膏 QD	第 2 級  第 2 級：維持劑量但密切監測。加強外用藥頻率，給予口服止痛藥 (NSAIDs, GABA 激動劑或鴉片類)。若 2 週未改善視為第 3 級
		第 3 級  第 3 級：暫停抗腫瘤治療，直至毒性降至 0-1 級。使用強效類固醇乳膏與止痛藥膏

- 預防：

- **HFSR**：治療前應進行全身皮膚檢查，預先去除手足厚繭。穿著寬鬆鞋襪，使用軟墊，避免摩擦與劇烈運動。
- **HFS**：避免熱水浸泡，減少手足摩擦。
- **保濕**：建議使用含 **10% 尿素 (Urea)** 的乳膏 (針對 HFSR 有證據支持) 或高油脂保濕劑，每日兩次。

- 治療：

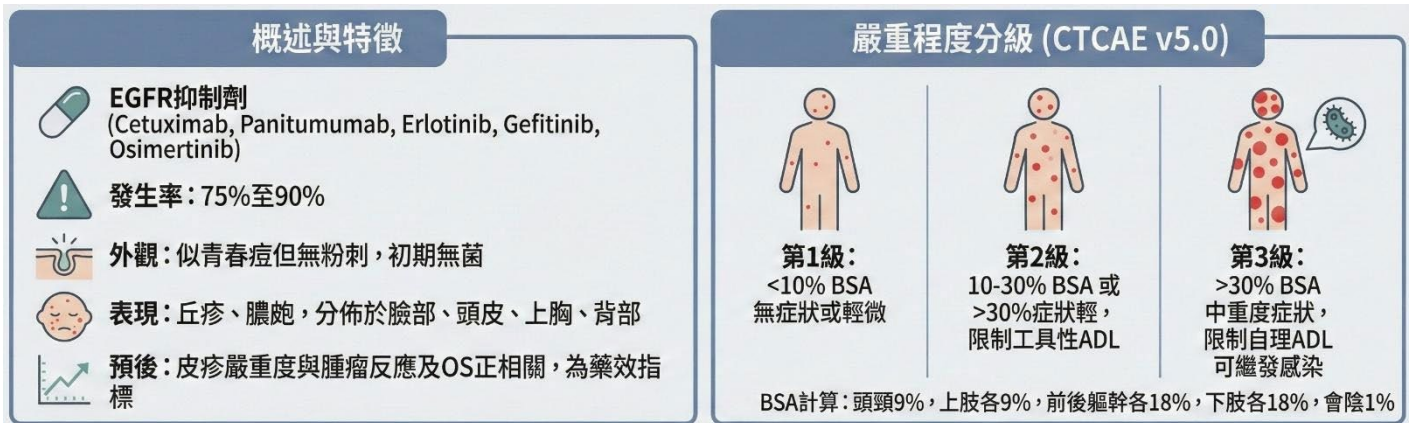
- **第 1 級**：維持藥物劑量。使用 20% 尿素乳膏 BID + 強效類固醇 (如 Clobetasol 0.05%) 乳膏 QD。
- **第 2 級**：維持劑量但需密切監測。加強外用藥頻率，並給予口服止痛藥 (NSAIDs,

GABA 激動劑或鴉片類)。若 2 週後未改善，則視為第 3 級處理。

- **第 3 級：暫停抗腫瘤治療**，直至毒性降至 0-1 級。使用強效類固醇乳膏與止痛藥膏。
- **無效療法(不建議)**：隨機對照試驗顯示，**維生素 B6 (Pyridoxine)** 對預防 Capecitabine 引起的 HFS 無效，不應推薦使用。

11.5.4 EGFR 抑制劑相關之痤瘡性皮炎

痤瘡性皮炎 (Acneiform) 是 EGFR 抑制劑 (如 Cetuximab, Panitumumab, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) 最標誌性的副作用，發生率高達 75%至 90%。



- **痤瘡性皮炎臨床特徵：**
 - 雖然外觀似青春痘但非青春痘 (無粉刺 comedones)，且初期通常無菌。
 - 表現為丘疹 (Papules) 和膿疱 (Pustules)，主要分佈於皮脂腺豐富區域 (臉部、頭皮、上胸、背部)。
 - **預後關聯：**多項研究證實，**皮疹的嚴重程度與腫瘤治療的反應率及 OS 呈正相關**。為藥效動力學的替代指標。治療目標應是控制皮疹以維持劑量，而非輕易停藥。
- **嚴重程度分級 (CTCAE v5.0)：**
 - 分級依據**受影響的體表面積 (Body Surface Area, BSA)** 及**症狀嚴重度**。BSA 計算採用**九分法則 (Rule of 9)**：頭頸部、每側上肢各 9%，前軀幹、後軀幹各 18%，每側下肢 18%，會陰 1%。
 - **第 1 級：**<10% BSA，無症狀或輕微。
 - **第 2 級：**10-30% BSA；或>30%BSA 但症狀輕微；限制工具性 ADL。
 - **第 3 級：**>30% BSA，中重度症狀；限制自理 ADL；可能有繼發性感染。
- **STEPP 試驗與預防性給藥 (Pre-emptive Skin Management)：**

預防與管理 (STEPP試驗)

標準預防方案 (治療開始前1天或當天開始，持續6週)



保濕劑：
全身使用



防曬乳：
避免紫外線
(光敏性)



弱效類固醇：
Hydrocortisone 1%乳膏
(易發部位)



口服抗生素：
Doxycycline 100mg BID 或
Minocycline 100mg QD
(抗發炎作用)

Doxycycline對腎功能不全較安全；Minocycline光敏性較低

禁忌 (不建議使用)



傳統抗痤瘡藥：
Benzoyl peroxide,
Retinoids
(會加重皮膚乾燥)

- STEPP 試驗比較了預防給藥與反應性處理 (出現皮疹才治療) 的效果。結果顯示，預防顯著降低 2 級以上皮膚毒性發生率 (29% vs 62%)，且未影響化療療效。(89)
- 標準預防方案 (建議從治療開始前 1 天或當天開始，持續 6 週)：
 - 保濕劑：全身使用。
 - 防曬乳：避免紫外線加劇皮疹 (光敏性)。
 - 弱效類固醇：如 Hydrocortisone 1%乳膏，塗抹於易發部位。
 - 口服抗生素：Doxycycline 100 mg BID 或 Minocycline 100 mg QD。
- 抗生素選擇：Tetracyclines 在此的作用主要是抗發炎而非抗菌。Doxycycline 對腎功能不全者較安全；Minocycline 光敏性較低，適合陽光強烈地區。
- 禁忌：應避免使用傳統抗痤瘡藥物 (如：Benzoyl peroxide, Retinoids)，因為它們會過度乾燥皮膚，加重 EGFR 抑制劑引起的皮膚屏障損傷。

11.5.5 單株抗體相關過敏反應

單株抗體引起的輸注反應和過敏反應仍是臨床管理的一大挑戰。(90)

- 症狀表現：皮膚 (潮紅、皮疹、搔癢)、呼吸系統 (呼吸困難、支氣管痙攣)、全身症狀 (發燒、寒顫、rigor) 及心血管系統 (低血壓、休克) 或噁心與嘔吐。
- 發生時機：大多數反應發生在第 1 次或第 2 次輸注的前幾分鐘內 (即刻反應)。然而，約有 10%至 30%的反應屬於延遲型，這增加了院外管理的難度。
- 發生率：總體發生率可達 20%，但嚴重的第 3 至 5 級反應相對罕見 (<5%)。
- 病理機制：
 - 第一型過敏反應 (Type I Hypersensitivity)：由 IgE 介導。藥物作為抗原與肥大細胞表面的 IgE 結合，導致 Histamine 大量釋放。這在 Cetuximab 的反應中尤為典型。
 - 細胞激素釋放症候群 (Cytokine Release Syndrome)：非 IgE 介導，由免疫細胞被激活後釋放大量細胞激素引起。

預防與管理策略

- **高風險識別：**
 - **抗體類型：**嵌合抗體 (Chimeric, 如 Cetuximab) 比人源化抗體 (Humanized) 或全人源抗體 (Fully human) 更易引起過敏。
 - 目前尚無標準的臨床篩檢測試來預測過敏風險。
- **預防性藥物 (Premedication)：**
 - 雖然無統一標準，但通常包括：**Acetaminophen**、**H1 拮抗劑 (Diphenhydramine)**、**H2 拮抗劑 (Famotidine)** 以及 **Corticosteroids**。
 - 皮質類固醇 (如 Dexamethasone 8-20 mg) 已被證明能有效預防或減輕非 IgE 介導的輸注反應。應在首次給藥時使用並持續整個療程。
- **替代療法：**
 - 對於發生 Cetuximab 嚴重過敏反應的患者，**Panitumumab** 是安全的替代選擇。
 - Panitumumab 是全人源單株抗體不含 alpha-gal 糖基，故不會與抗 alpha-gal IgE 發生交叉反應。研究顯示對 Cetuximab 過敏患者，可順利接受 Panitumumab。

11.5.6 其他療法併發症

- **腸道功能障礙：**特別是低位直腸癌術後患者，常面臨頻便、急便或失禁 (LARS 症候群)。造口患者則需面對造口照護與身體心像問題。
- **心理社會支持：**焦慮、憂鬱、重返職場困難應納入常規的生存照護計畫。

結語

- 大腸直腸癌在台灣發生率極高，早期篩檢是預後的關鍵。透過糞便潛血 (FIT) 與大腸鏡能有效發現並切除息肉，大幅降低癌變風險。落實健康習慣及針對高風險族群的定期追蹤，是預防工作的首要重點。
- 準確診斷需結合影像檢查、病理分級及基因檢測，遵循 AJCC 第八版系統 TNM 分期。這是定義病情、制定治療計畫與預測生存獲益的核心基準。
- 第一至三期結腸癌以完整的手術切除為治癒核心。針對所有第三期及具高風險特徵的第二期患者，建議接受 3 至 6 個月的輔助化療 (如 FOLFOX)，以顯著提升無病存活期率。
- 單處轉移性大腸癌 (mCRC) 的療法包含手術，全身化療的術前輔助療法，或是針對無法切除患者的全身性轉化療法。提升了腫瘤降階機會甚至是治癒的機會。
- mCRC 的第一線治療需依據 RAS/BRAF 狀態與腫瘤部位決定。WT 且左側首選抗 EGFR 藥物聯合化療，右側或突變型則優先考慮抗 VEGF 標靶藥物搭配強化化療組合。
- 後線治療視患者反應與體能，彈性選用 Regorafenib、TAS-102 或最新免疫藥物。針對肝、肺或腹膜局部轉移，可結合消融、放療或減積手術 (CRS/HIPEC)，透過多專科綜合手段最大化控制疾病進展。
- 闌尾腫瘤具特殊分期指標，需個別管理。所有患者均需落實長期的術後追蹤計畫，包含定期檢測 CEA 與影像追蹤。系統性的隨訪能及時偵測復發，確保患者獲得最及時的干預與持續性的醫療照護。

作者：傅彥崑 藥師

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Colon Cancer. Version 5.2025. Published 2025. Accessed January 12, 2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients®: Colon Cancer. 2025. Accessed January 12, 2026. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/colon-patient.pdf>.
3. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019;14(2):89-103.
4. Jacobson BC, Anderson JC, Burke CA, et al. Optimizing Bowel Preparation Quality for Colonoscopy: Consensus Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2025;120(4):738-764.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients®: Colorectal Cancer Screening. National Comprehensive Cancer Network; 2024. Accessed January 12, 2026. https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/colorectal_screening-patient.pdf.
6. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare. 2022 Cancer Registry Annual Report (Taiwan). Health Promotion

Administration, Ministry of Health and Welfare; 2024. Accessed January 12, 2026.

7. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(6):786-788.
8. Kimmie Ng et al. SUNSHINE: Randomized double-blind phase II trial of vitamin D supplementation in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.. *J Clin Oncol* 35, 3506-3506(2017).
9. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-2919.
10. Romiti A, Roberto M, Marchetti P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(5):905-913.
11. Wang C, Gao Z, Shen Z, et al. Five-Year Prognosis of Complete Mesocolic Excision in Patients with Colon Cancer: A Prospective, Nonrandomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2022;235(4):666-676.
12. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(1):1-10.
13. Kumar A, Gautam V, Sandhu A, Rawat K, Sharma A, Saha L. Current and emerging therapeutic approaches for colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg*. 2023 Apr 27;15(4):495-519.
14. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-2029.
15. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4176-4187.
16. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1261-1270.
17. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3153-3162.
18. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-2704.
19. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3733-3740.
20. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-1188.
21. Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. *Colorectal Dis*. 2012;14(1):48-55.
22. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2624-2634.
23. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3768-3774.
24. Tie J, Wang Y, Lo SN, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. *Nat Med*. 2025;31(5):1509-1518.
25. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, et al. CIRCULATE-Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2021;112(7):2915-2920.
26. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1541-1552.
27. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(21):1949-1958.
28. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially

- resectable hepatic colorectal metastases. Arch Surg. 2006;141(12):1220-1227.
29. Tsai MS, Su YH, Ho MC, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. Ann Surg Oncol. 2007;14(2):786-794.
 30. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2021;39(34):3789-3799.
 31. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1208-1215.
 32. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(3):398-411.
 33. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg. 2002;235(6):759-766.
 34. Maximiliano Gelli et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase II trial (PRODIGE 43 - PACHA-01). J Clin Oncol 41, 3515-3515(2023).
 35. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res. 2012;32(4):1387-1395.
 36. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXfire, SIRFLOX, and FOXfire-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2017;18(9):1159-1171.
 37. van der Lei S, Puijk RS, Dijkstra M, et al. Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2025;26(2):187-199.
 38. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, et al. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). J Thorac Oncol. 2020;15(7):1200-1209.
 39. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):256-266.
 40. Koen Rovers et al. Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6). J Clin Oncol 43, 3505-3505(2025).
 41. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol. 2021;39(10):1098-1107.
 42. van der Kruijsen DEW, Elias SG, Vink GR, et al. Sixty-Day Mortality of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Randomized to Systemic Treatment vs Primary Tumor Resection Followed by Systemic Treatment: The CAIRO4 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2021;156(12):1093-1101.
 43. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. J Clin Oncol. 2012;30(26):3223-3228.
 44. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2004;15(6):933-939.
 45. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol. 2014;25(5):1018-1025.
 46. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol. 2019;37(35):3401-3411.
 47. 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 Clin Oncol. 2020;38(27):3175-3184.
 48. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22(2):229-237.

49. Inada R, Nagasaka T, Shimokawa M, et al. Phase 3 trial of sequential versus combination treatment in colorectal cancer: The C-cubed study. *Eur J Cancer*. 2022;169:166-178.
50. Elske C, Gootjes et al. Primary outcome analysis of the ORCHESTRA trial: A randomized phase III trial of additional tumor debulking to first-line palliative systemic therapy for patients with multiorgan metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 42, LBA3502-LBA3502(2024).
51. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1609-1618.
52. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1713-1729.
53. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-1075.
54. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(15):1271-1282.
55. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-1034.
56. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2125-2139.
57. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-1643.
58. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2025;392(24):2425-2437.
59. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):496-508.
60. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):3332. Published 2023 Jun 7.
61. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(9):1147-1162.
62. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-2218.
63. 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 Clin Oncol*. 2022;40(2):161-170.
64. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383-395.
65. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.
66. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-282.
67. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-824.
68. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):394-400.
69. 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. *Lancet*. 2015;385(9980):1843-1852.
70. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1355-1369.

71. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
72. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-3506.
73. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508.
74. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1657-1667.
75. 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. *Lancet.* 2013;381(9863):303-312.
76. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-629.
77. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1070-1082.
78. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023;402(10395):41-53.
79. Zakka K, Williamson S, Jiang R, et al. Is adjuvant chemotherapy beneficial for stage II-III goblet cell carcinoid/goblet cell adenocarcinoma of the appendix?. *Surg Oncol.* 2021;36:120-129.
80. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(3):263-270.
81. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, Renehan AG, Horváth-Puhó E, Pahlman L, Sørensen HT; COLOFOL Study Group. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 22;319(20):2095-2103.
82. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1188-1196.
83. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TÅ, et al. Aspirin As Secondary Prevention in Patients With Colorectal Cancer: An Unselected Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2501-2508.
84. Baxter Healthcare Corporation. Elastomeric Products Professional Guide. Baxter Healthcare Corporation; 2017. Accessed January 18, 2026.
85. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2(1):51-63.
86. Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(3):377-387.
87. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3416-3422.
88. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):787-794.
89. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1351-1357.
90. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs.* 2009;20(1):1-6.

