

CSCO 结直肠癌指南 2018 年更新

袁瑛 丁克峰 张苏展
浙江大学医学院附属第二医院

CSCO 结直肠癌诊疗指南在 2017 年 4 月份正式发布,在全国 20 个省份开展了 30 余场的巡讲。经过一年的临床应用,结合国内外最新进展、收集了来自参加巡讲的讲者和 800 多位临床医生的意见反馈,我们组织专家对 2017 版指南进行了修订,增加了一些新进展,更新了一些新的证据和推荐,并纠正和整理了一些文字歧义,在 2018 年 4 月正式发布了 2018 版。

根据 CSCO 统一的修订要求,按照证据级别、国家医保可及性和专家共识度等因素,新版结直肠癌指南结构由“基本策略+可选策略”统一修订为 I 级、II 级和 III 级专家推荐。结直肠癌诊疗指南的总体框架不变,依然分为诊疗总则、诊断原则、结肠癌的治疗原则、直肠癌的治疗原则、遗传性结直肠癌的筛查和基因诊断原则共 5 部分。新版指南开篇总结了和 2017 年版本相比的主要内容更新,共 29 个条目。第一部分诊疗总则无大的修改外,其余部分主要更新如下:

一、诊断原则的更新:影像学 and 病理学

(一) 更新环周切缘概念,将影像学纳入直肠癌风险度分层评估

新指南修正了环周切缘(CRM)阳性的影像学诊断标准,规定直肠系膜内转移性淋巴结/癌结节,直肠壁外血管侵犯与直肠系膜筋膜(MRF),相邻器官及结构的关系,距离小于 1mm,即影像诊断为 CRM 阳性,并推荐使用盆腔高分辨率 MRI 判断原发肿瘤^[1,2]。其次,参照 ESMO-2017 指南,更新直肠癌风险度分层(表 1),影像学中加入了 MRF 和 EMVI 的评估,但需明确的是,目前尚无统一的低、中、高位直肠癌诊断标准,故暂根据 ESMO-2017 指南的建议将直肠按距肛缘 0~5cm,5~10cm 和 10~15cm 分为低、中、高位直肠癌^[3]。影像学部分最后特别强调了至今尚无直肠癌新辅助化疗效果评价的影像学指标,旨在呼吁结合临床、影响及病理等多因素建立新辅助化疗疗效的评价模型。

表 1 根据 ESMO-2017 指南的直肠癌风险度分层

极低度风险	T ₁ ,sM,cNO
低度风险	T ₁ -T ₂ ;中/高位 T _{3a/b} N ₀ (或高位 N ₁), MRF-,EMVI-

续表

极低度风险	T ₁ ,sM,cNO
中度风险	极低位 T ₂ ,低/中/高位 T _{3a/b} ,N ₁₋₂ (非结外种植),MRF-,EMVI-
高度风险	极低位 T ₃ ,低/中位 T _{3c/d} ,N ₁ -N ₂ (结外种植),MRF-,EMVI+
极高度风险	极低位 T ₄ ,低/中/高位 T ₃ 并 MRF+, T4b,侧方淋巴结+

(二) 阐述微卫星不稳定和错配修复蛋白之间的相关性,并更新肿瘤退缩分级和结直肠癌临床分期系统

新指南根据近年来对于微卫星不稳定检测结果和错配修复蛋白免疫组化检测结果之间的相关性的研究进行了总结,并将其相关性清晰地阐述为 dMMR=MSI-H;pMMR=MSI-L 或 MSS;其次,参照美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(AJCC/UICC)更新的第 8 版肿瘤退缩分级(TRG)评分(表 2)和结直肠癌临床分期系统对本指南进行了相应的更新。

2018 年 1 月启用的 AJCC/UICC 第 8 版结直肠癌 TNM 分期^[4]与旧版相比更新不多,主要是增加了对腹膜转移的分期评估。M1 定义为存在一个或多个远隔部位、器官或腹膜的转移;M1a 定义为远处转移局限于单个远隔部位或器官,无腹膜转移;M1b 定义为远处转移分布于两个及以上的远隔部位或器官,无腹膜转移;M1c 定义为腹膜转移,伴或不伴其他部位或器官转移。

表 2 TRG 评分

肿瘤退缩评级	注释
0(完全退缩)	镜下无可见的肿瘤细胞
1(接近完全退缩)	镜下仅见单个或小灶肿瘤细胞
2(部分退缩)	有明显退缩但参与肿瘤多于单个或小灶肿瘤细胞
3(退缩不良或无退缩)	参与肿瘤范围广泛,无明显退缩

注:TRG 评分仅限于原发肿瘤经放化疗后的病灶评估;肿瘤细胞是指存活的细胞,不包括退变、坏死细胞;无细胞成分的粘液湖不能被评估为肿瘤残留。

二、治疗原则的更新

(一) 结肠癌治疗原则更新

1. 强调 T₁ 结肠癌采用内镜治疗后的风险说明 根据日本消化内镜协会指南中提出的 T₁ 期结肠癌伴区域淋巴结转移的风险约有 15%, 而肠镜下局部切除无法明确淋巴结状态, 故推荐在 T₁ (SM) 癌患者在内镜治疗后, 不仅局部行结肠镜检查, 同时需检测 CEA、腹部超声、胸部和腹部 CT^[5]。

2. 结合 IDEA 研究结果对Ⅲ期结肠癌辅助化疗的更新 新指南基于备受关注的 IDEA 研究的结果^[6], 即Ⅲ期低危病人 (T₁₋₃ N₁) 运用 CapeOx 方案辅助化疗 3 个月的疗效在 3 年 DFS 上不劣于接受 6 个月治疗的疗效, 且神经毒性明显下降。结合中国专家们的意见, 在辅助化疗部分增加了注释说明——低危Ⅲ期 (T₁₋₃ N₁) 患者可考虑选择为期 3 个月的 CapeOx 方案辅助化疗。

3. 转移性结肠癌新增姑息二线治疗方案且鼓励姑息三线患者参与临床试验 根据徐瑞华教授的 AXEPT 研究^[7] 结果即 mXELIRI (卡培他滨联合伊立替康) 方案在姑息二线治疗时总生存上非劣于传统的 FOLFIRI (氟尿嘧啶联合伊立替康) 方案, 且具有更好的依从性和更高的相对剂量强度, 故新指南删除了原先对于“不推荐卡培他滨和伊立替康联合”的描述, 在姑息二线治疗增加了卡培他滨联合伊立替康方案的推荐。但是因为卡培他滨联合伊立替康在此之前的诸多研究中采用的剂量和方案都不太一致且都经历了失败的结局, 因此在指南中提醒大家该两药联合的最合适剂量和用法仍有待于进一步探索。

同时, 新指南鼓励姑息三线治疗的患者自愿参加新药临床试验, 特别是微卫星高度不稳定 (MSI-H) 的患者, 可考虑参加 PD-1 药物的临床试验。

(二) 直肠癌的治疗原则更新

(1) 对 c T₁₋₂ N₀ 直肠癌患者增加了腹腔镜 / 机器人辅助手术的推荐: 新指南结合了 NCCN 指南及 ESMO 指南在腹腔镜 / 机器人辅助的直肠癌根治术上的推荐以及 2017 年 ASCO 大会上 COREAN 报告的长期随访非劣效结果, 对 c T₁₋₂ N₀ 直肠癌患者增加了对腹腔镜 / 机器人辅助的直肠癌根治手术的推荐, 但鉴于长期肿瘤学疗效仍有待进一步评估, 建议在有经验的中心开展。

(2) 对保肛困难但是保肛意愿强烈的 T₂ N₀ 直肠癌患者推荐了新辅助放化疗, 并对达到 cCR 的患者提供了“观察等待”策略: 新指南基于柳叶刀杂志上国外随访直肠癌患者的结果, 为保肛困难但保肛意愿强烈且术前放化疗达到 cCR (临床完全缓解) 的 T₂ N₀ 直肠癌患者提供了可选择的“观察等待”策略, 并特别注释了“等待观察”策略在复发高危的 2 年时间内需要如何与患者配合进行密切随访, 同时归纳了对 cCR (临床完全缓解) 目前国际公认的 3 条标准^[8]: ①肛门指诊原肿瘤区域正常, 没有肿瘤性肿块可触及; ②内窥镜检查下可以发现白色、扁平的黏膜瘢痕, 伴周围毛细血管扩张, 未见肿瘤性溃疡或结节, 黏膜活检为癌细胞阴性; ③盆腔高分辨率 MRI 检查, T2 加权图像仅表现为黑的 T2 信号而没有中等强度的 T2 信号, 且无肿大的淋巴结征象; DW 图

像在 B800-B1000 期间无可可视化信号, 伴或不伴 ADC 图上无信号或低信号、肿瘤区域的肠管肠壁表现为均质、线性的信号。

(3) 更新了放疗的一些细节: 此外, 在注释和附录中分别增加了对辅助治疗开始时间、短程放疗、小肠受量限制以及根治性放疗剂量的解释。注释中, 建议及早开始术后辅助治疗, 不迟于 8 周, 如有会阴部伤口愈合不良、肠道功能反复差等术后情况需延迟, 则建议不超过 12 周。附录中, 说明 ①短程放疗 (25Gy 分 5 次照射) 然后 1 周内给予手术治疗的方式可以作为腔内超声或直肠 MRI 分期为 T₃ 的直肠癌患者的治疗选择; ②小肠剂量应限制在 45Gy 以内, 具体限制可参考 QUANTEC 推荐的剂量限制参数 (基于小肠肠样的体积 V15<120cc, 基于整个腹膜腔的体积 V45<195cc); ③根治性放疗剂量: 盆腔剂量 45~50.4Gy/25~28 次, 单次剂量 1.8~2.0Gy; 对于可切除肿瘤或术后, 照射 45Gy 之后, 为减少肠道的受照体积和剂量, 应考虑局部肿瘤或瘤床追加剂量: 术前放疗追加剂量为 5.4Gy/3 次, 术后放疗为 5.4~9Gy/3~5 次; 对于不可切除的肿瘤, 如果技术上可行, 考虑周围正常组织情况, 放疗剂量可以局部加量至 54~56Gy, 如评估后仍无法切除, 周围正常组织可耐受, 递增至 60Gy。

(三) 遗传性结直肠癌的筛检和基因诊断原则更新

新指南结合了 2018 年 1 月正式发表的《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理的中国专家共识》^[9], 修改了遗传基因筛检后的携带者与非携带者管理策略 (表 3)。

表 3 遗传基因筛检后的管理策略

临床 评估	I 级专家推荐	II 级 专家 推荐	III 级 专家 推荐
遗传基因筛检后的管理策略	1. 家族性腺瘤性息肉病基因突变携带者 ^[23] ①从 10~15 岁开始每年进行 1 次结肠镜检查 ②如发现息肉存在高级别上皮内瘤变, 可建议根据息肉数量和分布范围行预防性肠道切除术 2. Lynch 综合征遗传突变携带者 ^[23] ①MLH1 或 MSH2 突变携带者: 20~25 岁开始每 1~2 年行结肠镜检查; MSH6 或 PMS2 突变携带者: 25~30 岁开始每 1~2 年行结肠镜检查 ②从 30~35 岁开始每 1~2 年进行胃十二指肠肠镜检查 ③女性已生育的可考虑子宫和双附件预防性切除术; 未行预防性手术者, 当无临床症状时, 建议每 1~2 年行子宫内膜活检以排除子宫内膜癌的风险, 定期经阴道子宫附件超声及血清 CA125 检测等排除卵巢癌风险 3. 对于已明确病理胚系突变的家系, 突变携带者参照以上方案进行随访, 非突变携带者可按一般人群筛查 4. 不能明确胚系基因突变的家系, 建议根据家族史和临床表现, 由医生与患者商议决定复查随访策略		

参考文献

1. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*, 2014, 32:34-43.
2. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*, 2014, 31:123-134.
3. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 (Supple 4):iv22-iv40, 2017; doi: 10.1093/annonc/mdx224.
4. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th Edition). Chicago:Springer, 2017.
5. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy*, 2015, 27(4):417-434.
6. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *NEJM* 2018, 378(13): 1177-1188.
7. Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2018 published online [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30140-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30140-2)
8. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer*, 2015, 15: 767. Doi: 10.1186/s12885-015-1632-z.
9. 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1):64-77.