

11 月 23 日，美国国立综合癌症网络（NCCN）在线发布了 2017 版结肠癌和直肠癌临床实践指南，和 2016 年 V2 版对比，出现了很多能改变临床实践的更新。其中，尤以左右半结肠癌的问题备受关注。指南推荐将原发瘤部位纳入转移性结直肠癌（mCRC）一线治疗中靶向药物的选择参考依据，这必将是里程碑式的更新，也将是引起轩然大波的更新。



National
 Comprehensive
 Cancer
 Network®

2017 版 NCCN 结直肠癌指南更新 左右半结肠癌之争终入指南

▲ 中山大学肿瘤医院结直肠科 陈功

更新 1

RAS 野生型 mCRC 一线靶向治疗的推荐，EGFR 单抗（西妥昔单抗和帕尼单抗）仅限于左侧结肠癌患者。

情理之中

关于原发瘤部位在 mCRC 治疗决策中的作用，也就是热门话题“左右半之争”。首先已明确的观点是，肿瘤部位是 III / IV 期结直肠癌独立的预后因素，右半结肠癌预后显著差于左半结肠和直肠，与治疗手段无关。其次，原发瘤部位是 EGFR 靶向治疗的阴性疗效预测指标。

回顾性数据表明，贝伐单抗（Bev）在 mCRC 的疗效也许与原发肿瘤部位没有关系，其在左、右半肿瘤中的获益均是稳定的。但抗 EGFR 靶向治疗的疗效和部位存在很明显的关系，在左半结肠中，抗 EGFR 均能带来显著

获益；反之，右半结肠的获益则明显减少或不能获益；贝伐单抗在右半的获益显著高于抗 EGFR 靶向治疗。因此，即使 RAS 野生型的右半结肠癌，也不能从抗 EGFR 治疗中获益或获益明显减少。

那么，原发瘤部位背后是否还隐藏着一条或多条目前尚未发现的、独立于 RAS/RAF 通路的、对 EGFR 靶向治疗耐药的分子同道呢？在没有完全明确前，或可将原发瘤部位作为抗 EGFR 单抗的替代阴性疗效预测标志物。指南的更新呼应了上述发现与假说，而终将“左右半之争”纳入指南。

意料之外

指南更新的内容，仅针对右侧 mCRC 来限定了抗 EGFR 靶向药物的使用，却没对左侧 mCRC 的靶向选择给出倾向性建议，这将是具有争议之处。

争议一

EGFR 单抗不能用于右侧 mCRC 的治疗吗？

首先，“仅限于右侧肿瘤”中的限定仅用于一线治疗，在二线及后续治疗中，对 EGFR 单抗的使用是没有限制原发瘤部位的。也就是说，RAS 野生型右半 mCRC 在二线以后还是可以使用 EGFR 单抗的。

其次，指南中对于 mCRC 的一线推荐，其基本常识就是化疗 + 靶向是 mCRC 的标准治疗模式。换言之，这种推荐是基于将“化疗 + Bev”来作为基准对照后给出的，对于

和单纯化疗相比的情况，数据是很不充分的。

争议二

没有强调左侧 mCRC 中靶向药物选择的倾向性。

回顾性数据可见，在左侧 mCRC 中，不管是和单纯化疗相比，还是和 Bev 相比，EGFR 单抗都显示出显著的生存获益。那么，指南为何对于左侧肿瘤，不优先推荐 EGFR 单抗呢？

FIRE-3 研究表明，右侧肿瘤中 Bev 对于西妥昔单抗（Cet）的相对获益大于左侧。而考虑到 Bev 是美国医保的标准治疗药物、耐受性更好等客观因素，指南将这两个靶向药物做同级别推荐就不足为奇了。

笔者认为，应优先推荐 Cet 用于左侧 mCRC 的治疗，并综合考虑毒性、患者意愿、治疗花费等因素。

更新 2

初始可切除 mCRC 的肝 / 肺转移瘤的新辅助化疗方案中，删除了靶向药物。

2016 年是戏剧性的一年，关于“初始可切除 mCRC 新辅助治疗是否应该使用靶向药物”这个热门话题，国际两大主流指南 ESMO 和 NCCN，一个向左，一个向右，分歧再起。

2015-2016 年，

ESMO 指南在初始可切除 mCRC 围手术期的治疗模式中，做了较大更改。明确提出要从“手术技术标准”和“肿瘤学预后因素”两个维度进行考量（图 1）。笔者认为，ESMO 2015/2016 指南的发布，给肿瘤内

科医师去掉了一直以来的“紧箍咒”。然而，当我们认为 ESMO 和 NCCN 渐趋一致的时候，2017 NCCN 指南却做出相反的更新。

该问题的核心是“可切除”的标准。然而，临床研究和临床实践使用的标准并不统一。迄今为止，所有以“手术切除”为主要目标的临床随机对照研究，均把“可切除肝转移定义为“数目 < 5 个”。事实上，在临床实践或 NCCN 指南中，讨论的“可切除”往往指单纯技术上的可



陈功 教授

切除，没有考虑肿瘤学的因素，这显然是不合理的。

因此，笔者不赞同 NCCN 指南中对新辅助化疗中完全删除靶向药物的更新。强烈建议采纳 ESMO 指南的观点，一定要从“技术标准”和“预后信息”两个维度来参考决策，对于预后差的技术上“可切除”mCRC，术前新辅助治疗不该排除靶向药物。

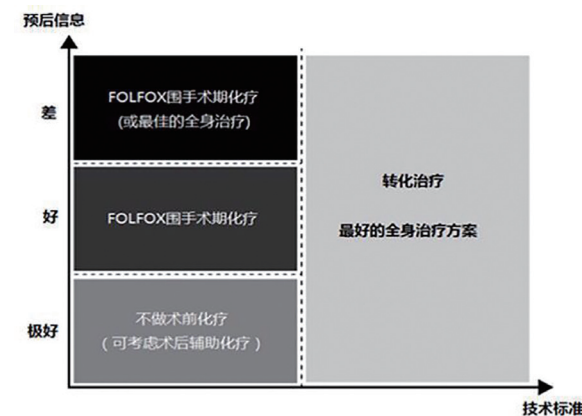


图 1 ESMO 指南 初始可切除 mCRC 围手术期治疗策略

更新 3

早期结直肠癌（CRC）患者根治术后，推荐口服低剂量阿司匹林作为二级化学预防。

近年，既往研究主要关注阿司匹林在结直肠癌化学预防领域的两大作用：减少健康人群中 CRC 的发生率（一级预防）；减少罹患 CRC 者根治术后的肿瘤复发（二级预防）。

阿司匹林对结直肠癌二级预防的价值，最著名的证据来自哈佛大学麻省总院陈志辉团队的

发现。研究显示，阿司匹林对结肠癌术后复发的预防，可能与 PIK3CA 基因突变有关。

荷兰莱登大学医学院研究表明，除胰腺癌外，其他消化道肿瘤患者均从阿司匹林中获益，其中结直肠癌患者获益最大。

新加坡国立癌症中心的 ASCOLT 研究，是该领域中最受关注的

随机对照试验（RCT）之一。该研究针对接受四个月以上氟脲嘧啶为基础的辅助化疗（放疗不限）的 II / III 期结直肠癌患者。标准治疗结束后，随机接受阿司匹林 200 mg/d 或安慰剂治疗，共 3 年。该研究拟入组超过 1000 例患者，笔者所在中心也参与了 ASCOLT 研究。期待这

个研究能进一步解答阿司匹林在结直肠癌防治中的价值。

前瞻性 RCT 的结果尚未问世，新指南里已做推荐，这是很不寻常的。但也在一定程度上体现了业界对该问题看法的一致性。小小的百年神药阿司匹林，能否在结直肠癌防治中发挥大大的作用？我们拭目以待。

更新 4

首次推荐 PD-1 单抗免疫治疗用于具有 dMMR/MSI-H 分子表型的 mCRC 的末线治疗。

2015 年迎来了突破性进展，ASCO 会议上公布了一项研究，该研究首次通过错配修复（MMR）基因状态，筛选出富集了对程序性死亡受体（抗 PD-1）免疫治疗有效的 mCRC。次年该研究扩大

了 dMMR CRC 组样本数，结果仍然一致。

NCCN 基于此做出指南更新似乎迟了些。该研究的重要性在于，其不但为正陷于治疗困境中的 mCRC 带来了突破性进展，还开启了免疫治疗的

新思路——基于基因 / 标志物富集的“精准”免疫治疗。

众所周知，不是所有癌症、某一癌症的所有患者均对免疫治疗有效，如何富集有效人群，是临床所面临的问题。尽

管 dMMR CRC 免疫治疗取得了突破性进展，但是 dMMR 肿瘤的比例是极少的。对于高比例的 pMMR 患者，如何提高疗效，寻找其他的疗效预测标志物，仍是个艰巨的任务。