

新版 CSCO 结直肠癌诊治指南发布

厘清四大纷争，精准个体化综合治疗是未来方向

▲ 复旦大学附属肿瘤医院大肠外科 蔡三军 李心翔



蔡三军 教授

CSCO 结直肠癌诊疗指南 2018.V1 基于循证医学证据和精准医学基本原则，充分考虑我国结直肠专科医师需求和肠癌诊疗现状，并且结合中国国情和不同地区经济发展水平差异，对指南进行了相应更新，将 2017 版中的“基本策略”和“可选策略”统一修改为“Ⅰ级”、“Ⅱ级”和“Ⅲ级”专家推荐，并标注了医学证据水平。

1 概念更新要点 分段之争、原发 or 转移灶切除顺序之争

直肠的分段既往意见并不统一，欧洲肿瘤内科学会（ESMO）和美国国立综合癌症网（NCCN）指南各自具有不同的定义。本次 CSCO 指南 2018.V1 版更新中强调根据 ESMO-2017 指南的建议，以肿瘤下缘距肛

缘 0~5 cm 为低位直肠，5~10 cm 为中位直肠癌，10~15 cm 为高位直肠癌。根据目前指南及相关研究证据，极低位直肠癌尚无明确诊断标准。此外，在针对 cT₃₋₄/N 阳性直肠癌的治疗中，删除了“上段直肠，中段和下段直肠”

的定义，改为“有腹膜覆盖的中位直肠，无腹膜覆盖的中位直肠或低位直肠来明确肿瘤位置。

对于初始可切除同时性转移性结肠癌，本次 CSCO 指南 2018.V1 版更新了原发灶和转移灶手术切除顺序，包括同期或分

期手术，主要取决于患者身体对手术耐受性和安全性的综合评估。而分期手术又分原发灶优先还是转移灶优先，取决于影响患者生存质量的主要因素，如转移灶是主要影响因素可先行转移灶切除术，再行原发灶切除术。

的 3 个月劣效成立。在化疗方案选择上，CAPOX 亚组 3 个月非劣效成立，而 FOLFOX 亚组的 3 个月劣效成立。

综上所述，3 个月治疗方案不良反应发生率明显低于 6 个月治疗方案。更重要的是，IDEA 研究基本明确了 FOLFOX 的最佳疗程，并提出了Ⅲ期结肠癌危险度分层概念，即对于低危（低复发风险）Ⅲ期结肠癌患者（T1-3N1），可考虑 3 个月的 CAPOX 方案；对于高

危Ⅲ期结肠癌患者（T4 或 N2），维持原来的含 FOLFOX 方案的 6 个月辅助化疗。新指南也根据 IDEA 研究的结果，在术后辅助化疗部分的注释中增加了“Ⅲ期的结肠癌低危患者（T1-3N1）可考虑 3 个月的 CAPOX 方案辅助化疗的相关内容。在临床中，需要慎重考量缩短疗程后潜在的复发风险和患者安全性改善及医疗资料节约等因素，并充分考虑患者的治疗意愿。

4 新辅助治疗更新要点 化疗顺序之争

目前局部进展期直肠癌（LARC）的标准治疗模式是“术前同步放化疗或短程放疗+TME+术后辅助化疗”。该模式可获得术前降期，提高 R0 切除率和保肛率，减少局部复发，但部分患者肛门功能差可能行二次手术造口，化疗毒副作用大，且未显示总体生存获益。全程新辅助治疗（TNT）方案将标准治疗方案的辅助化疗提至术前，这一方面可以使部分达临床完全缓解（cCR）患者采纳 W&W 策略而保全器官功能，另一方面可以提高全身化疗依从性和治疗完成度，改善长期生存。

2017 年来自美国纪念斯隆凯瑟琳癌症中心的团队在 ASCO 汇报了大型单中心回顾性研究。纳入 628 例 LARC（T3/4

或 N+）患者，其中 320 例接受常规标准治疗，308 例接受 TNT。与新辅助放化疗+TME+术后辅助化疗的标准治疗组的完全缓解率（pCR，21%）相比，TNT 组治疗后 12 个月时的完全缓解率（pCR+cCR，36%）更高，但该优势是否能转化为器官保全和生存获益仍有待于长期随访。

鉴于以上研究仅仅基于少数回顾性研究，在本次指南更新中并没有采纳，中低位 LARC 目前首选治疗仍推荐术前同步放化疗+手术+辅助化疗的治疗策略。而未来的研究一方面需要探索更好的分层标志去区分潜在获益人群以降低过度治疗风险。另一方面需要探索如何在术前精准判断完全缓解。

2 手术治疗更新要点 微创 or 开放之争

微创手术在中低位直肠癌外科治疗的价值仍存在争议。2015 年发表在《新英格兰医学杂志》上的多中心 RCT 研究（COLOR II）比较了腹腔镜（699 例）和开放手术（345 例）的预后差异，发现二者在 3 年局部复发（均为 5%）、无病生存期（DFS）（74.8% 与 70%）和总生存（OS）（86.7% 与 83.6%）均无显著差异，因此认为腹腔镜直肠癌手术能获得和开放手术一样的远期疗效。

然而，2015 年发表于 JAMA 的两个 RCT 研究发现，在近期肿瘤学疗效

指标如完全全直肠系膜切除术（TME）、环周切缘（CRM）（≥1mm）和远端切缘（≥1mm）等组织病理学评估的对比上开放手术优于腹腔镜手术，这给微创手术是否提高远期疗效增添了争议。

2017 年 ASCO 年会上来自韩国的 RCT 研究发表了术后远期生存数据，研究纳入了每组各 170 例的中低位直肠癌患者，腹腔镜组的 7 年局部复发率（3.3% 与 7.9%）、7 年 DFS（71.6% 与 64.3%）和 7 年 OS（83.2% 与 77.3%）均不劣于开放手

术组，提示腹腔镜手术可以作为中低位直肠癌 TME 手术的标准。鉴于各个地区外科手术控制不一，2018 版的 CSCO 指南认为尽管具有微创与保肛的优势，腹腔镜/机器人辅助的直肠癌根治术的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。

目前右半结肠癌根治术主要有两种：包括以亚太地区为代表的 D3 术式和以欧美地区为代表的 CME 术式。二者均被国内外文献证实能取得良好疗效，但二者孰优孰劣一直

纷争不断。日本学者提出的 D3 术式界定了淋巴结分占和部位，强调淋巴结清扫在结肠癌根治术的作用。德国学者提出的 CME 术式定义了清晰解剖层次，手术在 Toldt's 融合平面间隙内操作，保证结肠系膜的完整性，避免肿瘤播散。

与传统 D3 术式相比，CME 术式更强调沿肿瘤引流血管根部解剖，最大限度清扫淋巴结，保证脏层筋膜光滑完整无缺损。如同直肠的 TME，目前结肠的 CME 已逐渐成为结肠癌手术治疗标准推荐。

3 辅助治疗更新要点 6 个月方案与 3 个月方案之争

自 2004 年 MOSAIC 研究发表以来，含奥沙利铂（FOLFOX）的 6 个月辅助化疗被确立为Ⅲ期结肠癌根治性手术切除术后的标准治疗方案，此后 13 年鲜有辅助化疗领域研究进展。6 个月的患者有 3 级以上神经毒性，显著影响治疗完成率。2017 年 ASCO 大会报道了万众瞩目的 IDEA

研究。该研究于 2007 年 6 月至 2015 年 12 月分别在 12 个国家开展了 6 项独立的、设计相似的临床试验，纳入 12 834 例患者，旨在比较Ⅲ期结肠癌根治术后含 FOLFOX 的辅助化疗方案（60% 接受 FOLFOX 或 40% 接受 CAPOX），3 个月疗程对比目前的 6 个月疗程（金标准）具有非劣效性（主要指标为 DFS，预设

HR 为 1.12）。

结果显示，IDEA 中含 FOLFOX 的标准辅助化疗方案治疗完成度和 MOSAIC 研究结果一样并不理想（FOLFOX 为 71%，CAPOX 为 65%，和 MOSAIC 研究的 74% 类似），而 3 个月方案治疗完成度显著提高（FOLFOX 为 90%，CAPOX 为 86%），3 级以上神经毒性显著降低

（FOLFOX 为 3% 与 16%，而 CAPOX 为 3% 与 9%）。在 3 年 DFS 的对比中，3 个月方案为 74.6%，6 个月方案为 75.5%，HR=1.07（95%CI，1.00~1.15），结果差异细微，非劣效不成立，总体终点未达到，因此进行危险度分层分析。

在 N 分期差异上，Ⅲ期结肠癌患者（T1-3N1）亚组的 3 个月方案非劣效成立，而 T4 或 N2 亚组

综上所述，不断修订并完善的结直肠癌诊疗指南基于我国基本国情和最新科研进展，目的在于让患者受益最大化。明确分期、掌握适应证、强调根治性切除及保全功能是外科治疗的根本目的。积极开展病因及发病机制研究，早期筛查及预防，精准的个体化综合治疗，未来需要各方继续努力。需要强调的是，尽管个体化精准治疗是目前癌症治疗的热点，但在更多领域仍在探索阶段。指南不是万能，但指南是建立在大量临床数据及循证医学基础上，能最大程度地保证临床诊治的质量，保障大多数患者的获益。