



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.010

http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.010

Journal of Clinical Surgery 2024 ,32( 1) : 037-040

• 专家笔谈 •

# 美国国立综合癌症网络直肠癌临床实践指南(2023.V1-V5)更新解读

张荣欣 米思源 廖俊毅 康达 陈功

[关键词] 直肠癌; 美国国立综合癌症网络; 指南; 解读

结直肠癌 (colorectal cancer ,CRC) 是美国第 4 大常见的肿瘤 ,也是美国肿瘤相关死亡的第 2 大原因。2022 年 ,美国预计将出现 44 850 例直肠癌新病例 (男性 26 650 例; 女性 18 200 例)<sup>[1]</sup>。同年 ,预计将有 52 580 人死于直肠癌和结肠癌。目前 ,国内学术界比较流行的指南包括美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network ,NCCN) 肿瘤学临床实践指南 ,ESMO (European Society for medical oncology) 直肠癌指南和 CSCO 指南 (Chinese society of clinical oncology) 。ESMO 直肠癌指南发布于 2017 年 ,对局部进展期直肠癌的分层治疗进行了详尽的描述。2017 年之后 ,ESMO 直肠癌指南无更新 ,NCCN 指南保持每年 4~5 版的更新速度。CSCO 指南是近些年在国内

逐渐流行的指南 ,每年更新一版的速度 ,强调实用和简洁。本文对 2023 年 NCCN 直肠癌指南第 1~5 版中更新的内容进行梳理 ,讨论局部进展期直肠癌精准的分层治疗 ,特殊类型直肠癌的治疗 ,晚期直肠癌的治疗进展 ,cDNA 的指南推荐以及孤立性盆腔复发或吻合口复发等相关内容。

## 一、局部进展期直肠癌更加精准地分层治疗

从 2020 年以来 ,ASCO 多项探讨局部进展期直肠癌综合治疗的临床研究如 PROSPECT ,RAPIDO ,PRODIGE23 等相继发表 ,并为 LARC 的精准治疗带来了许多新的证据<sup>[2-3]</sup>。同时 ,这些更新也在 2023 年 NCCN 指南中得到了体现。

1. 高危 LARC 病人 (如 T3 伴有 MRF 受累 ,或者 T4 的病人) :对于高风险 II 期或 III 期直肠癌病人 [包括 MRI 评估的累及或高度怀疑累及环周切缘 (circumferential resection margin ,CRM) ]的 cT3、cT4 病变 ,局部不可切除或医学上无法耐受手术的病人来说 ,其所面临

基金项目: 广东省自然科学基金 (2021A1515010096; 2023A1515010243)。

作者单位: 510060 广州 ,中山大学肿瘤防治中心结直肠科 ,华南肿瘤学重点实验室

通信作者: 陈功 ,Email: chengong@sysucc.org.cn

[14] Leach SD ,Lee JE ,Charnsangavej C ,et al.Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head [J]. Br J Surg ,1998 ,85( 5) : 611-617.

[15] Wainberg ZA ,Bekaii-Saab T ,Boland PM ,et al.First-line liposomal irinotecan with oxaliplatin ,5-fluorouracil and leucovorin (NALIRIFOX) in pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase I/II study [J]. Eur J Cancer 2021 ,151: 14-24.

[16] Salama AKS ,Li S ,Macrae ER ,et al.Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF( V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H [J]. J Clin Oncol ,2020 ,38( 33) : 3895-3904.

[17] Subbiah V ,Wolf J ,Konda B ,et al.Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercetinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours ( LIBRETTO-001) : a phase 1/2 ,open-label ,basket trial [J]. The Lancet Oncology ,2022 ,23( 10) : 1261-1273.

[18] Wong GY ,Schroeder DR ,Carns PE ,et al.Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief ,quality of life and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial [J]. Jama ,2004 ,291( 9) : 1092-1099.

[19] Lillemo KD ,Cameron JL ,Kaufman HS ,et al.Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial [J]. Ann Surg ,1993 ,217( 5) : 447-455 ,discussion 456-457.

[20] House MG ,Choti MA.Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer [J]. Surg Oncol Clin N Am ,2005 ,85( 2) : 359-371.

[21] Maire F ,Hammel P ,Ponsot P ,et al.Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas [J]. Am J Gastroenterol ,2006 ,101( 4) : 735-742.

[22] Jeurnink SM ,Polinder S ,Steyerberg EW ,et al.Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction [J]. J Gastroenterol 2010 ,45( 5) : 537-543.

[23] Jeurnink SM ,van Eijck CH ,Steyerberg EW ,et al.Tent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review [J]. BMC Gastroenterol 2007 ,7: 18.

( 收稿日期: 2023-11-21)

( 本文编辑: 孙清源 杨泽平)

的肿瘤局部复发的风险很高。因此,指南为此类病人优先推荐全程新辅助治疗(total neoadjuvant chemotherapy, TNT)<sup>[4]</sup>。此类病人单纯接受化疗或短程放疗后能够达到病理完全缓解的可能性较低,而 TNT 治疗模式能帮助病人达到最大的肿瘤退缩程度。

参考 OPRA 研究,目前临床上可以使用的 TNT 方案包括两种:(1) INCT-CRT,先行新辅助化疗,12~16 周的化疗之后,在接受新辅助放疗、放疗结束后再评估分期和手术切除<sup>[5]</sup>。(2) CRT-CNCT, TNT 治疗也可以先从新辅助放化疗或者短程放疗开始,然后进行 12~16 周的化疗,然后进行重新分期和手术。TNT 治疗模式中可以考虑使用 FOLFOX 或 CAPEOX 方案。对于 T4、N+ 的病人,也可以考虑使用 FOLFIRINOX 方案。

2. 中低危 LACR 病人(T3、N 不限且 MRF 阴性,或者 T1-2, N1-2 的直肠癌病人):对于此类病人,仍然可以选择 TNT 治疗模式,也可以采用 OPRA 研究的治疗模式<sup>[5]</sup>。(1) INCT-CRT,先行新辅助化疗,12~16 周的化疗之后,在接受新辅助放疗、放疗结束后再评估分期和手术切除。(2) CRT-CNCT, TNT 治疗也可以先从新辅助放化疗或者短程放疗开始,然后进行 12~16 周的化疗,然后进行重新分期和手术。对于此类病人, TNT 治疗模式可以使用短程放疗代替长程放疗。但是,如果采用短程放疗则应在 MDT 的背景下充分评估其可行性,以及肿瘤降期的必要性和长期毒性对病人的影响。新辅助治疗后,应在手术之前对肿瘤进行重新分期。根据重新分期的结果选择下一步治疗的方案。

2023 年 V4 版的直肠癌指南更新的内容:对于能够行保留括约肌手术的非 T4 直肠癌病人增加了新的治疗方案,这部分病人可以先接受 12~16 周的新辅助化疗之后再重新评估,如果肿瘤退缩>20% 可以豁免放疗。如果肿瘤退缩≤20%,则再考虑行长程或者短程放化疗。这部分指南内容的更新使得部分化疗效果好的病人可以豁免放疗。如果 TNT 治疗后再行手术,不但可能会带来更加严重的 LARS 综合征,还可能带来更多的术中以及术后并发症<sup>[5-6]</sup>。

## 二、dMMR 特殊类型局部进展期直肠癌的治疗

从 2023 年 V1 版的 NCCN 指南开始,对于 T3Nany, T1-2N1-2, T4Nany 或者初始不可切除的直肠癌病人,在开始治疗之前就应该首先明确病人肿瘤的 MMR 状态。对于 pMMR 的病人,则应该继续按照传统的治疗方案进行治疗。对于 dMMR 的病人,指南有限推荐接受免疫检查点抑制剂(PD-1)治疗 2~3 个月后重新评估,如果退缩达到 cCR,则推荐等待观察治疗方案,如果持续 6 个月仍然残留病灶,则建议继续行新辅助放化疗,根据后续评估结果再决定下一步治疗方

案。对 dMMR 的直肠癌病人,另外一种可以选择的治疗方案是行新辅助放化疗。

对于直肠癌伴有同时性的肝转移或肺转移病人,指南则首先按照是否有 CRM 受累将其分为两组。无论 CRM 状态如何,如果为 dMMR 类型,则优先推荐 PD-1 单抗的免疫检查点抑制剂。如果 CRM 未受累的晚期 pMMR 状态的直肠癌病人,则建议常规的化疗(考虑使用 FOLFOX 或 CapOX 方案)。如果经过一段时间治疗没有达到 CR 效果,则考虑加行新辅助放化疗。如果是 CRM 受累的晚期直肠癌,还考虑初始即行新辅助放化,后续根据治疗后的再分期决定下一步治疗方案。

## 三、治疗模式的更新

既往局部进展期的直肠癌病人往往需要接受新辅助放化疗,手术和辅助化疗的“三明治”治疗模式<sup>[7]</sup>。在直肠癌的综合治疗中,手术切除和放射治疗均属于局部治疗,是否可以在部分高选择的病人中避免同时接受放疗以及手术治疗,指南更新文本修改如下:并非所有直肠癌病人都需要三联治疗(放疗-化疗-手术),部分临床研究已证明一些病人根据治疗期间反应的重新评估,选择性使用放射或选择性使用手术仍会产生良好的结果。

1. 豁免放疗:在新版指南中,部分局部复发风险不高的病人在经过化疗后获得较好的肿瘤退缩(肿瘤退缩>20%),病人可以考虑直接接受手术治疗,再接受辅助化疗<sup>[8-9]</sup>,此类病人通过新辅助化疗达到较好退缩后,能够豁免放疗。建议围手术期治疗时间 3~6 个月。对于局部复发风险不高的病人采用新辅助化疗之后直接手术,能够有效降低术后的并发症,提高病人后续远期的生存时间和生活质量。

2. 豁免手术:部分病人经过新辅助放、化疗后有机会豁免手术。对于对新辅助治疗达到完全临床反应且直肠指检、直肠 MRI 和直接内窥镜评估没有残留疾病证据的病人,可以在拥有经验丰富的多学科团队的中心考虑采用观察等待非手术治疗方法。近期的随机对照研究 OPRA 提出,通过 TNT 治疗模式使得接近一半的病人能够达成器官保全的 3 年生存<sup>[5]</sup>。但是,应该以何种标准来评判,目前仍有很大争议。部分研究者认为, PET-CT, MRI 或者 CT 都不能满意评估病人的 cCR 状态,尤其是区域淋巴结的情况<sup>[10]</sup>。豁免手术的治疗方式对于肿瘤位置极低或者存在器官保全风险的病人,能够带来生活质量的提升。

指南对于直肠癌治疗后的评估做了如下推荐:如果直肠癌病人准备接受非手术治疗(NOM)方案,那么多学科团队的诊疗水平至关重要。他们必须根据临

床、影像学和病理学结果进行准确评估,明确病人是否有达到接受 NOM 方案的标准并能够保证治疗后的密切监测随访。病人所在的医疗团队的专业知识是否涵盖跟踪随访,评估治疗后反应,并能及时确定手术需求以及调整管理计划。此外,治疗团队应全面了解观察等待治疗策略的相关文献以及其后的随访监测方法。对于有完全或接近完全临床反应的病人,应定期监测潜在的肿瘤复发或进展。鉴于此,仅建议在拥有经验丰富的多学科团队的中心以及能够接受严密随访监测策略的病人接受 NOM 治疗方案。

指南推荐的严密随访策略的具体措施:(1)随访频率:2年内每3~6个月进行1次病史和体格检查,然后每6个月进行1次,总共5年。(2)随访项目:①CEA 每3~6个月1次,持续2年,然后每6个月1次,总共5年;②DRE 和直肠镜检查或活动乙状结肠镜检查每3~4个月1次,持续2年,然后每6个月1次,总共5年;③盆腔检查: MRI 每6个月1次,持续至少3年;④胸腹部 CT 每6~12个月进行1次,总共5年,如果不再进行 MRI 将包括盆腔 CT;⑤治疗完成后1年进行结肠镜检查。根据复查肠镜的结果来决定后续肠镜复查的频率(如果发现了腺瘤,1年内重复1次,如果没有出现腺瘤,3年内重复1次,然后每5年重复1次)。

等待观察的治疗策略相对于标准手术切除而言,局部复发以及远处转移的风险可能会增加,但具体增加风险的程度尚未得到充分的证实。如果采取等待观察的治疗策略,则应该与病人沟通,确保病人了解其中所带来的所有获益以及所面临的风险,并且告知病人必须遵循详细严密随访监测方案。除采取等待观察的治疗策略之外的病人,或者有明确手术禁忌证的病人,否则都应该建议病人接受手术根治性治疗方案。对于存在手术禁忌证的病人,应接受针对晚期疾病的全身治疗方案(参见《NCCN 结肠癌指南》中对晚期或转移性疾病的全身治疗的讨论)。此种情况下不建议使用 FOLFIRINOX 方案进行治疗。

#### 四、晚期直肠癌的治疗进展

2023 年 V5 版 NCCN 直肠癌指南对晚期直肠癌最重要的更新就是对于 KRAS G12C 突变的晚期直肠癌的病人增加了新的治疗方案。现有的证据显示,这类特殊病人能够从 KRAS G12C 的治疗中获益,所以指南推荐 Sotorasib 或 adagrasib 联合西妥昔单抗或帕尼单抗进行治疗。如果病人因毒性而无法耐受 EGFR 抑制剂,可考虑单药阿达格拉西或索托拉西。除了在 KRAS G12C 的病人中使用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗(作为针对 KRAS G12C 突变的治疗方案的一部分)

之外,不应对其他类型的 KRAS 突变的病人使用。

近期关于 KRAS G12c 的相关研究逐渐丰富, Adagrasib 单独使用对于 KRAS G12C 位点突变的结直肠癌病人的客观缓解率(ORR)为 19%,疾病控制率(DCR)为 86%,而 Adagrasib 联合 Cetuximab 使用的 ORR 为 46%,DCR 为 100%<sup>[11]</sup>。同样, Garsorasib 单独使用对于 KRAS G12C 位点突变的结直肠癌病人的 ORR 为 20%,而 Garsorasib 联合 Cetuximab 使用的 ORR 为 45%<sup>[12]</sup>。基于逐渐丰富的研究证据,V5 版的直肠癌指南也对这类特殊类型的晚期直肠癌做了新的治疗方案的推荐。

#### 五、循环肿瘤 DNA(ctDNA)的推荐

循环肿瘤 DNA 近年来有非常多的相关研究用于判断结直肠癌病人的预后,也可以根据 ctDNA 的结果来帮助指导术后辅助化疗的方案。但是,直至 2023 年 V5 版的直肠癌指南,仍然认为没有足够的证据推荐在临床试验之外常规使用 ctDNA 检测。此外,指南也不推荐根据 ctDNA 结果而对辅助治疗进行降级处理。但作为新兴的技术检测,指南仍然鼓励病人多参与临床试验。

#### 六、孤立盆腔复发/吻合口复发

局部进展期直肠癌目前的标准治疗为新辅助治疗后重新分期,再决定后续是否需要手术治疗或等待观察。对于已经接受了新辅助放、化疗联合手术治疗的局部进展期直肠癌病人,其 5 年的局部控制率可以达到 91% 此外,高达 49% 的复发会发生在低位盆腔和骶前区域<sup>[13]</sup>。虽然有研究表明再次手术切除与孤立性局部复发病人的生存率改善并无明显相关性(手术组为 3.6 年,未手术组为 3.2 年;  $P=0.353$ )<sup>[14]</sup>。但也有研究表明,与单纯盆腔复发的病人相比,吻合口部位的复发通过再次切除后仍有可能达到治愈的效果<sup>[15-16]</sup>。对于孤立的盆腔复发/吻合口复发,指南推荐应该根据孤立的复发病灶是否能够完整切除分为两组。此外,本次指南更新为也为 pMMR/MSS 和 dMMR/MSI-H 病人添加了新的治疗通路。对于既往没有接受过免疫治疗的病人,可以采用免疫治疗。免疫治疗后根据治疗效果进行相应的评估。对于 pMMR/MSS 病人,如果评估为无法根治性切除病灶,则根据其能够耐受治疗的程度,选择接受全身化疗或短程放疗。指南不推荐实施可能会导致肿瘤肉眼残留的姑息性减灭手术。对于不确定是否可以达到完整切除的孤立盆腔或吻合口复发的病人,建议通过新辅助治疗来控制局部病灶,可以采取的方案包括诱导化疗后在联合短程放疗,或者新辅助短程放疗之后再联合辅助化疗,治疗后评估病灶退缩情况,再考虑进行完整的

手术切除<sup>[17-18]</sup>。

总结

2023 年更新的 5 版直肠癌指南,在直肠癌的分层治疗中进行了更加细化地管理。结合术前高分辨率的 MRI、直肠超声以及肛门指诊将病人进行临床分期。对于局部分期较晚,有器官保全风险的病人推荐进行强烈的局部治疗,如 TNT 治疗。对于临床分期偏早的病人,可以先尝试新辅助化疗,如果肿瘤退缩达到 20% 以上,则可以豁免放疗。此外,如果新辅助放化疗达到 cCR 评价标准,临床上可考虑豁免手术,但是需要将可能的获益以及风险与病人进行沟通,并要求病人随后能够接受严格的随访监测方案。MSI-H 类型的直肠癌无论是何种分期,或者为治疗后盆腔孤立复发,均需要在治疗前甄别出来,对于此类病人可以接受免疫治疗,在免疫治疗之后进行重新评估以及分期,如果达到 cCR 状态则可以进行等待观察治疗策略,如果未能达到 cCR 状态,则推荐继续行标准治疗。在临床实践中,日益增多的 ctDNA 检测并不作为常规推荐,但是鼓励病人积极参加相关的临床研究,指南也不推荐根据 ctDNA 的结果对后续治疗行降级处理。晚期直肠癌治疗的主要更新在于增加了 KRAS G12c 类型的病人治疗可以考虑使用 KRAS G12c 靶向药物联合或者不联合 EGFR 单抗。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics [J]. *Ca Cancer J Clin* 2021, 71, 7-33.

[2] Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *N Engl J Med* 2023, 389: 322-334.

[3] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* 2021, 22(1): 29-42.

[4] Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw* 2014, 12(4): 513-519.

[5] Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy [J]. *J Clin Oncol* 2022, 40(23): 2546-2556.

[6] Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, et al. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer [J]. *Semin Oncol* 2006, 33(6 Suppl 11): s70-s4. (Elsevier).

[7] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(11): djv248.

[8] Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 6199-6206.

[9] Rahbari NN, Elbers H, Askoxyllakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ann Surg Oncol* 2013, 20(13): 4169-4182.

[10] Glynn-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation [J]. 2012, 99(7): 897-909.

[11] Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C [J]. *N Engl J Med* 2023, 388(1): 44-54.

[12] Bteich F, Mohammadi M, Li T, et al. Targeting KRAS in Colorectal Cancer: A Bench to Bedside Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12030.

[13] Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 71(4): 1175-1180.

[14] Ikoma N, You YN, Bednarski BK, et al. Impact of recurrence and salvage surgery on survival after multidisciplinary treatment of rectal cancer [J]. *J Clin Oncol* 2017, 35(23): 2631-2638.

[15] Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, et al. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management [J]. *Semin Oncol*, 1993, 20(5): 506-519.

[16] Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. [J] *Ann Surg*, 1996, 223(2): 177-185.

[17] Hynstrom JR, Tzeng CW, Beddar S, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced primary and recurrent colorectal cancer: ten-year institutional experience [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(7): 652-658.

[18] Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol* 2008, 15(7): 1937-1947.

(收稿日期: 2023-11-21)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于关键词的标引

《临床外科杂志》要求论著类文章需标引 2~5 个关键词。请使用中国医学科学院医学信息研究所的《中文医学主题词表》(CmeSH) 所列的词,或登录万方医学网: <http://med.wanfangdata.com.cn/Mesh/Mesh.aspx> 查找。如果查不到相应的关键词,处理方法有:(1) 可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2) 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3) 必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间空 2 个字。