

2008年版NCCN结肠癌临床实践指南解读

步召德, 季加孚

步召德, 季加孚, 北京肿瘤医院 北京大学临床肿瘤学院胃肠外科 北京市 100142

季加孚, 教授, 博士生导师, 主要从事消化系统肿瘤的基础和临床研究。

通讯作者: 季加孚, 100036, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院外科. jiafuj@hotmail.com

电话: 010-88196048

收稿日期: 2009-01-07 修回日期: 2009-01-29

接受日期: 2009-02-02 在线出版日期: 2009-02-08

Explanations of the NCCN clinical practice guidelines 2008 on colon cancer

Zhao-De Bu, Jia-Fu Ji

Zhao-De Bu, Jia-Fu Ji, Department of Gastroenterological Surgery, Beijing Cancer Hospital and School of Oncology Beijing University, Beijing 100142, China

Correspondence to: Jia-Fu Ji, Department of Gastroenterological Surgery, Beijing Cancer Hospital and School of Oncology Beijing University, Beijing 100142, China. jiafuj@hotmail.com

Received: 2009-01-07 Revised: 2009-01-29

Accepted: 2009-02-02 Published online: 2009-02-08

Abstract

Colon cancer is one of the most frequently diagnosed cancer all over the world. Standardized management improves outcome. Many associations have formulated guidelines for colon cancer, however, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical guidelines has been the most widely accepted one. The guidelines are revised 3-4 versions each year. There are many modifications in 2008 version from their previous ones, for instance KRAS mutation test has been especially emphasized in 2008 version. In this paper we reviewed and explained NCCN clinical practice guidelines 2008 in colon cancer.

Key Words: National Comprehensive Cancer Network; Colon cancer; Guideline

Bu ZD, Ji JF. Explanations of the NCCN clinical practice guidelines 2008 on colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(4): 343-346

摘要

结肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 规范治

疗非常必要。全球很多组织推出了诊疗规范, 其中NCCN临床实践指南的被接收程度最高。该组织10余年前就开始制定和推广结肠癌规范, 每年更新3-4次。2008年的结肠癌临床实践指南做了比较大的更新, 特别是关于分子靶向药物的应用, 强调在用药前进行基因检测。本文将对2008年更新内容进行综述和解读。

关键词: 国家癌症综合治疗联盟; 结肠癌; 指南

步召德, 季加孚. 2008年版NCCN结肠癌临床实践指南解读. 世界华人消化杂志 2009; 17(4): 343-346

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/343.asp>

0 引言

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)由美国21家肿瘤机构联合组成的肿瘤协作网络。自1995年起NCCN每年发表各类肿瘤的临床诊治指南。该机构制定的肿瘤临床指南在全球范围内是最具权威性, 被广泛接受。为了便于中国医生参照, 自2006年开始该机构与国内专家合作, 推出了部分常见恶性肿瘤NCCN指南中文版。NCCN结肠癌临床实践指南中文版始于2007年, 总体说来, 中文版与英文原版对应很好, 阅读和参照都很方便。

1 NCCN治疗指南的特点

1.1 注重证据和共识 NCCN把临床诊疗指南的内容按推荐指数进行了分级: 1级表示该项推荐内容基于高水平的证据, 并且在NCCN指南制定成员中具有广泛共识, 建议值得信赖。2A级表示基于包括临床经验在内的较低水平证据, NCCN成员达成共识, 因此该建议也是可以信赖的。除特殊表明外, NCCN临床诊治指南中所有建议都为此级别。2B级表示该项推荐内容基于包括临床经验在内的较低水平证据, NCCN成员对于该建议的适宜性意见不一致, 但无较大分歧。3级表示NCCN专家存在较大分歧。只有高质量的多中心随机临床研究证据才是可信的, 因此NCCN临床指南鼓励患者参加临床试验。

1.2 内容非常严谨并具有可实施性 与其他恶性

■背景资料

结肠癌是常见恶性肿瘤, 规范治疗非常必要。全球很多组织推出了诊疗规范, 其中NCCN临床实践指南的被接收程度最高。NCCN由美国21家肿瘤机构联合组成的肿瘤协作网络。自1995年起NCCN每年发表各类肿瘤的临床诊治指南。该机构制定的肿瘤临床指南在全球范围内是最具权威性, 被广泛接受。

■同行评议者

王志刚, 副主任医师, 上海市第六人民医院普外科

■研发前沿

2008年的结肠癌临床实践指南做了比较大的更新,特别是关于分子靶向药物的应用,强调在用药前进行基因检测。本文对2008年更新内容进行综述和解读。

肿瘤的指南一样, NCCN结肠癌临床诊疗指南分为临床决策树、重点问题说明、文稿和参考文献四部分。临床决策树是诊疗指南的核心, 结肠癌诊疗指南在决策树中把结肠癌分成无转移结肠腺癌的检查和治疗、怀疑或确诊转移性大肠腺癌的检查和治疗、复发的检查和治疗, 前者又细分为有蒂息肉伴浸润性癌的分期与初始治疗、无蒂息肉伴浸润性癌的分期与初始治疗、适合手术切除的结肠癌的分期与初始治疗、病理分期与辅助治疗及监测。分别按照首诊检查、治疗前评估、治疗、治疗后评估、辅助治疗、随访的常规临床诊治过程进行, 使结肠癌诊治的决策过程十分清晰。重点问题说明则对病理评估原则、手术治疗原则、晚期或转移性结肠癌的化疗、II期结肠癌的评估原则、辅助治疗、放射治疗等重点问题进行说明, 提供了大量注释和说明, 简洁而明确。文稿部分是对前面两部分内容更加详细的解释和说明, 包括了证据的来源, 临床研究的具体数据等内容。参考文献标识了资料来源。治疗指南完整而详细地概括了结肠癌临床处理的各个环节, 并对各个环节进行了仔细说明, 内容严谨和可实施决定了其权威性。

1.3 更新及时, 体现最新进展 所有NCCN临床诊疗指南的更新都不是定期的, 而是根据最新的临床研究进展及时更新的。这种即时更新保证了指南的时效性。NCCN结肠癌临床诊疗指南每年更新3-4次, 体现了目前结肠癌诊治的最新进展和趋势。

2 2008版NCCN结肠癌治疗指南更新内容

2.1 西妥昔单抗的应用 这是2008年年度最重要的更新内容。越来越多的文献资料证实^[1-5], 针对EGFR治疗的敏感性与KRAS基因的状态密切相关。此基因12或13密码子突变者对抗EGFR治疗尤其不敏感。因此, 专家组强烈推荐对复发或转移的患者, 肿瘤组织(原发肿瘤组织或转移肿瘤组织)进行基因突变检测。对于存在以上部位突变的患者, 不推荐用西妥昔单抗进行治疗, 不论单用还是与化疗联合应用。因为西妥昔单抗的应用只是增加毒性, 并且导致很高的花费。应该强调, KRAS基因突变是结直肠癌形成的早期事件, 其突变状态与转移密切相关。因此, 此基因突变的检测可以用原发灶或转移灶都可以。

故此, 在2008年版的结肠癌诊疗指南中, 所有2007年对转移性结肠癌治疗中, 原来推荐使

用西妥昔单抗的部分, 全部更为根据基因突变检测结果决定, 使西妥昔单抗的使用更具有选择性和针对性。

在转移性结直肠癌的治疗中, 西妥昔单抗可以单独或联合应用。在57例伊立替康化疗耐药的患者中, 西妥昔单抗单药应用可使9%的患者达到PR^[6]。最近的研究显示, 与最佳支持治疗比较, 单药应用西妥昔单抗, 对于顽固性转移性结直肠癌患者, 可以显著延长PFS和总生存率^[7]。有研究显示, 对于应用伊立替康后进展的病例, 联合用西妥昔单抗较单独应用西妥昔单抗, 有效率提高近一倍, 22.9% vs 10.8%^[8]。另外的研究也证实联合西妥昔单抗后可以延长PFS和总生存率^[9]。对于不能耐受联合方案的患者, 可以单独应用西妥昔单抗或帕尼单抗。因此, 在晚期或转移性结肠癌的化疗中, 增加了单药使用这种给药方式。

2.2 肝转移的治疗 针对可切除的同时性转移灶, 与化疗联合的贝伐单抗的推荐由“+”改为“±”。因为在术前或术后贝伐单抗与联合FU为基础的化疗, 其安全性还没有充分评估, 贝伐单抗有可能影响伤口愈合。一般认为末次使用与手术的间隔应该在6 wk以上。对于65岁以上的患者, 发生卒中和其他动脉性血管事件的风险增加。新辅助化疗的优势包括: 早期治疗微小转移灶、评价化疗方案的疗效、可以避免对早期发生病情进展的患者采用局部治疗等。但是, 应该看到化疗潜在危害: 化疗可能是无效的、化疗可以导致肝损害、化疗后患者完全缓解无法确认手术范围。因此, 在肝转移的过程中, 增加在初始化疗开始8-10 wk内进行手术评估。

新版的指南强调, 在诊疗同时性单纯肝或肺转移患者时, 应由多学科团队对患者进行评估, 特别是转移病灶能否切除强调多学科合作判断。

2.3 对局部治疗的规范更加具体 2008版结肠癌临床实践指南对局部治疗作了更为具体的规范, 在手术治疗原则中新增条目, “达不到R0切除的减瘤手术不做推荐”。不可切除的病灶新辅助治疗后需重新评价切除可行性, 要求将转移瘤的所有原始部位切除。在所有已知病灶均适合消融的情况下, “可以”考虑使用消融技术^[10]。

针对同时性腹腔/腹膜转移, “积极的细胞减灭术和/或腹腔内化疗不推荐用于临床试验以外的情况”。结肠癌不同于卵巢癌, 化疗并不敏感, 需要按照晚期或转移性结肠癌进行化疗。目

前没有证据显示这种治疗能够使患者获益. 进行临床研究倒是可行的.

2.4 结肠腺瘤的处理 2008版指南增加了晚期腺瘤的定义, 指“绒毛状腺瘤, >1 cm的腺瘤, 或伴有高级别不典型增生”. 对手术后1年复查时, 发现晚期腺瘤的患者, 需要在3年内进行复查, 然后每5年一次肠镜检查.

在病理评估的原则中, 增加了对广基恶性息肉内镜下切除的处理意见. 说明指出对广基息肉的处理, 内镜下切除是有争论的, 与带蒂息肉比较, 不良事件发生率增加. 对于高分化、无脉管癌栓、切缘阴性的广基息肉, 内镜下切除是可行的^[11-13].

2.5 II期结肠癌的辅助化疗 对于本期的结肠癌是否进行化疗一直是存在争议的. 通常以是否存在危险因素进行分类治疗. 所谓危险因素包括: 肿瘤为T4、组织分化不良、有脉管侵犯、存在梗阻或穿孔、切缘不能确定或阳性、淋巴结检出数量不足12枚. 对于没有危险因素的II期结肠癌推荐患者参加临床试验, 或接受观察. 对于存在危险因素的患者, 则推荐进行辅助化疗^[14], 方案可以选用FOLFOX、5-FU/LV、卡培他滨单药. 来自于MOSAIC的研究^[15], 随访6年的资料显示, FOLFOX方案与5-FU/LV比较没有任何优势, 亚类分析显示, 对于高危患者显示出提高DFS的倾向. 即使进行化疗, 对这些患者而言, 化疗也不能使总生存率提高超过5%. 因此, 对于本期患者, 是否要进行辅助化疗, 应由医生和患者进行讨论, 充分交流预后、辅助化疗效果和毒性. 由患者自己决定是否进行化疗.

3 结论

NCCN临床诊治指南以其严谨权威的结论和及时更新的共识使其成为肿瘤临床诊治的重要参考, 但我国肿瘤专科医生在参考NCCN结肠癌临床诊治指南的同时, 为了方便国内临床医生了解和应用, 目前已经推出了中文版. 中文版的更新速度不及英文原版, 目前已经可以在NCCN的网站上直接进入中文版结直肠癌指南. 2008-10-28推出了2008年度的第3版, 但中文版是根据第1版制定的. 与第1版比较, 第2版更新了文稿, 第3版增加了四期疾病进行KRAS基因检测的注释, 强调应用必须进行基因突变检查方可使用.

4 参考文献

1 Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to

- anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1582-1584
- 2 Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634
- 3 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19: 508-515
- 4 Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-379
- 5 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765
- 6 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208
- 7 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048
- 8 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345
- 9 Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zube A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-2319
- 10 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825; discussion 825-827
- 11 Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25: 437-444
- 12 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Bräutigam T, Soehendra N. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant

■同行评价

本文作为治疗指南的解读, 条理清晰, 实用性强, 对临床工作具有明显地指导价值.

- colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1789-1796; discussion 1796-1797
- 13 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328-336
- 14 Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419
- 15 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括:(1)保证无重复发表或一稿多投;(2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突;(3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负;(4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿;(5)列出作者贡献分布;(6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信;(7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改,而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回的,作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负.作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码.如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有.编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.(常务副总编辑:张海宁 2009-02-08)