



王贵玉，副教授，副主任医师，硕士研究生导师，肿瘤学博士，药学博士后，现任哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤中心副主任，结直肠肿瘤外科副主任，中国抗癌协会大肠癌专业委员会委员，中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会委员，中华医学会肿瘤学分会青年委员，中国抗癌协会大肠癌专业委员会肝转移学组委员，中国医师协会外科分会大肠癌专业委员会委员，中国医疗保健国际交流促进会健康产业专业委员会大肠癌肝转移业委员会委员，第一届“中华肿瘤”明日之星，中国抗癌协会临床协作专业委员会青年委员，黑龙江省医学会肿瘤学分会委员兼秘书，黑龙江省民族医药学会肿瘤分会青年委员会主任委员，《中华结直肠疾病电子杂志》、

《中华胃肠外科杂志》和《肿瘤研究与临床杂志》通信编委，《中华临床医师杂志》审稿专家。

## 结直肠癌NCCN、NICE及ESMO 指南的对比分析和解读

王贵玉

哈尔滨医科大学附属第二医院结直肠肿瘤外科，哈尔滨医科大学大肠癌研究所，黑龙江  
哈尔滨 150086

**[摘要]** 结直肠癌的规范化治疗是患者得到正确合理治疗的一个重要保障。国外有很多重要诊断治疗指南指导结直肠癌的规范化治疗，其中影响力最大的指南分别是结直肠癌NCCN指南、ESMO指南和NICE指南。NCCN指南是由美国牵头制定的极具影响力的规范化治疗指南，ESMO指南是由欧洲肿瘤内科学会颁布，NICE指南是由英国国家卫生与临床优化研究所发布的成人结直肠癌诊断和管理临床实践指南。这三个指南在结直肠癌的诊断和治疗上存在着一些共同和不同之处，拟就其中的一些关注点进行分析解读，希望对我国的结直肠癌规范化治疗能起到一些参考借鉴作用。

**[关键词]** 结直肠癌；NCCN指南；ESMO指南；NICE指南

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.11.002

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2015)11-0849-05

### Comparative analysis and interpretation of NCCN, NICE and ESMO guidelines for colorectal cancer

WANG Guiyu (Department of Colorectal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Colorectal Cancer Institute of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

Correspondence to: Guiyu Wang E-mail: guiywang@163.com

**[Abstract]** It is important for patients with colorectal cancer to receive standard and reasonable treatment. There are many clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer. However, the most influential guidelines are NCCN, ESMO and NICE guidelines. NCCN guidelines are the most world-renowned guidelines from National Comprehensive Cancer Network of the United States; ESMO guidelines are promulgated by the European Society for Medical Oncology; NICE guidelines are guidance of diagnosis and management for colorectal

cancer issued by the National Institute for Health and Care Excellence of the United Kingdom. They are very similar in case management and treatment principles. However, there are still some differences in indications for drugs, treatment of hereditary colorectal cancer, laparoscopy indication and management of ileus. Here we discuss some of these differences and provide a reference for standardization of colorectal cancer treatment in China.

[Key words] Colorectal cancer; NCCN guideline; ESMO guideline; NICE guideline

美国国立综合癌症网络是25家世界顶级癌症中心组成的非营利性学术联盟, 其制订的《NCCN肿瘤学临床实践指南》不仅是美国肿瘤领域临床决策的标准, 也已成为全球肿瘤临床实践中应用最为广泛的指南, 在中国也得到了很多肿瘤医师的认可与青睐, 其特点是内容详细, 更新周期较短<sup>[1]</sup>。ESMO指南是由欧洲肿瘤内科学会颁布, 其特点是简明扼要, 方便指导临床实践, 更新周期较长, 一般是每年更新1次<sup>[2]</sup>。NICE指南是由英国国家卫生与临床优化研究所发布的成人结直肠癌诊断和管理临床实践指南, 针对疾病的各阶段提出建议, 内容详尽, 非常重视花费效率, 更新周期非常长, 一般是3~5年更新1次, 在我国认识相对较少<sup>[3]</sup>。这三个指南在结直肠癌的诊断和治疗上有一些共同点, 也有一些不同之处。本文就其中关于遗传性结直肠癌、直肠癌术前放化疗、腹腔镜结直肠癌手术、转移性结直肠癌的药物选择和结直肠癌的术后随访进行分析和比较。

### 1 关于遗传性结直肠癌

大约20%的结肠癌伴有家族聚集性, 新诊断的腺瘤或浸润性癌患者, 其一级亲属患结直肠癌的风险增加。对于遗传性结直肠癌, NCCN指南要求患者通常在进行基因测序前进行2轮的筛选: 首先基于家族史, 其次是对肿瘤组织进行初始检测。为了甄别那些可能属于遗传性结直肠癌的患者, 可以对结直肠癌标本进行2项初始检测: 免疫组织化学检测错配修复蛋白表达, 因为突变导致该蛋白表达缺失; 分析微卫星不稳定性, 微卫星不稳定性是错配修复蛋白缺失的结果, 是DNA重复单元的插入或缺失所导致的, 可通过检测肿瘤组织中短的DNA重复序列的数量改变来判定。如免疫组织化学结果显示, *MLH1*基因缺失应检测*BRAF*基因。

存在*BRAF*基因突变表明*MLH1*表达下降是由体细胞*MLH1*基因启动子区域甲基化引起的, 而并非是通过胚系突变<sup>[4]</sup>。

美国国立综合癌症网络专家组强烈推荐错配修复蛋白检测在所有50岁以下的结肠癌患者中开展, 原因在于该群体患遗传性结直肠癌的可能性增加。而在欧洲的ESMO指南中, 倾向以70岁作为界限, 选择以一种替代策略(即仅对小于70岁的肠癌患者或虽然大于70岁但符合Bethesda标准的肠癌患者进行错配修复蛋白缺陷检测)代替原有的对所有结直肠癌患者进行错配修复蛋白缺陷检测。虽然以70岁为界限会漏诊4.9%的遗传性结直肠癌患者, 但是对结直肠癌的诊断率与普查相似(2.1% vs 2.2%)。如果该肿瘤检测确实存在错配修复蛋白缺陷, 但未能检测到*BRAF*突变或是*MLH1*基因启动子甲基化, 则需行胚系遗传检测以明确胚系突变<sup>[5]</sup>。而NICE指南关于遗传性结直肠癌并未单独列出。总之, 欧美在遗传性结直肠癌的诊治意见上已基本达到一致, 只是个别细节稍有差异。

### 2 关于直肠癌术前放化疗

对于直肠癌术前放化疗, NCCN指南建议较高局部复发风险的直肠癌, 如II期(T<sub>3-4</sub>, 淋巴结阴性, 肿瘤穿透肠壁肌层)或III期直肠癌(淋巴结阳性, 无远处转移)进行新辅助治疗, 该治疗通常包括局部区域治疗。传统推荐的放疗剂量是盆腔照射45~50 Gy/25~28次, 3或4个照射野, 鼓励采用改变体位或其他技术来最大程度减少小肠的照射。5周半的放化疗全部结束后等待5~10周的间歇期再行手术治疗, 以便患者能从术前放化疗不良反应中恢复<sup>[6]</sup>。在NICE指南中, 根据局部复发的风险定义了3种不同的直肠癌患者高危人群。通过磁共振成像评估局部复发风险, 风险度不同的人群术前的治疗方案不一样, 但均须通过多学科组织

讨论患者的局部复发、短期复发风险、长期复发风险和远期效果。对中等风险的可切除直肠癌患者,可考虑给予短期术前放疗后立即手术治疗;对介于中、高危复发风险的患者可考虑给予术前放化疗,待肿瘤缩小后再行手术治疗,对于高风险的可切除直肠癌患者,应给予术前放化疗,待肿瘤缩小后再行外科手术治疗。ESMO指南对高风险的可切除直肠癌患者推荐术前放疗,可以采用小于1周的短程放疗(总剂量25 Gy,每次5 Gy),随后立即手术(在首次分割放疗后10 d内),也可以采用长程同步放化疗(总剂量45.0~50.4 Gy,每次1.8~2.0 Gy,加或不加5-FU)。总之,3个指南都对高风险的直肠癌均推荐新辅助放化疗,只是方法和方案上有差别<sup>[7]</sup>。

### 3 关于腹腔镜手术

随着腹腔镜技术在结直肠癌中的发展和应用,凭借损伤小、恢复快的优势日益引起人们的重视。NICE指南明确推荐将腹腔镜或腹腔镜辅助手术作为结直肠癌可选的手术方案<sup>[8]</sup>。NCCN指南相对谨慎,指出由经验丰富的外科医师实施的腹腔镜辅助结肠癌手术已被纳入结肠癌手术方式,但腹腔镜直肠癌手术虽然较之前有一定放宽,但仅限于临床研究,仍需要更高级别的证据来支持。欧洲肿瘤内科学会的专家对于腹腔镜技术特别推荐于结肠癌,尤其是左半结肠癌,可以安全地开展腹腔镜下结肠切除术。腹腔镜下结肠切除术的长期结果与传统开腹手术的结果相似。只有符合以下标准的情况下,才能实施腹腔镜手术:① 技术熟练的外科医师;② 没有过去的大手术引起的腹腔粘连;③ 没有局部晚期疾病、急性肠梗阻或穿孔。总之,欧美医生在腹腔镜应用到结直肠癌上较为推荐,但是在直肠癌的手术上较亚洲医生保守。

### 4 关于结直肠癌伴肠梗阻的处理

结直肠癌伴肠梗阻是一种常见的并发症,如未及时予以处理,可能导致出血和穿孔,甚至威胁到患者的生命<sup>[9]</sup>。关于这种情况的处理,三个指南也有所不同。NCCN指南原则上推荐尽量先解除梗阻因素,一期肿瘤切除联合区

域淋巴结清扫,或切除肿瘤+短路手术,或支架植入,或单纯短路手术,二期再进行肿瘤切除联合区域淋巴结清扫术。但也要警惕支架可能带来的肠道穿孔和肿瘤转移风险。NICE指南指出,对结直肠癌并伴有急性肠梗阻的患者,先选择胸部、腹部及盆部CT检查确诊,再根据是否伴有转移或穿孔决定治疗方法,推荐结肠支架在癌性梗阻中的应用,若确认梗阻在左半结肠梗阻,指南建议在24 h内置入支架,但不建议在其他部位行结肠支架置入。ESMO指南对于梗阻性结直肠癌的治疗分成一步或两步进行。一步治疗是指结肠部分切除术后,一期肠管吻合手术或术中结肠灌洗后行消化道重建。两步治疗是指先行结肠造口术,再行结肠切除术,或行Hartmann术后,再行结肠造口还纳术。内镜支架植入术可用于缓解直肠和乙状结肠肿瘤的梗阻症状,为下一步行结肠切除术做准备<sup>[10]</sup>。右半结肠癌梗阻可在切除结肠后直接进行消化道重建。

### 5 转移性结直肠癌治疗药物的选择

基于目前临床治疗实践,3个指南均推荐以多药联合化疗方案为基础联合靶向药物方案,包括氟尿嘧啶类(5-FU、亚叶酸或卡培他滨)的各种联合化疗及采用奥沙利铂或伊立替康的方案,加或不加单克隆抗体。采用西妥昔单抗或帕尼单抗抑制表皮生长因子受体的治疗只适用于*K-ras*野生型肿瘤,而无论*K-ras*突变状态如何,均可使用抗血管内皮生长因子的贝伐单抗。一线化疗后失败的患者,若有较好的体力状态,可考虑改用二线化疗或三线化疗,也同样适用上述原则。但是3个指南也有细微差别。基于CALGB80405的研究结果,2015年NCCN指南重新将含铂类药物的双药方案联合西妥昔单抗作为治疗*K-ras*野生型的转移性结直肠癌一线方案,这一点与ESMO指南一致。而NICE指南仍将西妥昔单抗作为唯一推荐的用于一线治疗转移性结直肠癌的靶向药物,推荐其联合FOLFOX或者FOLFIRI一线治疗晚期结直肠癌。其他如贝伐单抗、帕尼单抗作为二线治疗的靶向药物<sup>[11-12]</sup>。另外,ESMO指南推荐瑞戈非尼作为三线或四线支持治疗药物(图1)。

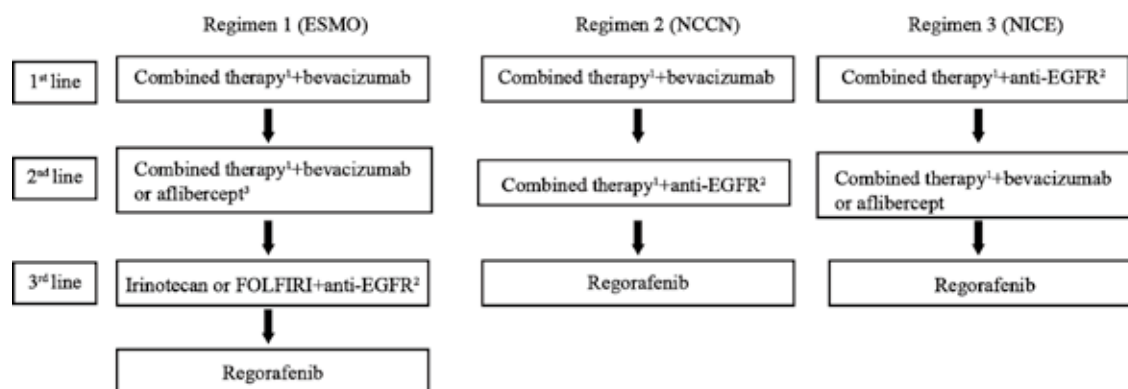


图 1 ESMO指南推荐瑞戈非尼作为三线或四线支持治疗

Fig. 1 ESMO guidelines recommend regorafenib as third line or fourth line treatment

1: Combined therapy is FU+oxaplatin or irinotecan; 2: *K-ras* wild type; 3: Aflibercept is only combined with FOLFIRI

## 6 随访

3个指南对于术后随访观察的管理无明显差异, 每3~6个月随访1次, 肝脏、肺脏CT检查, PET-CT不作为常规随访检查, 术后1年内必须进行肠镜复查。

总之, 无论是NCCN指南、NICE指南, 还是ESMO指南的普及, 结直肠癌规范化治疗的理念已被越来越多的临床医师所接受, 特别是晚期结直肠癌的综合治疗水平的提高, 多学科组织治疗理念的普及, 更离不开规范化指南的指导<sup>[13-14]</sup>。各种指南是根据地区的实际情况制定, 总体相同, 但仍存在一定差异, 可能与国情、人种及诊治方法等有关。国内专家应根据中国的实际情况, 有选择地接受各方面的意见, 制定出符合中国结直肠癌诊治实际需求的指南, 使中国的结直肠癌诊治更加规范化、科学化。

### [参 考 文 献]

- [1] JACKSON G L, ZULLIG L L, ZAFAR S Y, et al. Using NCCN clinical practice guidelines in oncology to measure the quality of colorectal cancer care in the veterans health administration [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(4): 431-441.
- [2] VAN CUTSEM E, NORDLINGER B, CERVANTES A, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 5): v93-v97.
- [3] POSTON G J, TAIT D, O'CONNELL S, et al. Diagnosis and

management of colorectal cancer: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2011, 343: d6751.

- [4] HAMPEL H. NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(5 Suppl): 829-831.
- [5] BALMAÑA J, BALAGUER F, CERVANTES A, et al. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (Suppl 6): vi73-vi80.
- [6] LEVINE R A, CHAWLA B, BERGERON S, et al. Multidisciplinary management of colorectal cancer enhances access to multimodal therapy and compliance with National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(22): 1531-1538.
- [7] ZHANG Q, TEY J, YANG Z, et al. Adjuvant chemoradiation plus intraoperative radiotherapy versus adjuvant chemoradiation alone in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(1): 11-16.
- [8] ZHUANG C L, HUANG D D, CHEN F F, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery within enhanced recovery after surgery programs: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(8): 2091-2100.
- [9] ALMADI M A, AZZAM N, ALHARBI O, et al. Complications and survival in patients undergoing colonic stenting for malignant obstruction [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41): 7138-7145.
- [10] HUANG X, LV B, ZHANG S, et al. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(3): 584-591.
- [11] RINALDI F, GEORGE E, ADLER A I. NICE guidance on cetuximab, bevacizumab, and panitumumab for treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 233-234.

- [ 12 ] SENELLART H, HIRET S, GUERIN-MEYER V, et al. Use of maintenance therapy and complete discontinuation for therapeutic management of non-resectable metastatic colorectal cancer [ J ] . Bull Cancer, 2014, 101(6): 619-625.
- [ 13 ] 何振华, 张 森. 结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较 [ J ] . 世界华人消化杂志, 2013, 21(14): 1297-1302.
- [ 14 ] 杨家和. 结直肠癌肝转移的综合治疗策略 [ J ] . 中华结直肠疾病电子杂志, 2014, 3(4): 237-244.
- (收稿日期: 2015-04-28)

### “惠尔血支持按时足剂量化疗”2015年度有奖征文通知

众所周知, 按时足剂量化疗对于改善癌症(乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌、结直肠癌及非小细胞肺癌等)患者的预后具有重要意义。然而, 大多数的化疗方案存在一定的血液毒性, 极大程度地降低了患者完成按时足剂量、足疗程化疗的比例。惠尔血(重组人粒细胞刺激因子)从20世纪90年代面世至今, 造福了数以百万计的癌症化疗患者。

为进一步探索并评估惠尔血支持按时、足剂量、足疗程化疗的临床效果, 促进临床经验交流, 《中国癌症杂志》特举办“惠尔血支持癌症患者按时足剂量化疗有奖征文”活动, 现将征文活动事项通知如下:

#### 征文内容:

- (1) 惠尔血应用于癌症患者, 支持癌症患者完成按时足剂量化疗的多病例、分组研究等临床研究, 其中患者类型及化疗方案不限。
- (2) 惠尔血支持按时足剂量化疗的个案报道(个案报道要求特异性与新颖性)。
- (3) 惠尔血在不同的化疗方案中的作用等。

#### 征文要求及提交:

- (1) 为首次投稿, 未公开发表过。
- (2) 征文格式参照《中国癌症杂志》稿约要求, 撰写论文。
- (3) 请将论文电子文档, 通过邮件发送至: kirin2015zwhd@163.com(注明“征文活动”)。
- (4) 请注明作者、单位、地址、职称、邮编和联系电话等信息。

#### 征文截止日期:

截止日期为2015年12月31日(以E-mail发出时间为准)。

#### 评选方法:

- (1) 由《中国癌症杂志》编辑部组织专家成立评审委员会, 以公正、公平的方式评选, 在征文截稿后评选2015年度获奖论文。设立一等奖2名, 二等奖5名, 三等奖15名, 并颁发获奖证书。
- (2) 获奖论文经《中国癌症杂志》审稿通过后可优先在《中国癌症杂志》上发表。
- (3) 一等奖获得者可获资助参加欧美学术会议一次; 二等奖获得者可获资助参加亚太学术会议一次; 三等奖获得者可获资助参加国内学术会议一次。
- (4) 全部论文将以《中国癌症杂志》编辑部名义颁发证书, 并编入《论文汇编》。

《中国癌症杂志》编辑部  
协和发酵麒麟(中国)制药有限公司