



中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南

组长：张苏展

副组长：李进、蔡三军、徐瑞华、章真

秘书：袁瑛、陈功、王晰程

专家组成员（按姓氏拼音排序）（*为执笔人）

蔡木炎	中山大学附属肿瘤医院病理科	任 黎*	复旦大学附属中山医院普外科
蔡三军	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	盛伟琪*	复旦大学附属肿瘤医院病理科
陈 功*	中山大学附属肿瘤医院结直肠外科	王 屹*	北京大学人民医院放射科
高远红	中山大学附属肿瘤医院放疗科	王晰程*	北京大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科
来茂德	浙江大学医学院病理学和病理生理学系	许剑民	复旦大学附属中山医院普外科
李 进	同济大学附属东方医院肿瘤内科	徐瑞华	中山大学附属肿瘤医院内科
李桂超*	复旦大学附属肿瘤医院放疗科	袁 瑛*	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科
李心翔*	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	张苏展	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科
梁后杰	第三军医大学第一附属医院肿瘤科	章 真	复旦大学附属肿瘤医院放疗科
南克俊	西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科	周爱萍*	中国医学科学院附属肿瘤医院肿瘤内科

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗

转移性结肠癌的治疗

直肠癌的治疗

CSCO指南的指导原则

特色

基于地区发展不平衡的指南

- Resource stratified guidelines

基于资源可及性的指南

- 能否应用到

基于肿瘤治疗价值的指南

- 英国NICE model
- ASCO和ESMO的Value

CSCO指南的指导原则

特点

基本策略

必须做到的最低要求 ——
县级及县级以上医院能做
也应该做到的最基本要求

高证据级别和可及性

可选策略

对不同地区不同级别
医疗单位的补充选择

高级别证据，但在可及性
或价值方面有所不足



I级专家推荐、II级专家推荐、III级专家推荐

	证据级别	证据级别	注意事项
I级 专家推荐	1A类证据: 基于高水平证据, 如严谨的Meta分析或大型随机对照临床研究结果, 专家组取得一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)	2A类证据: 基于稍低水平证据, 如一般质量的meta分析、小型随机对照研究 (II期)、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究, 专家组取得一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • 可及性好 • 适应症明确 • 基本为国家医保所收录 • 不因商业医疗保险改变, 主要考虑的因素是患者的明确获益性
II级 专家推荐	1B类证据: 基于高水平证据, 如严谨的Meta分析或大型随机对照临床研究结果, 专家组取得基本一致共识, 但有小的争议 (支持意见60%~80%)	2A类证据: 基于稍低水平证据, 如一般质量的meta分析、小型随机对照研究 (II期)、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究, 专家组取得一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • 可及性差或者效价比低
III级 专家推荐	2B类证据: 基于稍低水平证据, 如一般质量的meta分析、小型随机对照研究 (II期)、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究, 专家组取得基本一致共识, 但有小的争议 (支持意见60%~80%)	3类证据: 基于低水平证据, 如样本数量不大的非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点, 专家组未取得共识, 而且存在较大争议 (支持意见 $< 60\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • 正在探索的诊治手段, 虽然缺乏循证医学证据, 但是专家组具有一致共识的

结直肠癌的MDT诊治原则

—— MDT基本概念

核心：以病人为中心，以专家组为依托

- 来自两个以上不同学科的一组相对**固定**的专家
- 在**固定**的时间、**固定**的地方聚在一起
 - Whether physically in one place, or by video or teleconferencing
- 针对患有某器官或系统疾病的病人进行**讨论**
- 形成该病人的诊断、**治疗决策**
- 并由相应学科MDT成员**执行**

结直肠癌的MDT诊治原则

内容	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
MDT 学科构成	外科：结直肠外科（胃肠外科、普外科）、肝胆外科； 肿瘤内科； 放射治疗科； 影像科	胸外科 介入治疗科 病理科 内镜科 超声科	其他相关学科
MDT 成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师及以上	
MDT 讨论内容	仅有肝转移的患者； 转移瘤潜在可切除的晚期患者； 中低位直肠癌患者	需要特殊辅助化疗决策的患者； 直肠癌局部复发患者	主管医生认为需要MDT的患者（例如诊治有困难或争议）； 推荐进入临床研究的患者
MDT 日常活动	固定学科/固定专家，固定时间（建议每1-2周一次）； 固定场所； 固定设备（投影仪、信息系统）	根据具体情况设置	

结直肠癌的MDT诊治原则

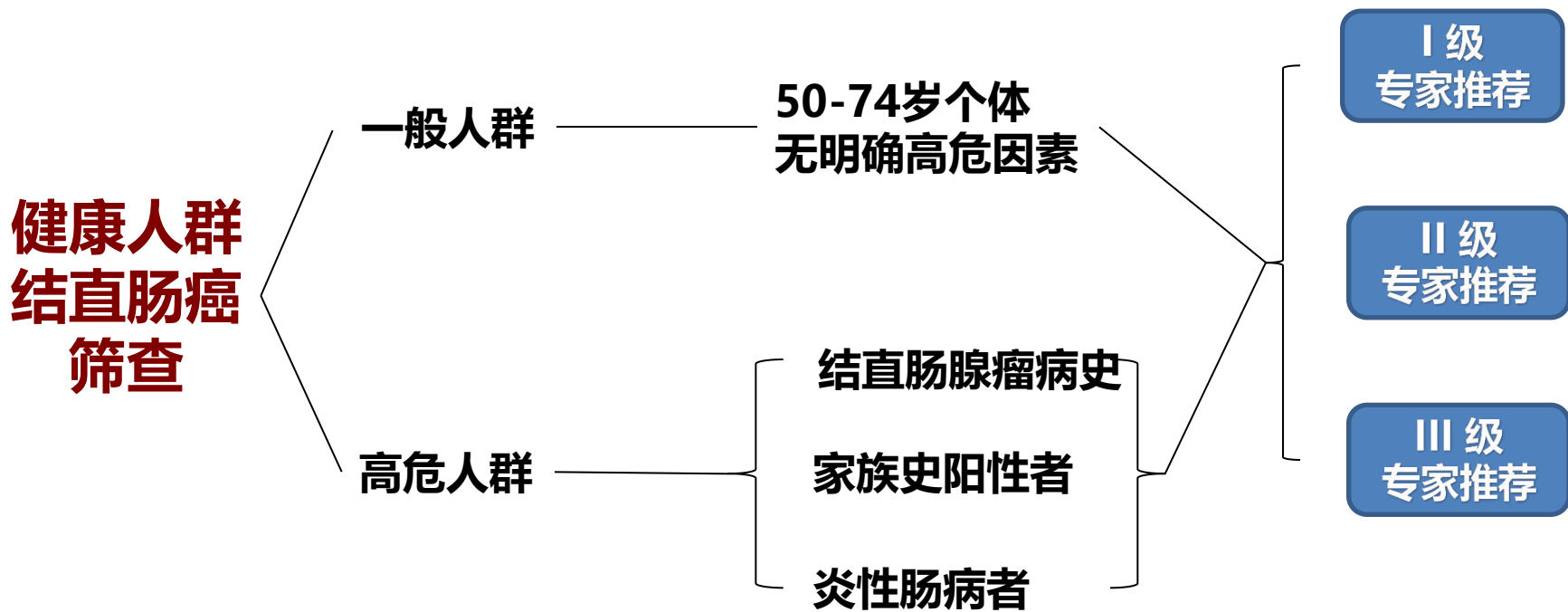
- 推荐有条件的单位将尽可能多的结直肠癌患者，尤其是转移性的结直肠癌患者的诊疗纳入MDT的管理
- MDT原则应该贯穿每一位患者的治疗全程
- MDT团队应根据治疗过程中患者机体状况的变化、肿瘤的反应而适时调整治疗方案，以期最大程度地延长患者的生存期、提高治愈率和改善生活质量

结直肠癌的筛查及遗传学

- **无症状健康人群的结直肠癌筛查**
 - 见指南第2.1节

- **遗传性结直肠癌筛检和基因诊断原则**
 - 见指南第5节

结直肠癌筛查总体结构



无症状健康人群的筛查：一般人群

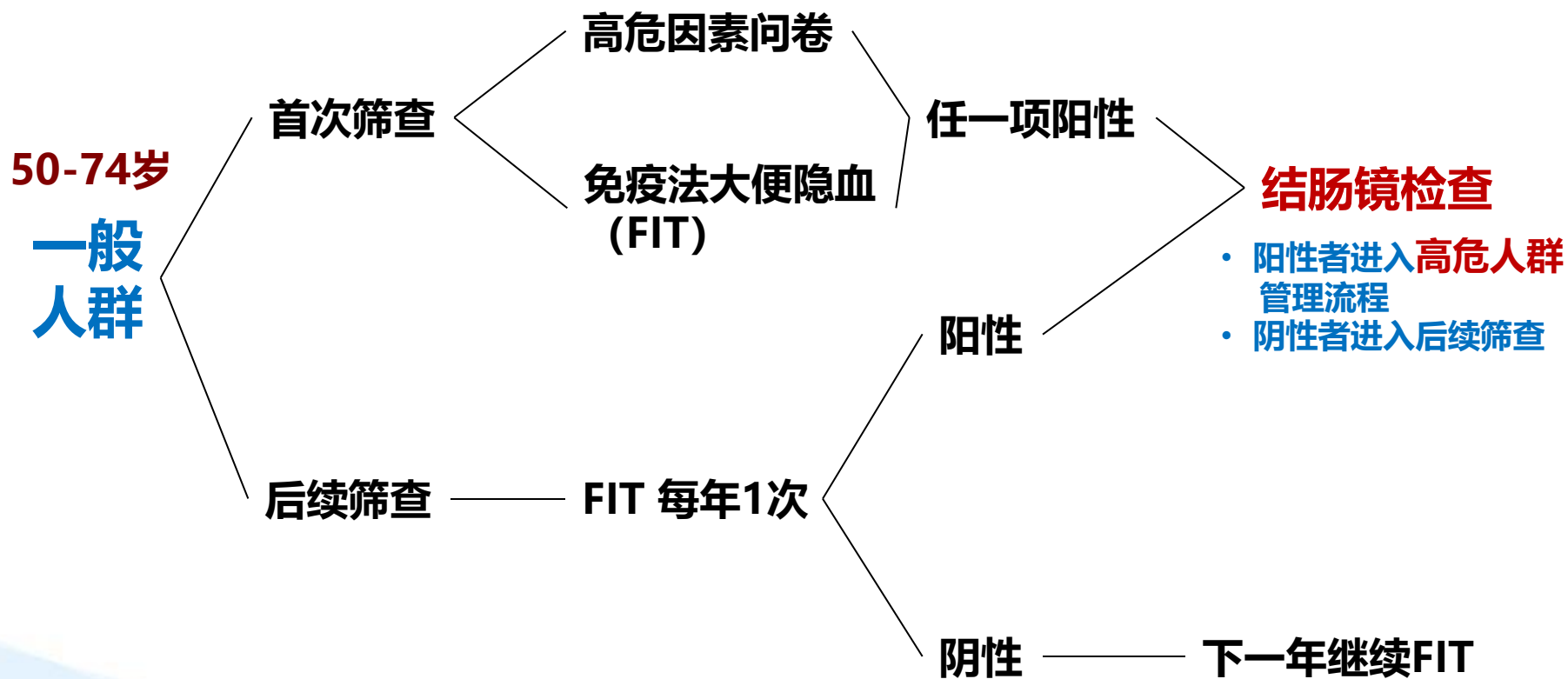
临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一般人群结直肠癌筛查	<p>1. 年龄 50-74 岁^[1-3] 个体首次筛查进行高危因素问卷调查^[4-8] 和免疫法大便隐血检测，阳性者行结肠镜检查。</p> <p>2. 后续筛查每年至少检查 1 次免疫法大便隐血^[4,9-13]，阳性者行结肠镜检查。</p>	<p>50-74 岁个体，直接结肠镜检查^[4,14]，结肠镜检查未发现肠道肿瘤者，每隔 5 年行结肠镜检查 1 次；发现肠道肿瘤者，根据肿瘤大小和病理类型在 1-3 年后行结肠镜复查；后续如未发现肿瘤复发，可延长间隔至 3-5 年。</p>	

- 现行全国大肠癌早诊早治项目中以40-74岁为目标人群，但经过8年多的实践，发现40-49岁个体中检出结直肠癌个体很少。从全国肿瘤登记数据看，50岁后大肠癌发病率上升更为明显。
- 筛查目标人群年龄的上限主要参考美国NCCN和USPSTF大肠癌筛查指南。故建议将**目标人群定为50-74岁**。

无症状健康人群的筛查：一般人群

(I级专家推荐)

(依据中华医学会消化病协会共识高危因素问卷)

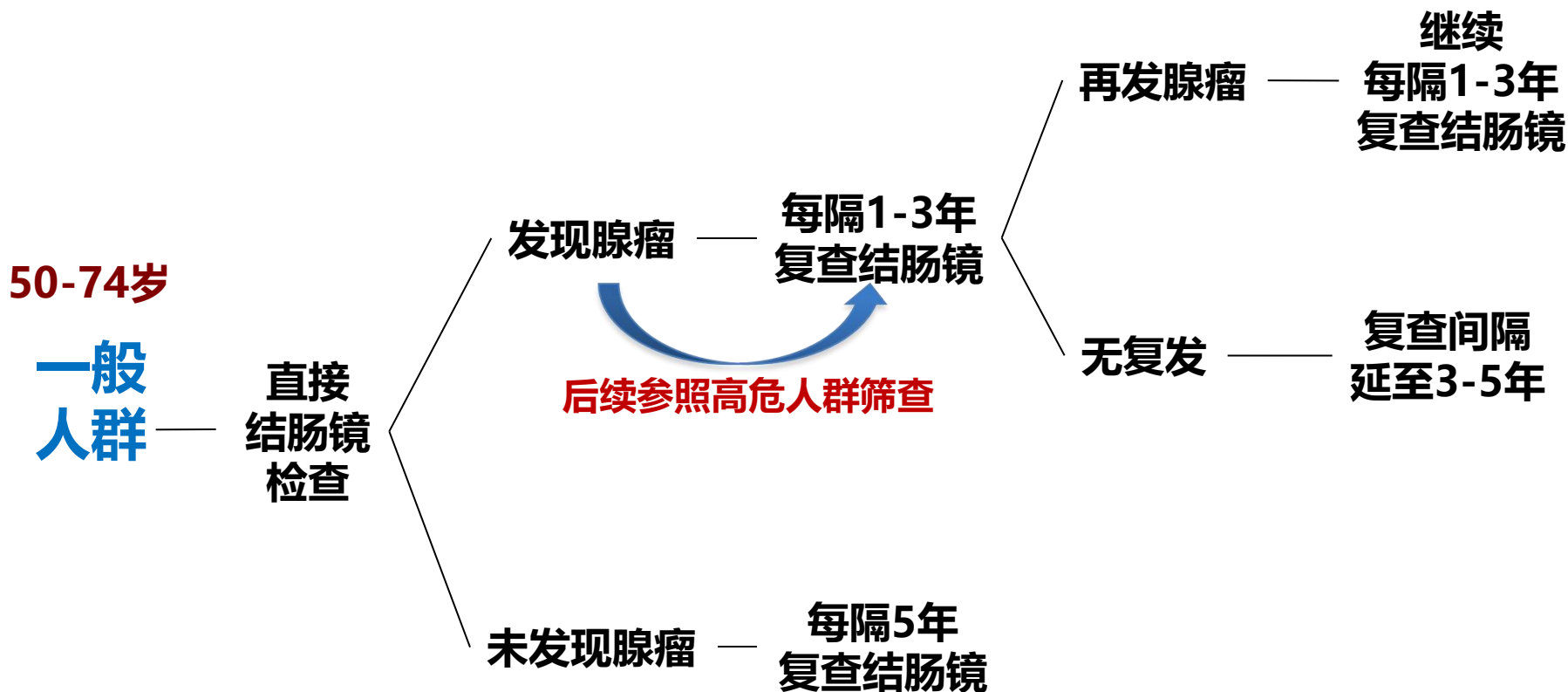


无症状健康人群的筛查：一般人群

(I级专家推荐)

- 多项研究一致证实，**免疫法大便隐血检测 (FIT)** 在不降低特异性情况下，筛检的敏感性较化学法大便隐血检测有显著提升。
- **免疫法大便隐血检测 (FIT)**：建议进行**2次间隔1周**的检测。经一项1020人的全人群结肠镜金标准对照筛查试验，与1次检测相比，2次间隔1周的大便隐血检测可将进展期大肠肿瘤的敏感性提高**42%**。
- 检测时建议采用**优化采样器**（具有**粪便采样定量和滤过功能，并能阻止血红蛋白降解**）。使用优化采样器可显著($P < 0.001$)提高对进展期大肠肿瘤的特异性。
- **优化采样结合2次间隔1周的FIT检测**可明显提高对进展期大肠肿瘤的筛检敏感性和特异性。

无症状健康人群的筛查：一般人群 (II 级专家推荐)



无症状健康人群的筛查：高危人群

临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
<p>高危人群 结直肠癌 筛查</p>	<p>1. 有结直肠腺瘤病史、结直肠癌家族史和炎性肠病者为高危人群。 2. 应每年参加结直肠癌筛查。</p>	<p>1. 进展期结直肠腺瘤(直径 $\geq 1\text{cm}$，或伴绒毛状结构，或伴高级别瘤变)患者应在诊断后 1-3 年内复查结肠镜，如未发现腺瘤复发，后续间隔可延长至 3-5 年。 2. 有结直肠癌家族史者进行遗传基因筛检，家系中遗传突变携带者定期结肠镜检查，非突变携带者以一般人群筛查(具体可参见本共识第五章)。 3. 炎性肠病患者定期专科就诊，根据病变范围、程度和年限与医生商定结肠镜检查间隔。</p>	<p>1. 非进展期腺瘤患者应在诊断后 2-3 年内复查结肠镜，如未发现腺瘤复发，后续间隔可延长至 3-5 年 [15-16]。</p>

无症状健康人群的筛查：高危人群 (I级专家推荐)

高危
人群

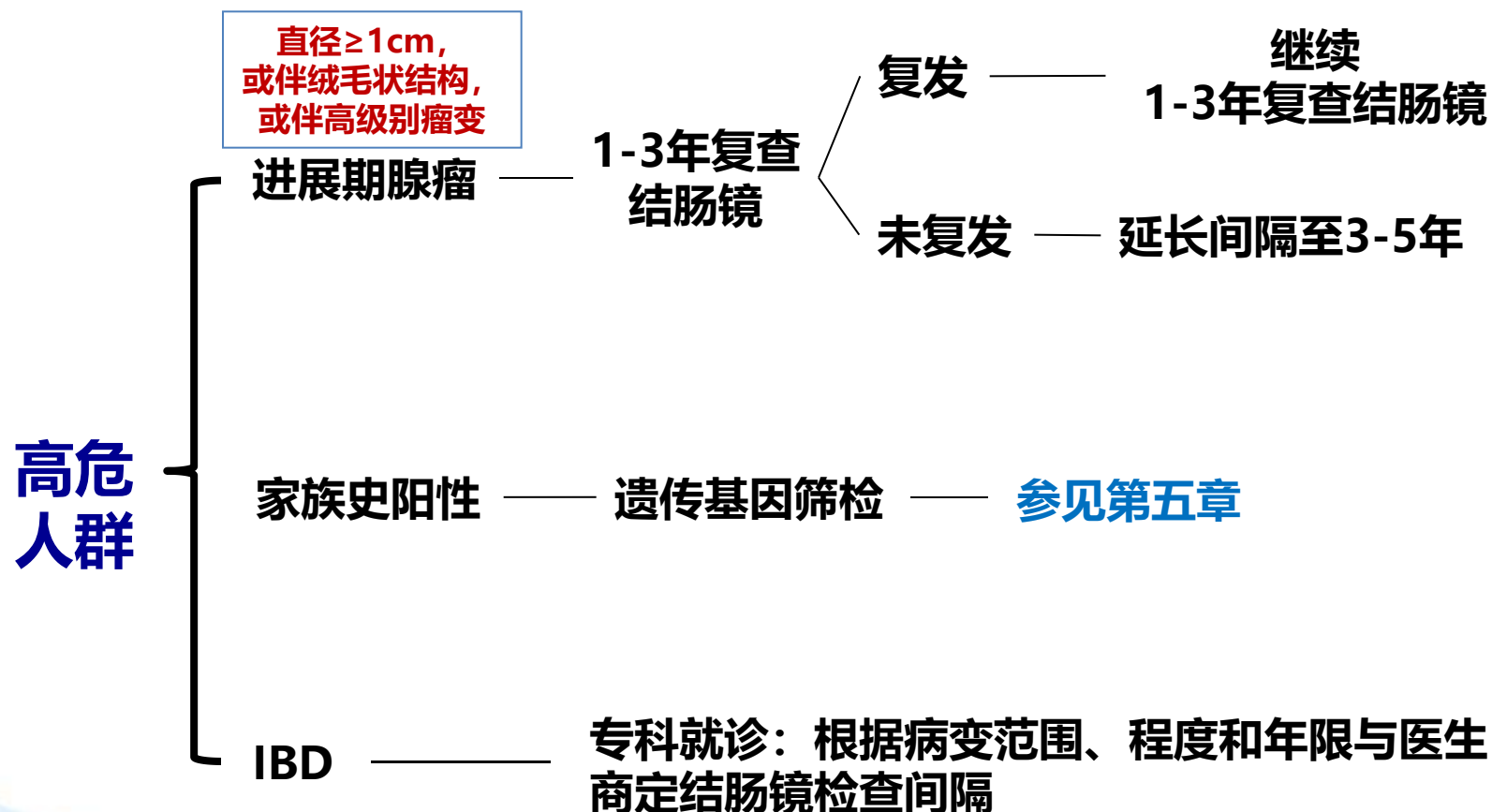


每年参加结直肠癌筛查
(FIT 每年1次)

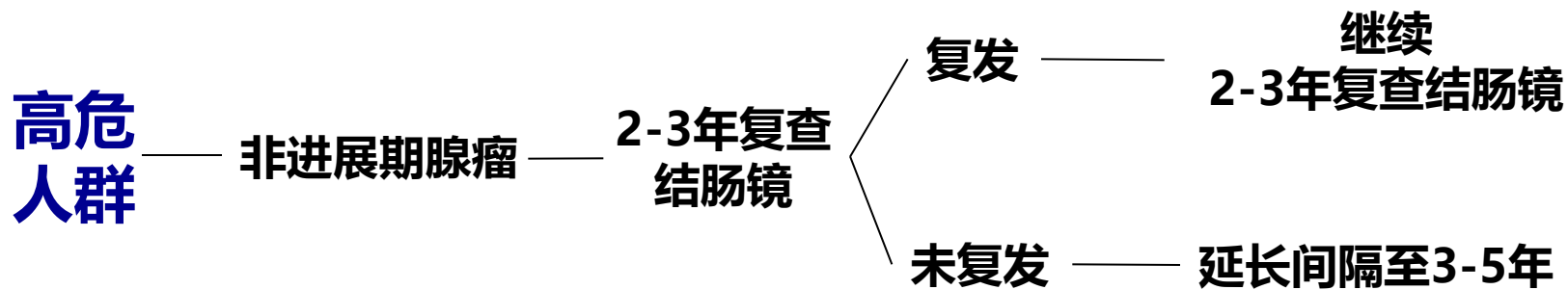
腺瘤患者
家族史阳性者
炎性肠病者

无症状健康人群的筛查：高危人群

(II 级专家推荐)



无症状健康人群的筛查：高危人群 (III 级专家推荐)

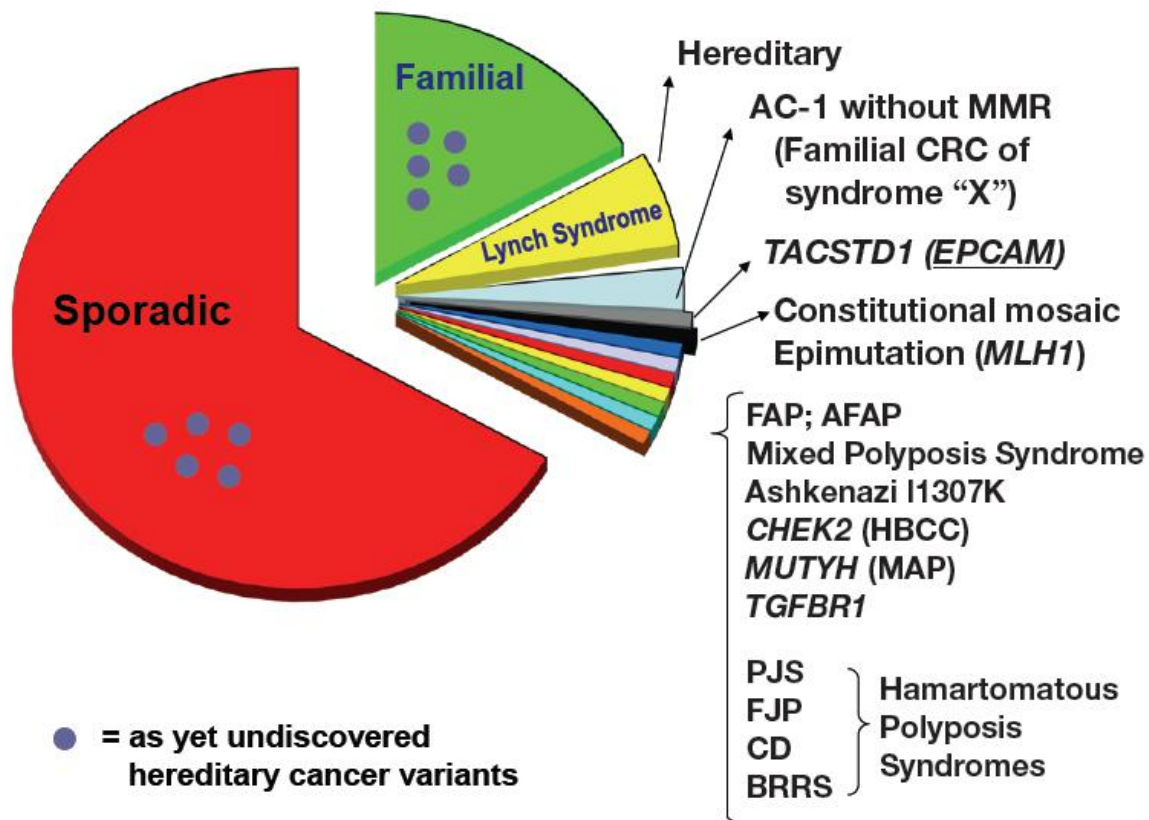


结直肠癌的筛查及遗传学

- 无症状健康人群的结直肠癌筛查
 - 见指南第2.1节

- 遗传性结直肠癌筛检和基因诊断原则
 - 见指南第5节

1/3 的大肠癌具有遗传背景

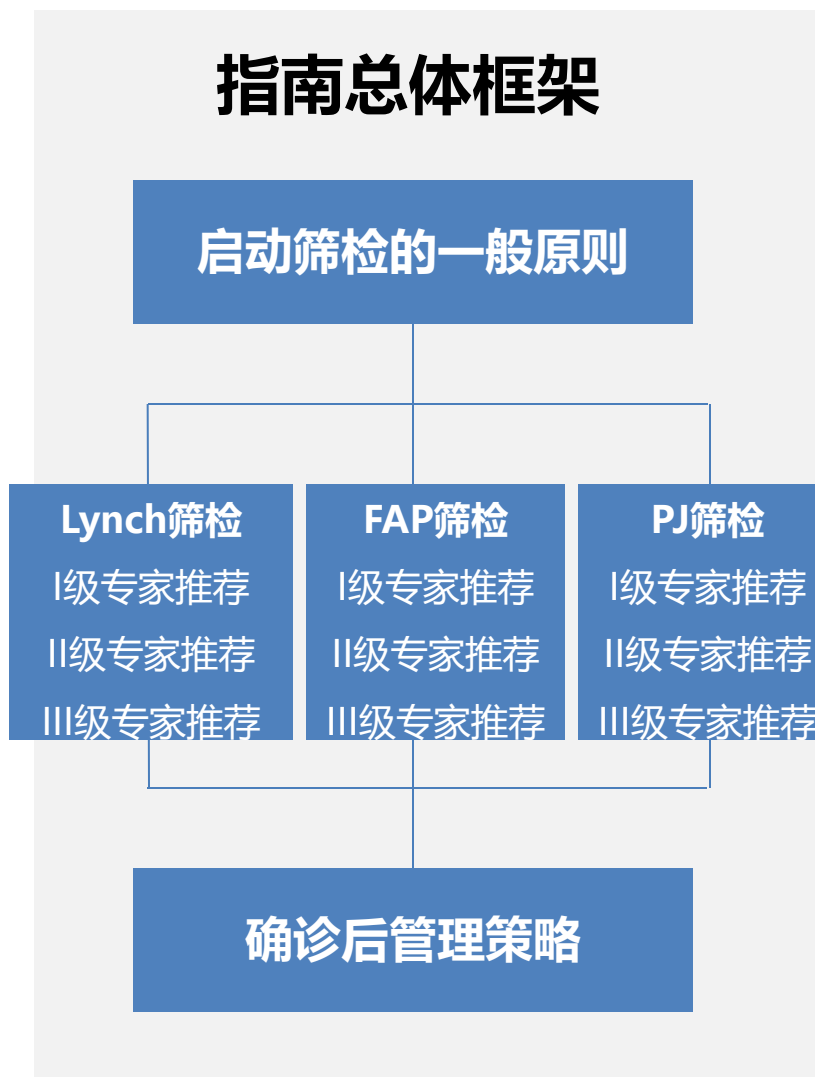


Familial CRC:
≥1位一级或二级
亲属患大肠癌

遗传性结直肠癌指南总体框架

遗传性结直肠癌主要包括：

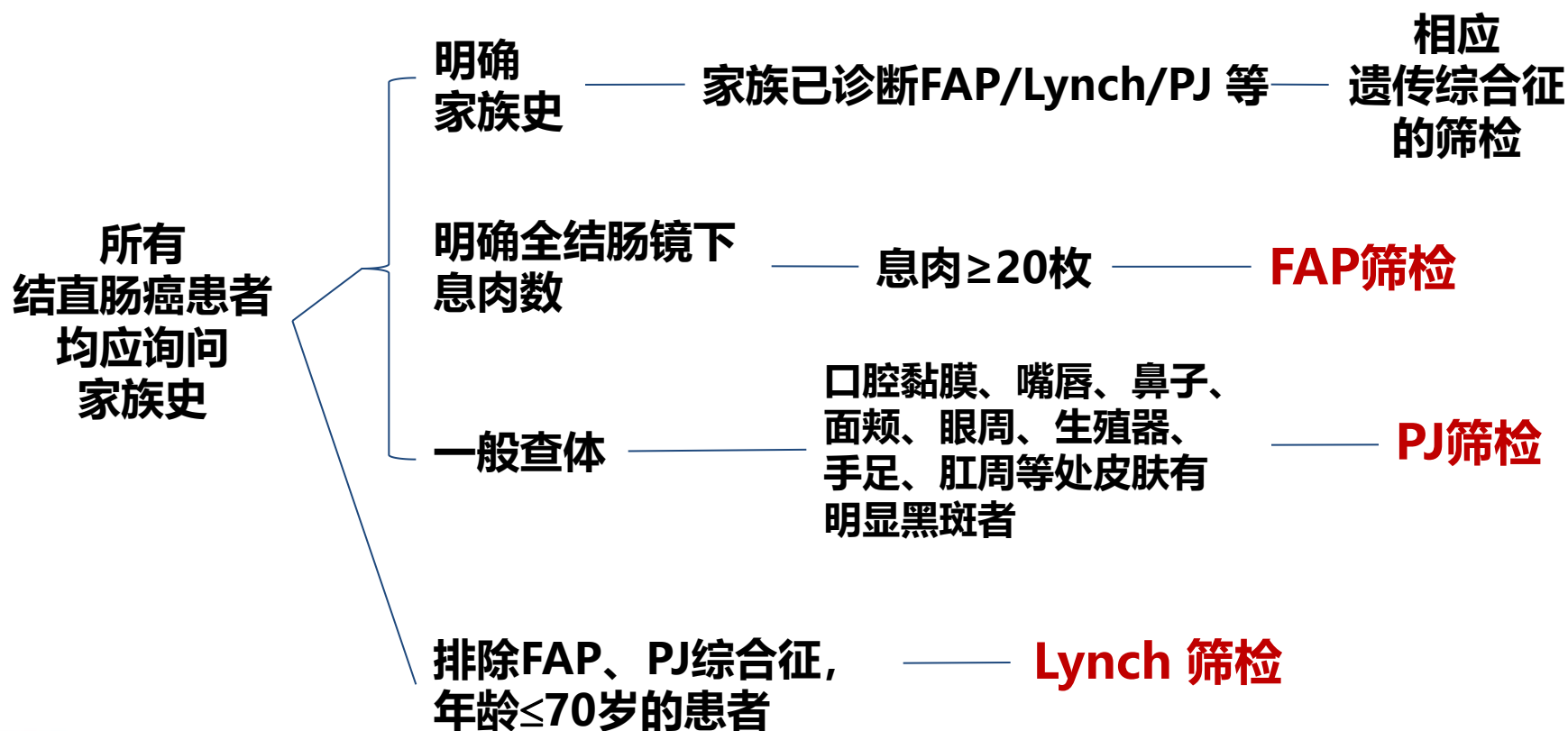
- **Lynch综合症**
- **FAP (家族性腺瘤性息肉病)**
 - **典型的FAP**
结直肠内息肉数均在100枚以上，癌变年龄早，癌变风险几乎为100%
 - **AFAP (轻症FAP)**
息肉数相对较少，癌变年龄相对较大
 - **MAP (MUTYH相关息肉病)**
临床表现与AFAP相似
- **PJ综合症(黑斑息肉综合症)**



遗传性结直肠癌筛检诊断的一般原则

临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
遗传性结直肠癌 ^[1] 筛检诊断的一般原则	<p>所有结直肠癌患者应询问其肿瘤家族史并明确肠道息肉情况，符合以下条件者进入具体病种的筛查：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.全结直肠范围内息肉数≥ 20枚者，或家族中有确诊家族性腺瘤性息肉病（FAP）患者的个体，需进入 FAP 筛查^[2]。 2.伴口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑者，或家族中有确诊黑斑息肉综合症（PJ）患者的个体，需进入 PJ 综合症筛查。 3.排除 FAP 和 PJ 综合症的结直肠癌患者，年龄≤ 70岁者全部进入 Lynch 综合症筛查。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.全结直肠范围内息肉数≥ 10枚者，或家族中有确诊家族性腺瘤性息肉病（FAP）患者的个体，需进入 FAP 筛查^[2]。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 排除 FAP 和 PJ 综合症的结直肠癌患者，所有患者进入 Lynch 综合症筛查

启动筛检的一般原则——I级专家推荐



启动筛检的一般原则——II级和III级专家推荐

II级专家推荐

全结直肠范围内
息肉数 ≥ 10 枚

家族中有确诊
FAP患者的个体

FAP筛检

III级专家推荐

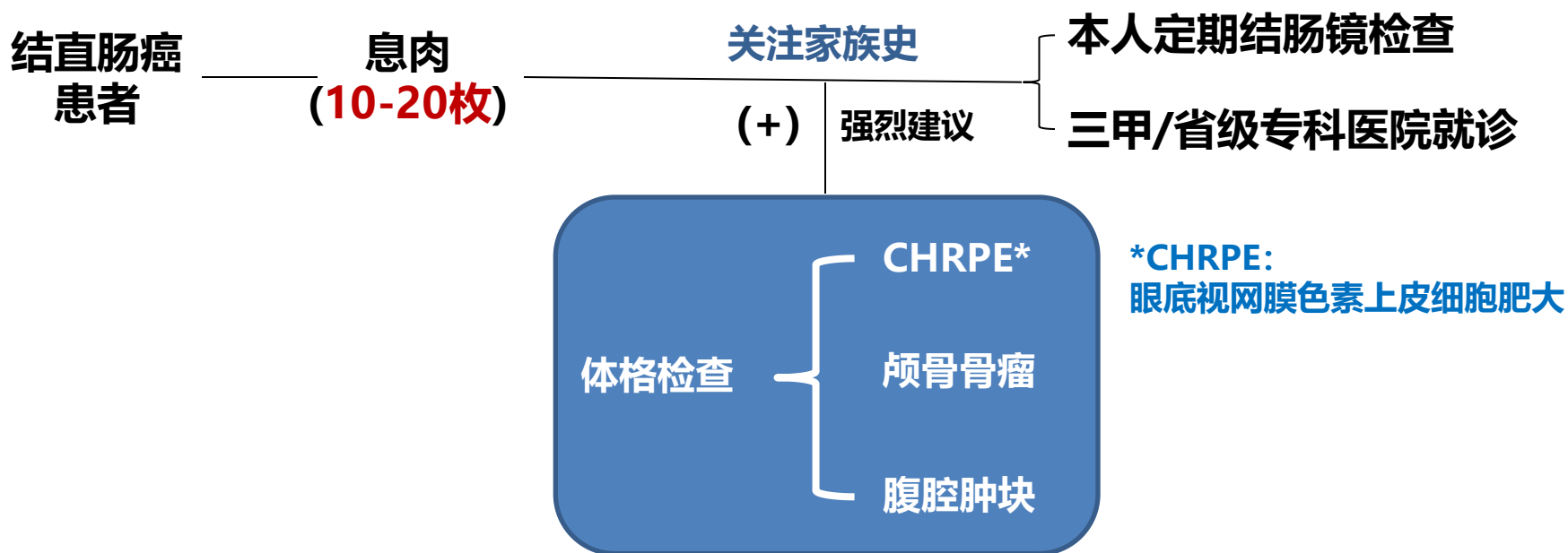
所有排除FAP和
PJ综合症的结直
肠癌患者

Lynch筛检

FAP的筛检

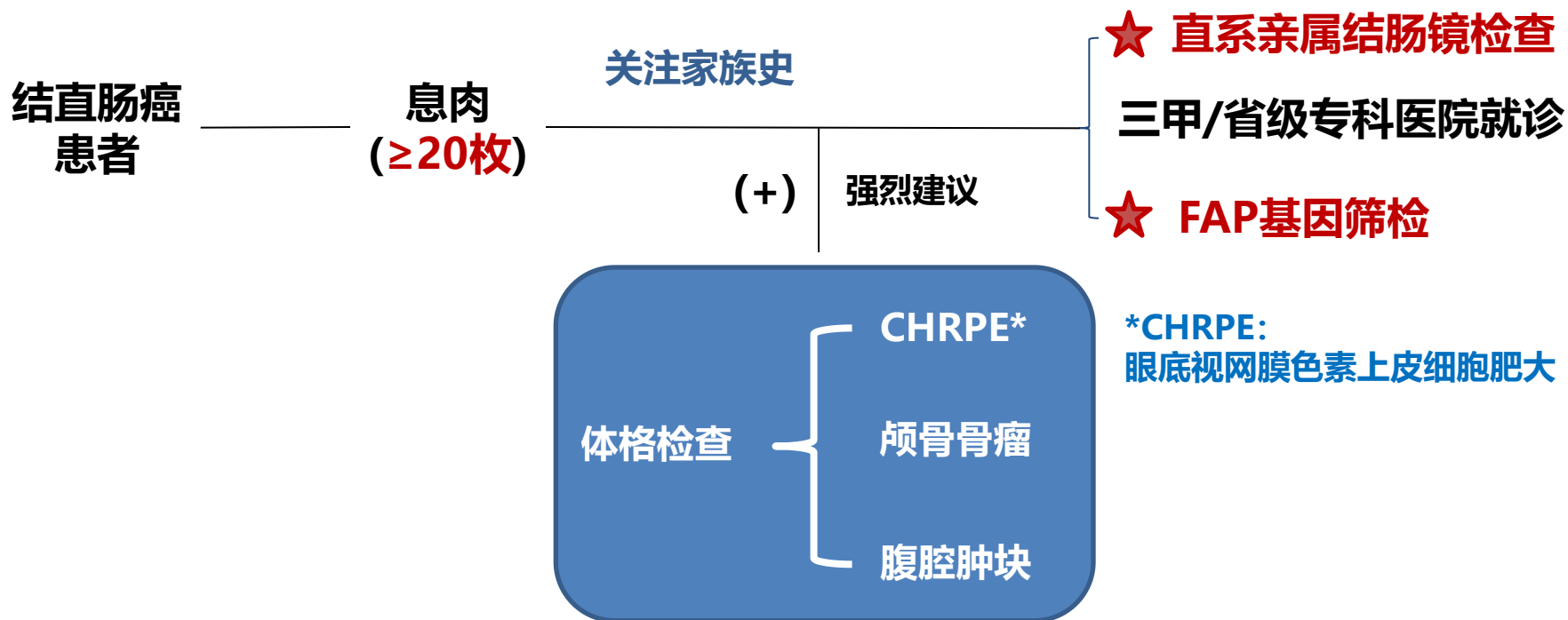
临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
家族性腺瘤性息肉病 (FAP) [3-4] 筛检	<p>1. 内镜发现肠道息肉 10-20 枚者，警惕其胚系基因突变引起息肉病可能。仔细询问家族史。体格检查明确患者是否有眼底视网膜色素上皮细胞肥大 (CHRPE) [5]、颅骨骨瘤[7]、腹腔硬纤维瘤可能[6]，如有 CHRPE、腹腔光滑肿物或颅骨骨瘤则提示遗传性息肉病可能性大。无论是否有家族史，均应建议其定期结肠镜检查，并到三甲或省级肿瘤专科医院进一步就诊。</p>	<p>1. 内镜发现肠道息肉≥ 20 枚者，除询问家族史和颅骨、腹腔、眼底检查外，可建议其直系亲属进行结肠镜检查，并到三甲或省级肿瘤专科医院就诊。无论是否有家族史，均可建议其进行家族性腺瘤性息肉病遗传基因筛检[8] (附 5-1)。</p>	<p>1. 发现肠道息肉≥ 10 枚者，体格检查明确患者是否有眼底视网膜色素上皮细胞肥大 (CHRPE)、颅骨骨瘤、腹腔硬纤维瘤可能，如有 CHRPE、腹腔光滑肿物或颅骨骨瘤则提示胚系基因突变引起的息肉病可能性大。无论是否有家族史，均应建议其定期结肠镜检查，并进行家族性腺瘤性息肉病基因筛检 (附 5-1)。</p>

FAP筛检——I级专家推荐



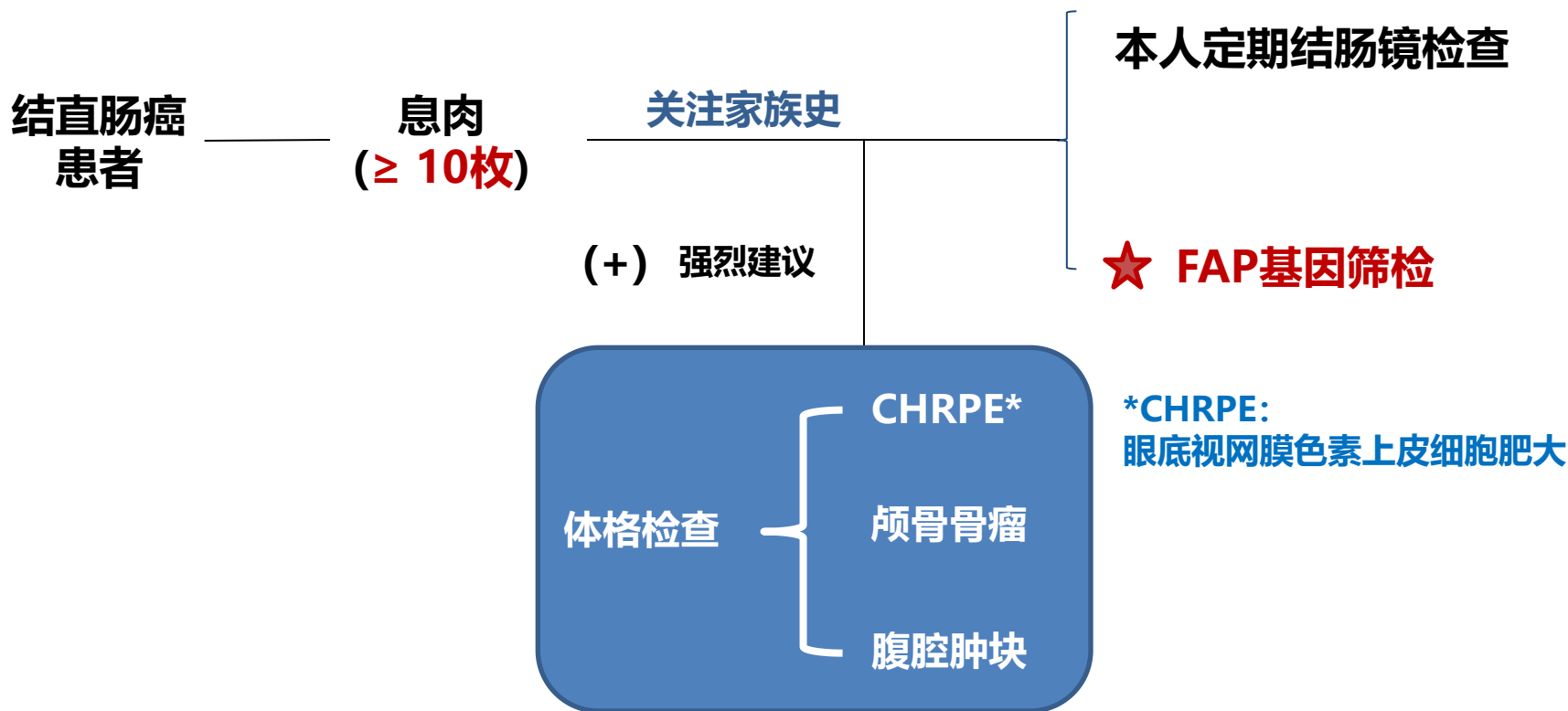
- FAP家系受影响者可出现有多种肠外疾病，我国人群的文献报道，肠外疾病以腹腔内硬纤维瘤和骨瘤最容易被识别且相对较为常见。因此，怀疑FAP时，应特别注意是否有腹腔内硬块和骨瘤。
- FAP患者会出现先天性视网膜色素上皮肥大(CHRPE)，在典型的FAP中发生率可达80%。
- 1/3-1/4的FAP患者无家族遗传史，为该个体胚系新发肿瘤。家族史并不是诊断FAP的必要条件。

FAP筛检——II级专家推荐



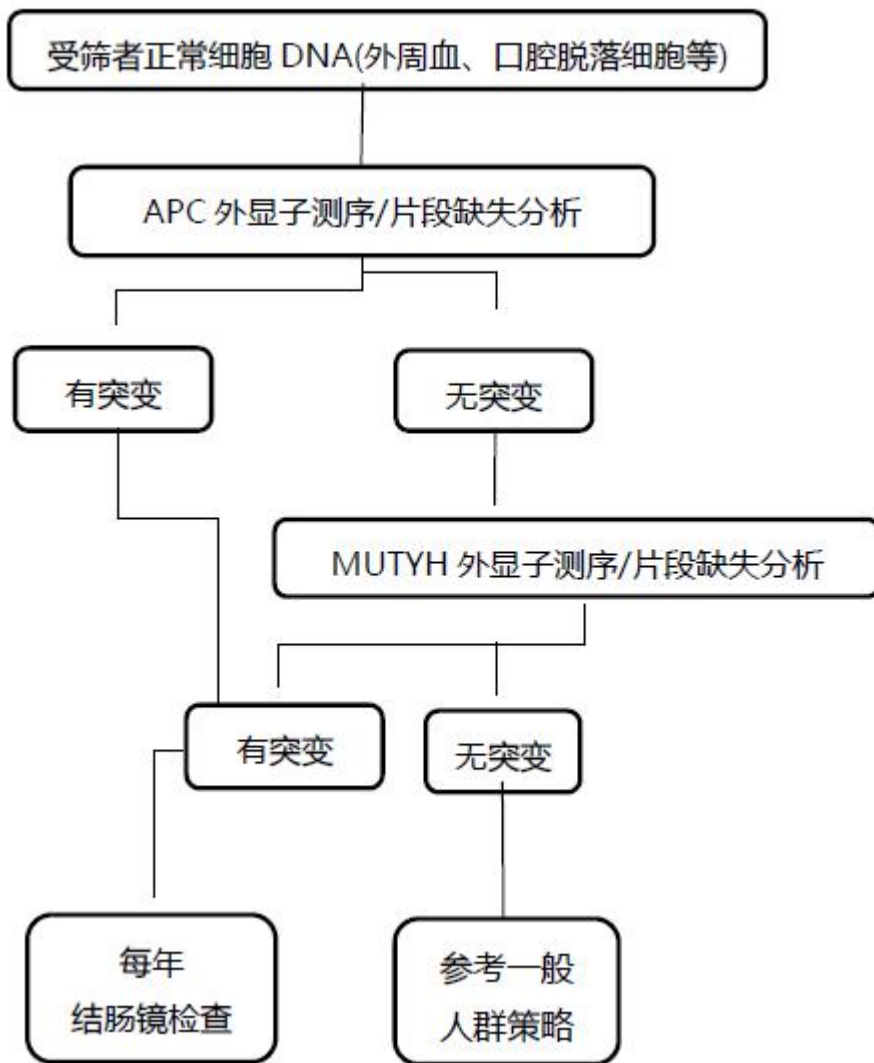
- FAP家系受影响者可出现有多种肠外疾病，我国人群的文献报道，肠外疾病以腹腔内硬纤维瘤和骨瘤最容易被识别且相对较为常见。因此，怀疑FAP时，应特别注意是否有腹腔内硬块和骨瘤。
- FAP患者会出现先天性视网膜色素上皮肥大(CHRPE)，在典型的FAP中发生率可达80%。
- 1/3-1/4的FAP患者无家族遗传史，为该个体胚系新发肿瘤。家族史并不是诊断FAP的必要条件。

FAP筛检——III级专家推荐



- FAP家系受影响者可出现有多种肠外疾病，我国人群的文献报道，肠外疾病以腹腔内硬纤维瘤和骨瘤最容易被识别且相对较为常见。因此，怀疑FAP时，应特别注意是否有腹腔内硬块和骨瘤。
- FAP患者会出现先天性视网膜色素上皮肥大(CHRPE)，在典型的FAP中发生率可达80%。
- 1/3-1/4的FAP患者无家族遗传史，为该个体胚系新发肿瘤。家族史并不是诊断FAP的必要条件。

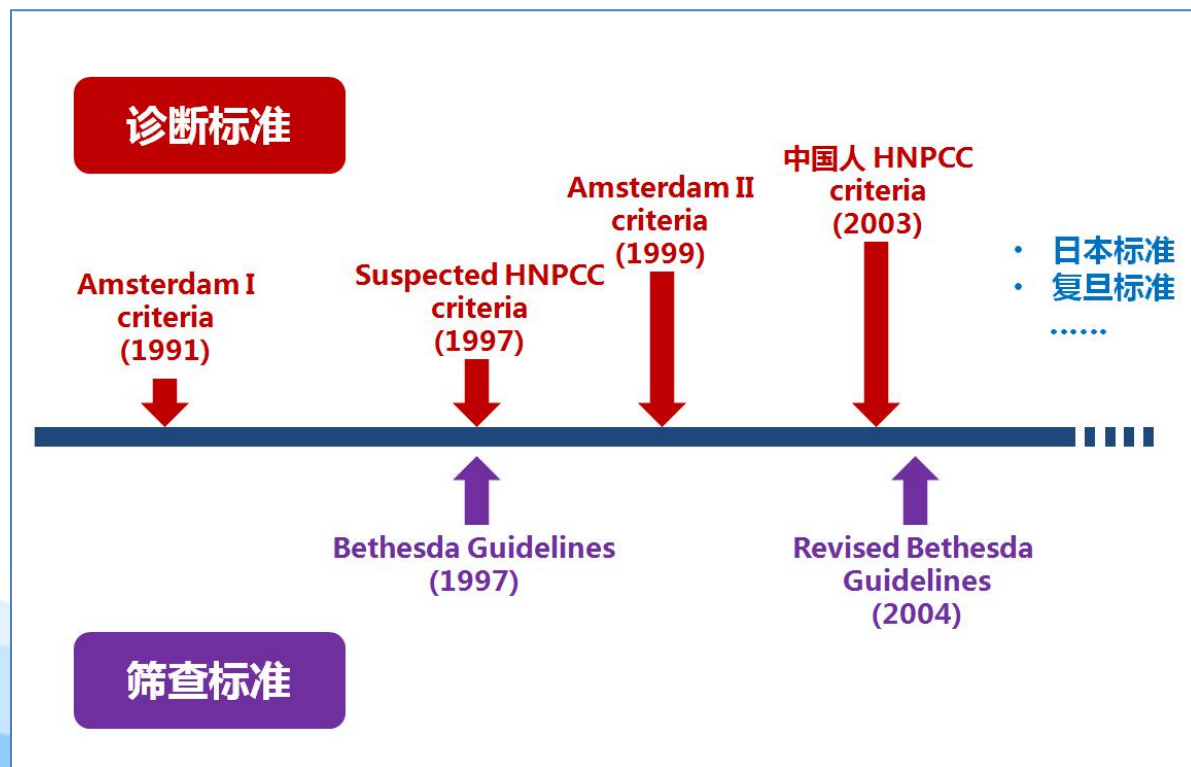
FAP遗传基因筛检



- APC 基因
- MUTYH 基因

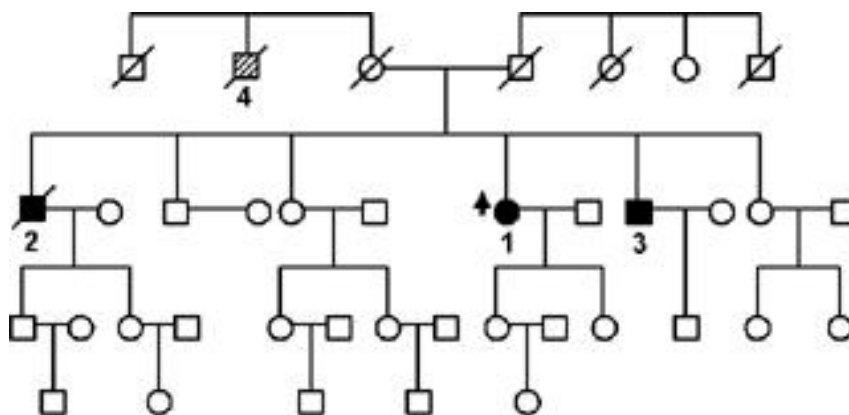
Lynch 综合症

- 2010年前，HNPCC = Lynch (遗传性非息肉病性结直肠癌)，诊断都是基于临床家系表型；2010年后，停止使用HNPCC，统一使用Lynch 综合征
- **Lynch 综合征**：有临床家族史表型，有MMR基因种系突变
- **家族性结直肠癌X**：符合临床家系标准，但未检测到MMR基因种系突变

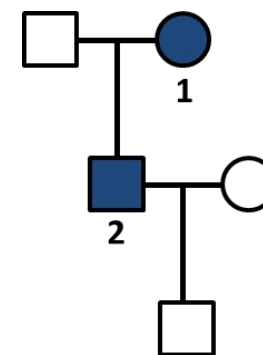


Amsterdam标准及其不足

1. 家系中至少 **3** 例经病理确诊的HNPCC相关恶性肿瘤（结直肠癌、子宫内膜癌、小肠恶性肿瘤、肾盂或输尿管恶性肿瘤）患者，其中的 1例必须是另外2例的直系亲属
2. 至少累及连续的 **2** 代人
3. 至少 **1**例 < 50岁
4. 排除 FAP



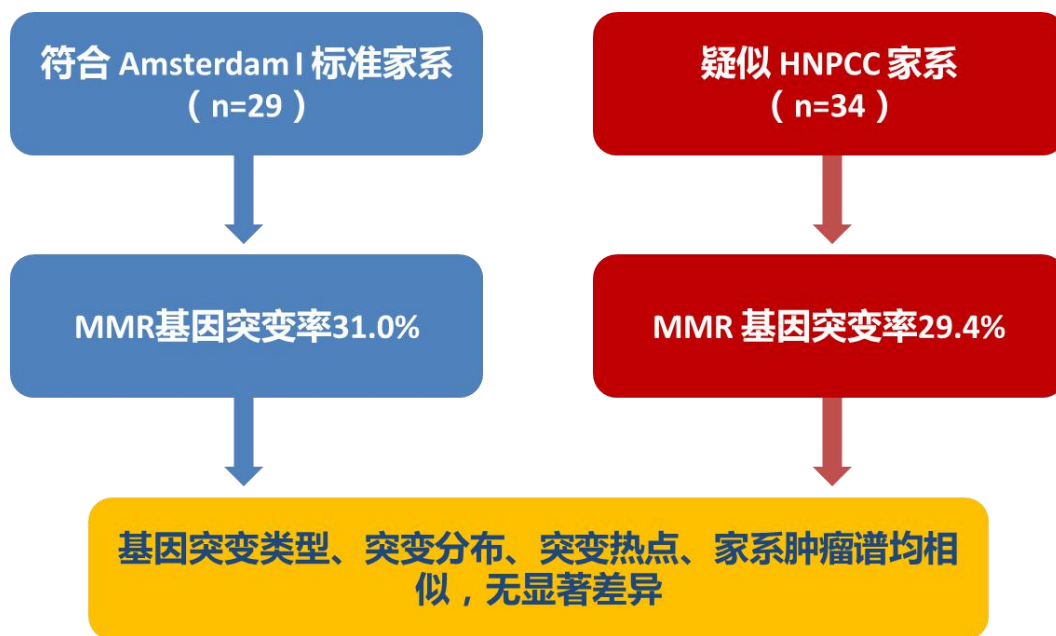
- | | |
|-------------------|---------------|
| 1: 结肠癌46岁, 存活; | 2: 直肠癌40岁, 死亡 |
| 3: 胃癌+结肠癌40岁, 存活; | 4: 胃癌50岁, 死亡 |



- | |
|---------------|
| 1: 结肠癌66岁, 存活 |
| 2: 直肠癌40岁, 存活 |

中国标准的提出和验证

1. 家系中至少 2 例经病理确诊的结直肠癌患者，其中的 2 例必须是父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系 且
2. 至少 1 例多发性结直肠肿瘤，或至少 1 例 < 50 岁，或家系成员中发生肠外恶性肿瘤



Yuan Y, et al. Dis Colon Rectum 1998;41(4):434-440

Yuan Y, et al. Chinese Med J 2004;117(5):748-752.

中国标准的确立

中国人HNPCC家系标准 (2003)

成立中国遗传性大肠癌协作组

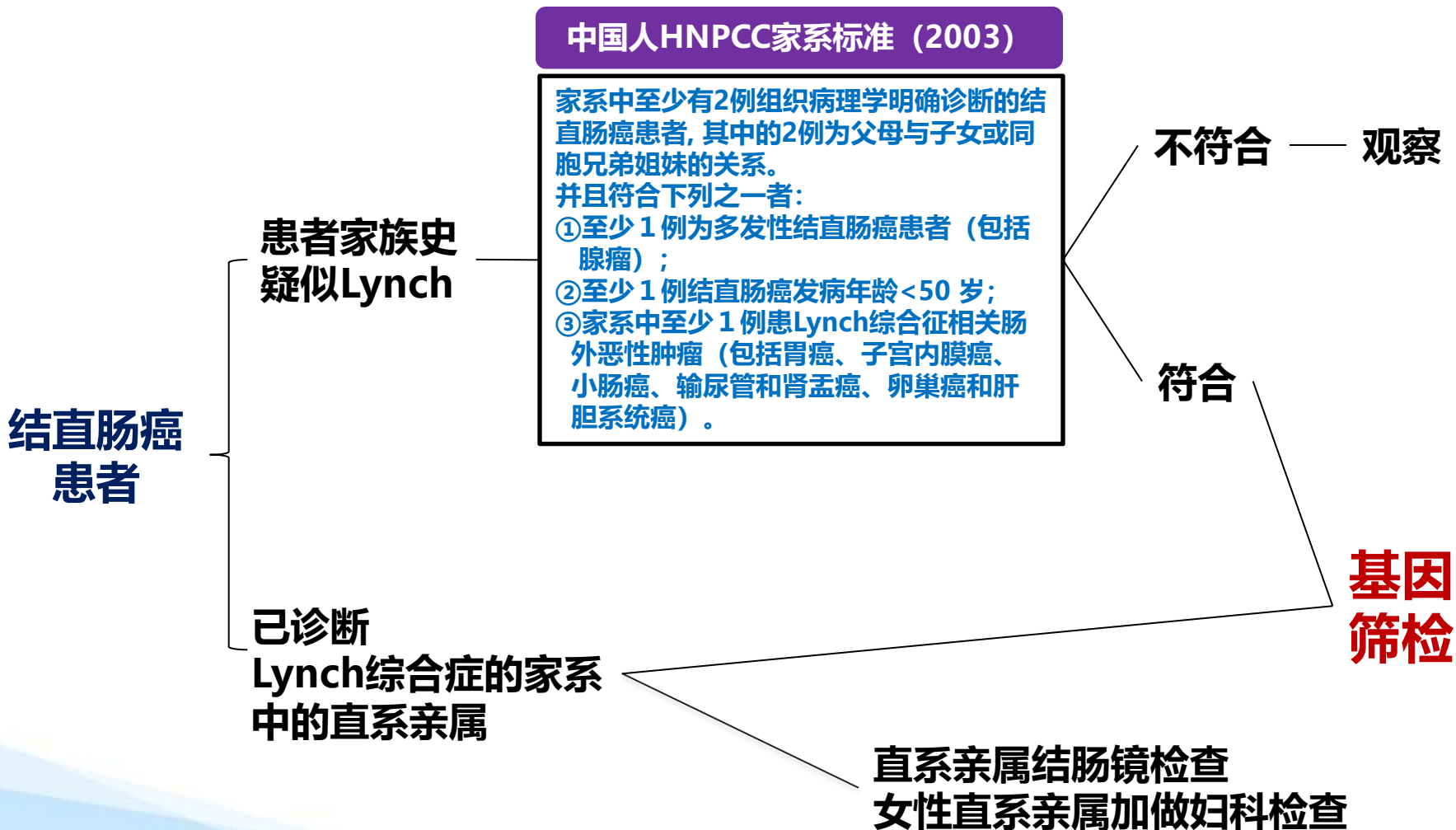
家系中至少**2例**组织病理学明确诊断的大肠癌患者，其中的2例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系，并且符合以下一条：

- (1) 至少一例为**多发性**大肠癌患者（包括腺瘤）；
- (2) 至少一例大肠癌发病早于**50岁**；
- (3) 家系中至少一人患HNPCC相关**肠外**恶性肿瘤（包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管或肾盂癌、卵巢癌、肝胆系统癌）

Lynch综合症的筛检

临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
Lynch 综合症筛检 ^[10-13]	<p>符合下列条件者应高度怀疑为 Lynch 综合症家系，建议进一步基因检测（附 5-2）^[14,15]：家系中至少有 2 例组织病理学明确诊断的结直肠癌患者，其中的 2 例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系（一级血亲），并且符合以下任一条件：</p> <ul style="list-style-type: none"> ①至少 1 例为多发性结直肠癌患者（包括腺瘤）； ②至少 1 例结直肠癌发病年龄 < 50 岁； ③家系中至少 1 例患 Lynch 综合症相关肠外恶性肿瘤（包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管和肾盂癌、卵巢癌和肝胆系统癌）^[9]。 	<p>年龄 ≤ 70 岁结直肠癌患者建议进行 Lynch 综合症遗传基因筛检（附 5-3）^[16-20]</p>	<p>所有结直肠癌患者进行 Lynch 综合症遗传基因筛检（附 5-3）^[16-20]</p>

Lynch综合症筛检——I级专家推荐



Lynch综合症筛检——II级和III级专家推荐

II级专家推荐

年龄 ≤ 70 岁
结直肠癌
患者



基因筛检

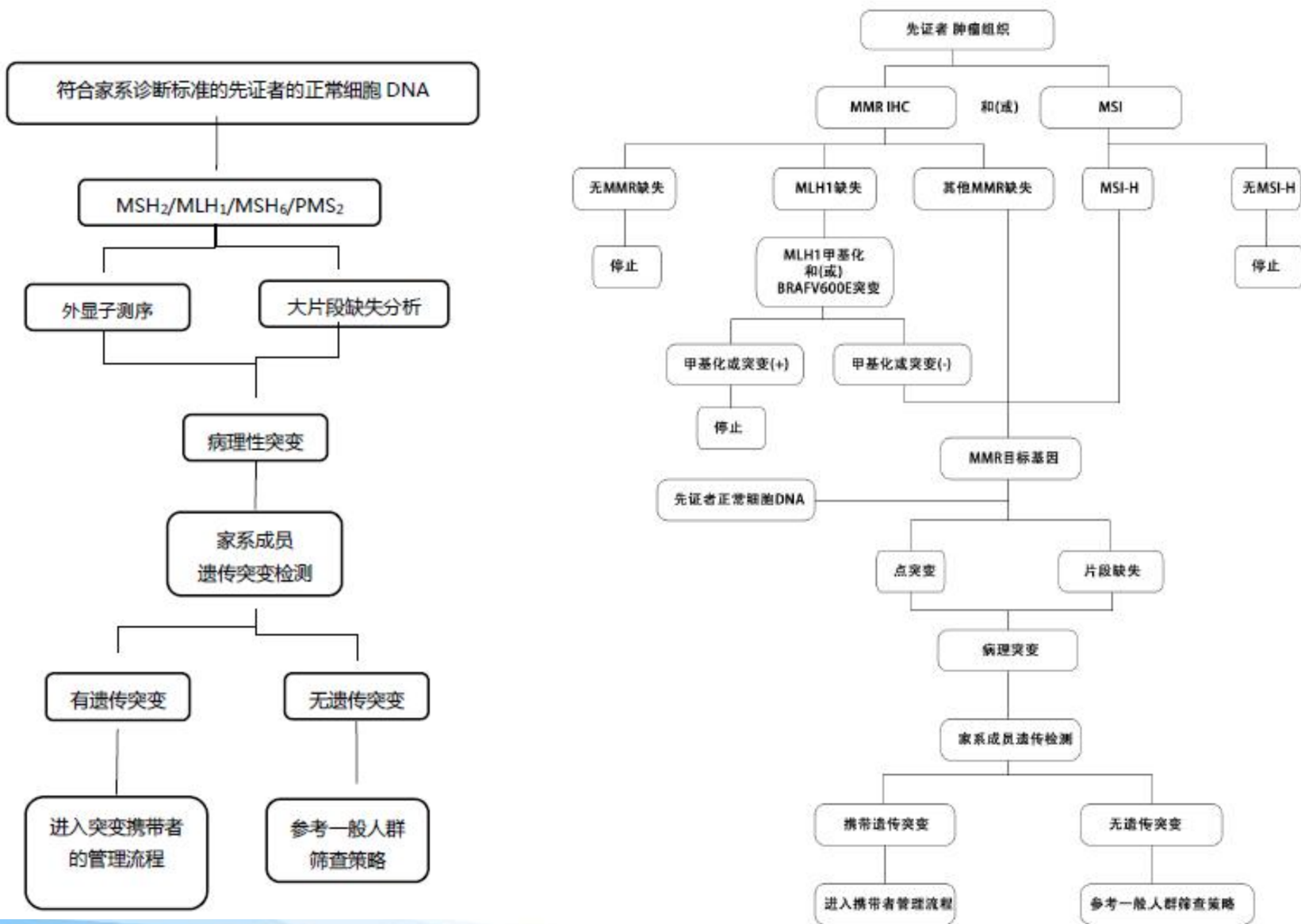
III级专家推荐

所有
结直肠癌
患者



基因筛检

Lynch综合征基因筛检方案



Lynch综合症基因检测注意事项

- 判断肿瘤微卫星状态，可采用免疫组化法（IHC）或者MSI 检测法，两种方法检测具有高度的重合性（>70%），但不排除存在互补的可能。使用其中一种方法或者使用两种方法均可。
- IHC 检测会出现假阳性或假阴性，选择**高质量的抗体**非常重要。
- MSI 检测较成熟的方法有高分辨电泳法。

Lynch综合症基因检测注意事项

- IHC 法检测4个常见MMR蛋白（**MLH1**、**MSH2**、**MSH6**和**PMS2**）的表达，阳性表达定位于细胞核。任何1个蛋白表达缺失为**dMMR**（错配修复功能缺陷），所有4个蛋白表达均阳性为**pMMR**（错配修复功能完整）。
- MSI 检测法：建议采用美国NCI推荐的5个微卫星位点（**BAT25**、**BAT26**、**D5S346**、**D2S123**和**D17S250**）。所有5个位点均稳定为**MSS**（微卫星稳定），1个位点不稳定为**MSI-L**（微卫星低度不稳定），2个及2个以上位点不稳定为**MSI-H**（微卫星高度不稳定）。
- MSI 检测法：如选择其他MSI组合，全部位点稳定为**MSS**，<30%位点不稳定为**MSI-L**，≥30%位点不稳定为**MSI-H**。
- **dMMR 相当于MSI-H， pMMR 相当于MSI-L或MSS。**

Lynch综合症基因检测注意事项

- **10-15%的散发性CRC存在肿瘤组织MLH1蛋白缺失**，基因启动子区高度甲基化是主要原因。因此，当IHC显示MLH1表达缺失时，首先需排除是否为体细胞启动子区高度甲基化引起的MLH1基因沉默、蛋白缺失。
- 检测肿瘤组织MLH1基因启动子区甲基化或**BRAF V600E**突变，当发现甲基化或BRAF突变时，均可认为MLH1蛋白缺失由体细胞突变引起，而非Lynch综合症。
- 遗传基因测序应至少包括**基因外显子区和剪切区**，Sanger测序、二代测序均适用。
- MLH1甲基化检测可使用焦磷酸测序法或其他有良好质量控制的检测试剂盒。
- BRAF V600E可使用直接测序或PCR ARMS方法。大片段缺失可使用多重PCR、MLPA或其他有良好质量控制的检测试剂盒。

黑斑息肉（PJ） 综合症筛检策略

- 黑斑息肉综合症(Peutz-Jeghers Syndrome)是一种**常染色体显性遗传病**，特征性的表现为多发胃肠道错构瘤性息肉，其息肉相对较大且倾向为平坦型。
- **STK11基因胚系突变**是PJ综合症的主要的遗传病因，但不限于STK11基因。
- PJ综合症患者或遗传基因突变携带者的多种肿瘤风险增高，包括结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌和膀胱癌。
- 符合以下标准中的任两条者可**临床诊断为PJ综合症**
 - ① 2枚或以上小肠PJ综合症样息肉（错构瘤）；
 - ② 口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑；
 - ③ 已知有黑斑息肉综合症家族史。

PJ 综合征的筛检

临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
<p>黑斑息肉综合征^[21]筛查</p>	<p>1.当临床遇到小儿不明原因肠套叠或便血，同时发现患儿口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时，应询问家族史，警惕黑斑息肉综合症可能，建议其到三甲或省级肿瘤专科医院就诊。</p> <p>2.当发现成人口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时，应询问家族史，建议胃肠造影或内镜检查，如发现肠息肉或有肿瘤家族史，到三甲或省级肿瘤专科医院就诊。</p>	<p>当发现成人口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时，应询问家族史，建议胃肠造影检查，如发现小肠息肉或者有肿瘤家族史者，行 STK11 基因突变检测^[22]</p>	

黑斑息肉 (PJ) 综合症筛检策略

I 级专家推荐

小儿不明原因肠套叠或便血，同时有口腔黏膜、嘴唇、鼻、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时

成人口腔黏膜、嘴唇、鼻子、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑时

警惕PJ，询问家族史，建议GI造影或肠镜，三甲或省级专科医院就诊

如发现息肉

II 级专家推荐

小儿肠套叠+黑斑

成人肠息肉+黑斑

家族史(+)

家族史(-)

STK11基因检测

密切随访

筛检后管理策略： 仅有 I 级专家推荐



临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
遗传基因筛检后的管理策略	<p>1. 家族性腺瘤性息肉病基因突变携带者^[23]：</p> <p>①从10~15岁开始每年进行1次结肠镜检查；</p> <p>②如发现息肉存在高级别上皮内瘤变，可建议根据息肉数量和分布范围行预防性肠道切除术。</p> <p>2. Lynch 综合症遗传突变携带者^[23]：</p> <p>①MLH1或MSH2突变携带者：20~25岁开始每1~2年行结肠镜检查；MSH6或PMS2突变携带者：25~30岁开始每1~2年行结肠镜检查；</p> <p>②从30~35岁开始每1~2年进行胃十二指肠镜检查；</p> <p>③女性已生育的可考虑子宫和双附件预防性切除术；未行预防性手术者，当无临床症状时，建议每1~2年行子宫内膜活检以排除子宫内膜癌的风险，定期经阴道子宫双附件超声及血清CA125检测等排除卵巢癌风险；</p> <p>1.对于已明确病理性胚系突变的家系，突变携带者参照以上方案进行随访，非突变携带者可按一般人群筛查。</p> <p>4.不能明确胚系基因突变的家系，建议根据家族史和临床表现，由医生与患者商议决定复查随访策略。</p>		

2020版CSCO结直肠癌诊疗指南

如您对指南有任何反馈意见，请发送邮件至
colorectal@cSCO.org.cn

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南

组长：张苏展

副组长：李进、蔡三军、徐瑞华、章真

秘书：袁瑛、陈功、王晰程

专家组成员（按姓氏拼音排序）（*为执笔人）

蔡木炎	中山大学附属肿瘤医院病理科	任 黎*	复旦大学附属中山医院普外科
蔡三军	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	盛伟琪*	复旦大学附属肿瘤医院病理科
陈 功*	中山大学附属肿瘤医院结直肠外科	王 屹*	北京大学人民医院放射科
高远红	中山大学附属肿瘤医院放疗科	王晰程*	北京大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科
来茂德	浙江大学医学院病理学和病理生理学系	许剑民	复旦大学附属中山医院普外科
李 进	同济大学附属东方医院肿瘤内科	徐瑞华	中山大学附属肿瘤医院内科
李桂超*	复旦大学附属肿瘤医院放疗科	袁 瑛*	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科
李心翔*	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	张苏展	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科
梁后杰	第三军医大学第一附属医院肿瘤科	章 真	复旦大学附属肿瘤医院放疗科
南克俊	西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科	周爱萍*	中国医学科学院附属肿瘤医院肿瘤内科

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

结直肠癌的影像学诊断与病理学诊断

- **影像学诊断**

- 见指南第2.2节

- **病理学诊断**

- 见指南第2.3节

结直肠癌影像诊断—CSCO 指南

影像方法：规范

1. 基线影像检查（I级推荐）

- 直肠癌原发灶：盆腔MRI/早期直肠癌需EUS
- 结肠癌原发灶：增强腹盆CT
- 结直肠癌转移瘤：增强胸腹盆CT

2. 随访影像检查

- 增强胸腹盆CT（I级推荐）
 - 肝脏增强MRI（肝脏细胞特异性造影剂）；盆腔MRI
- ❖ **PET/CT： 没有证据支持PET/CT可作为I级推荐基线和随访影像方法；重大决策或者形态学未发现但临床证据高度怀疑转移瘤时使用**

结直肠癌影像诊断—CSCO 指南

影像方法：规范

1. 基线影像检查（I级推荐）

- 直肠癌原发灶：盆腔MRI/早期直肠癌需EUS

Table 1

European Journal of Cancer 63 (2016) 11e24

Pooled estimates of sensitivities and specificities of the routinely used imaging modalities for local staging of rectal cancer.

	T Staging				N Staging			
MRI [74]	T category		CRM involvement		N			
Systematic review and meta-analysis, 22 studies	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Specificity	Sensitivity		
	87 (81–92)	75 (68–80)	77 (57–90)	94 (88–97)	71 (58–81)	77 (69		
EUS [75]	T2		T3		T4			
Systematic Review, 42 studies, N = 5,039	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity		
	81 (78–83)	96 (95–96)	96 (95–97)	91 (90–92)	95 (92–98)	98 (98–99)		
EUS versus MRI versus ICT [8] Meta-analysis, 90 studies	T2 ‘muscularis propria invasion’		T3 ‘perirectal tissue invasion’		T4 ‘adjacent organ involvement’		N	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
EUS	94 (90–97)	86 (80–90)	90 (88–92)	75 (69–81)	67 (70–73)	78 (71–84)	67 (60–73)	78 (71–84)
MR	94 (89–97)	69 (52–82)	82 (74–87)	76 (65–84)	66 (54–76)	76 (59–87)	66 (54–76)	76 (59–87)
CT	–	–	79 (74–84)	78 (73–83)	55 (43–67)	74 (67–80)	55 (43–67)	74 (67–80)

Values are expressed in % with 95% confidence interval in brackets.

CRM, circumferential resection margin; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; MRI, magnetic resonance imaging.

结直肠癌影像诊断—CSCO 指南

影像方法：规范

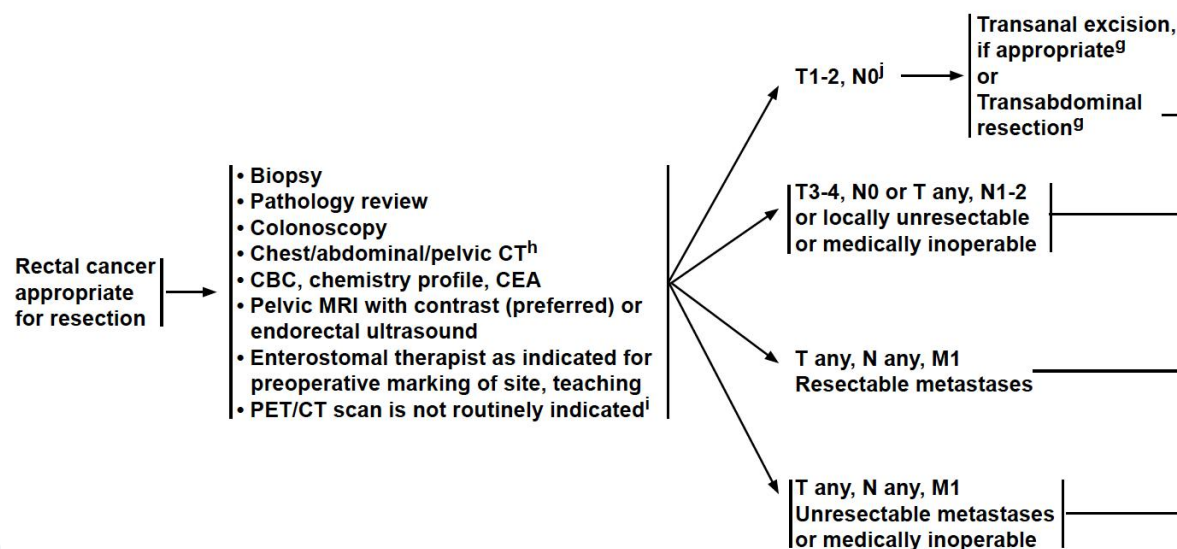


Table 1. Diagnostic work-up in primary rectal cancer

Parameter	Method of choice
Location (distance from anal verge)	DRE/palpation Rigid sigmoidoscopy (flexible endoscopy)
Morphological verification	Biopsy
cT stage	
Early	ERUS MRI
Intermediate/advanced	MRI (ERUS)
Sphincter infiltration	MRI (ERUS, palpation, EUA)
cN stage	MRI (CT, ERUS)
M stage	CT, MRI (or US) of the liver/abdomen CT of the thorax PET-CT if extensive EMVI for other sites
Evaluation for all patients	MDT discussion

Methods within brackets are less optimal.
CT, computed tomography; DRE, digital rectal examination; EMVI, extramural vascular invasion; ERUS, endorectal ultrasound; EUA, examination under anaesthesia; MDT, multidisciplinary team; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; US, ultrasound.

结直肠癌影像诊断—CSCO 指南

影像方法：规范

2.2.1 结肠癌的诊断

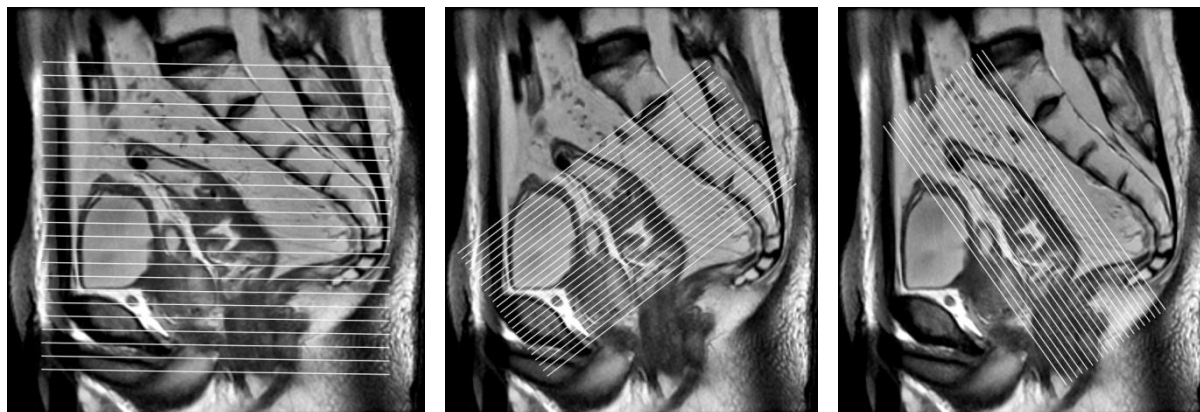
目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
诊断	全结肠镜检查+活检 ^a	钡剂灌肠 ^a 腹部/盆腔增强 CT ^b 手术探查	
分期诊断 (肠镜确诊者)	胸部/腹部/盆腔增强 CT ^c	腹部/盆腔平扫及增强 MRI 及胸部平扫 CT ^d 血清癌胚抗原 (CEA) CA199	胸部 X 线照片 腹部/盆腔超声 (US)
分期诊断 (CT 不能确诊肝转移瘤)	腹部平扫及增强 MRI ^e	肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI ^e	肝脏超声造影 ^f

2.2.2 直肠癌的诊断

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
诊断	全结肠镜检查+活检 ^a 肛门指诊 ^b	乙状结肠镜检查+活检 经肛门肿物活检 钡剂灌肠 ^a 盆腔平扫及增强 CT ^b	
分期诊断-原发瘤 (肠镜确诊者)	盆腔高分辨率 MRI ^d 经直肠超声 ^d	盆腔平扫及增强 CT ^d	
分期诊断-远处转移 (肠镜确诊者)	胸部/腹部/盆腔增强 CT ^c	腹部/盆腔平扫及增强 MRI 及胸部平扫 CT ^d 血清癌胚抗原 (CEA) CA199	胸部 X 线照片 腹盆超声 (US)
分期诊断 (CT 不能确诊肝转移瘤)	腹部平扫及增强 MRI ^e	肝脏细胞特异性造影剂增强 MRI ^e	肝脏超声造影 ^f

直肠癌影像诊断—影像方法

直肠高分辨率 MRI



为常规T2WI和DWI轴位扫描方位，采用的与体轴垂直的轴位；
 高分辨T2WI斜轴位扫描方位，采用与肿瘤轴垂直的斜轴位
 高分辨T2WI斜冠位扫描方位，采用与肿瘤轴平行的斜冠位

直肠癌原发灶 基线 评效 随访

名称	序列	扫描方位	FOV	矩阵	像素(mm)	TR(ms)	TE(ms)	层厚(mm)	层间距(mm)
常规 T2WI	FRFSE	体矢状位	20	256*256	0.781*0.781	3200	85	3.0	0.5
常规 T2WI	FRFSE	体轴位	30	384*360	0.586*0.586	4200	85	6.0	0.5
常规 DWI	FSE-EPI	体轴位	30	160*160	1.172*1.172	2500	60	6.0	0.5
高分辨 T2WI	FRFSE	肿瘤轴位	16	192*192	0.312*0.312	3200	85	3.0	0.5
高分辨 T2WI	FRFSE	肿瘤冠状位	20	224*224	0.391*0.391	3200	85	3.0	0.5

结直肠癌MDT — 直肠癌影像诊断模板



Box 1 Report template for primary staging of rectal cancer

Primary staging

Clinical information: [free text]

Technique: [free text]

Comparison: [free text]

Tumor location and morphology:

Tumor location from anal verge: low

Distance of inferior border of the tumor

Distance of inferior border of the tumor

Relationship to anterior peritoneal reflection

Craniocaudal length: [free text] cm

Circumferential location (o'clock position)

Morphology: polypoid ulcerating

Mucinous: no yes

T category: Tx T1/T2 T2 T3a [

If T4b, describe structures with possible involvement

Genitourinary: bladder left ureter
 seminal vesicle urethra

Vessels: [left/right] internal iliac vessels

Nerves: lumbosacral nerve roots

Structured MRI report primary

Local tumour status

- Morphology: Solid - polypoid
 Solid - (semi-)annular:
 Mucinous:

- Distance from the anorectal junction to the lower pole of the tumor
- Tumour length: cm

- T-stage: T1-2 T3 T4
 T4, based on growth in

- Sphincter invasion: No
 Internal sphincter only
 "+ intersphincteric plane
 "+ external sphincter

Mesorectal fascia (and peritoneal) involvement

- Shortest distance between tumour and MRF:

Table 1. KSAR Recommendation of Essential Items and Formats for Structured Reporting of Rectal Cancer MRI

Reporting Item and Format	Degree of Agreement
Technique	
Use of rectal filling (using such as ultrasound gel)	
<input type="checkbox"/> Used	85.2% (23 of 27)
<input type="checkbox"/> Unused	
Findings	
1. Distance of lowest tumor margin from anal verge	
<input type="checkbox"/> _____	96.3% (26 of 27)
<input type="checkbox"/> Cannot be measured: <u>please specify</u>	
2. Distance of lowest tumor margin from anorectal junction	
<input type="checkbox"/> _____	81.5% (22 of 27)
<input type="checkbox"/> Cannot be measured: <u>please specify</u>	
3. Tumor relationship to anterior peritoneal reflection	
<input type="checkbox"/> Entirely above anterior peritoneal reflection	
<input type="checkbox"/> Straddling anterior peritoneal reflection	92.6% (25 of 27)
<input type="checkbox"/> Entirely below anterior peritoneal reflection	
<input type="checkbox"/> Other: <u>please specify</u>	
4. Circumferential tumor location	
<input type="checkbox"/> Completely encircling lumen	
<input type="checkbox"/> Partially encircling: _____ to _____ o'clock in clockwise manner	92.6% (25 of 27)
<input type="checkbox"/> Other: <u>please specify</u>	
Most ventral point of rectum is designated as 12 o'clock	
5. Longitudinal tumor size	
<input type="checkbox"/> _____	88.9% (24 of 27)
<input type="checkbox"/> Cannot be measured: <u>please specify</u>	
6. T stage: _____	92.6% (25 of 27)
7. For \geq T3 lesion, maximum extramural depth of tumor invasion	
<input type="checkbox"/> \leq 5 mm	
<input type="checkbox"/> $>$ 5 mm	85.2% (23 of 27)
<input type="checkbox"/> Other: <u>please specify</u>	

结直肠癌MDT — 直肠癌临床诊断-治疗

盆腔 MR 增强扫描

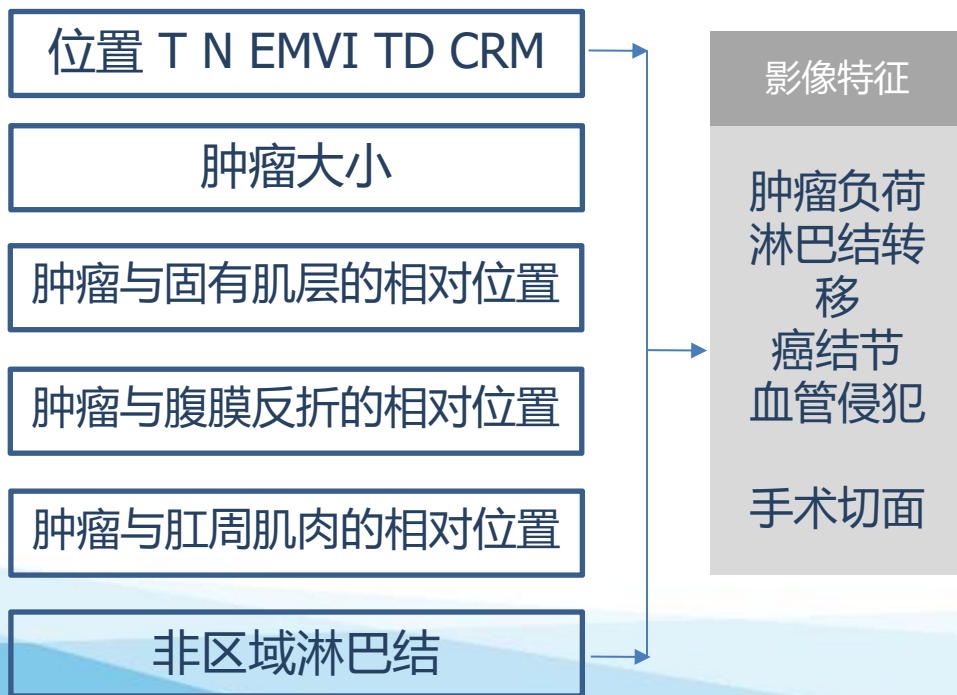
临床初诊:

表现:

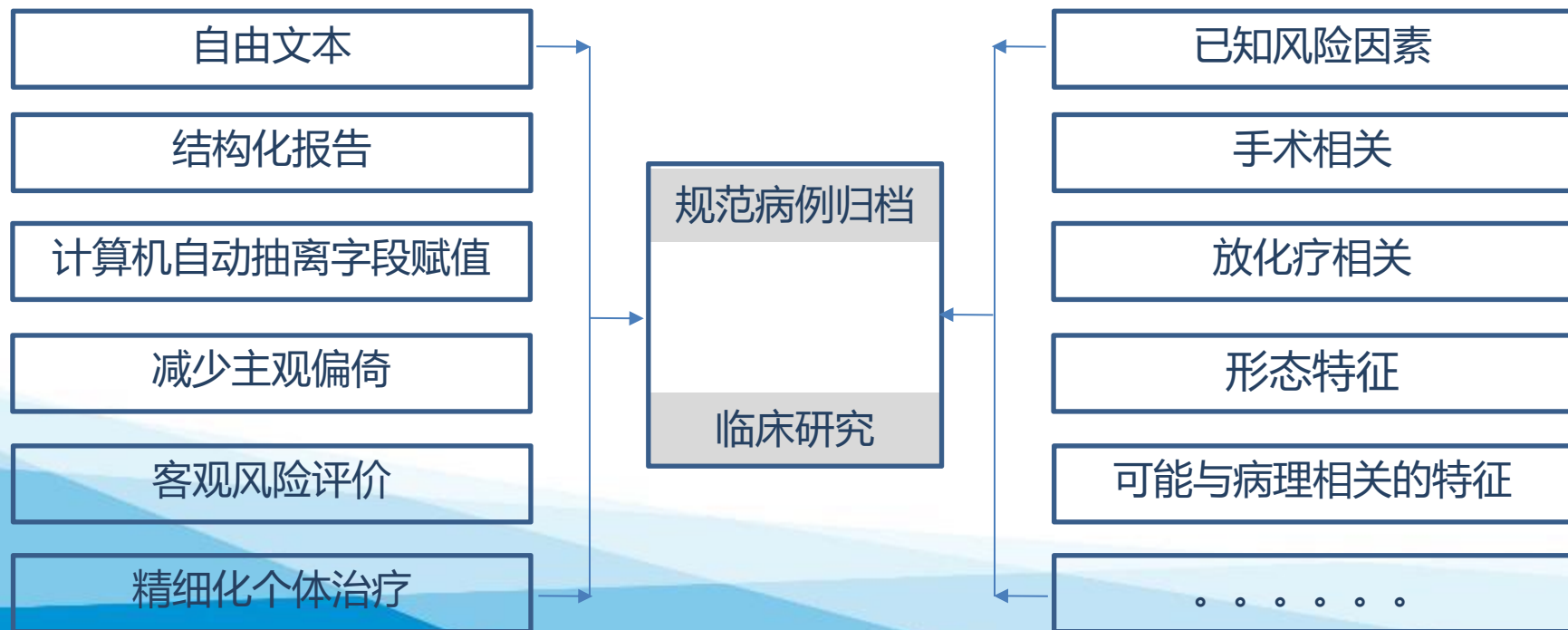
肿瘤下缘距肛缘【5.6】cm, 位于耻骨直肠环【上方】【2.0】cm
 原发肿瘤浸润自【9】点到【6】点方向
 肿瘤上下径为【5.7】cm, 最厚处约【1.7】cm
 肿瘤平均ADC值【1.26】 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$
 肿瘤与腹膜反折关系:【腹膜反折以下】,【未侵及腹膜反折】
 肿瘤【侵出】【固有肌层】,肿瘤壁外侵犯深度为【6】mm
 【有】区域淋巴结;【直肠系膜筋膜内】【缘不规则和信号混杂淋巴结】,数量【 ≥ 7 】
 区域【未见】癌结节
 壁外血管侵犯:【受侵】,EMVI评分【3】:
 受侵血管:【直肠上静脉】
 肿瘤距【直肠系膜筋膜】最近处位于【5】点钟方向,最小距离【<1mm】最近处结构为【肿瘤组织】
 腹膜转移:【无证据】
 【有】非区域淋巴结:【右侧闭孔周围】【信号混杂淋巴结】

印象:

【中位】直肠癌、T【3c】、N【2b】、CRM【阳性】、EMVI【阳性】、非区域淋巴结【阳性】



结直肠癌MDT — 直肠癌临床诊断-治疗

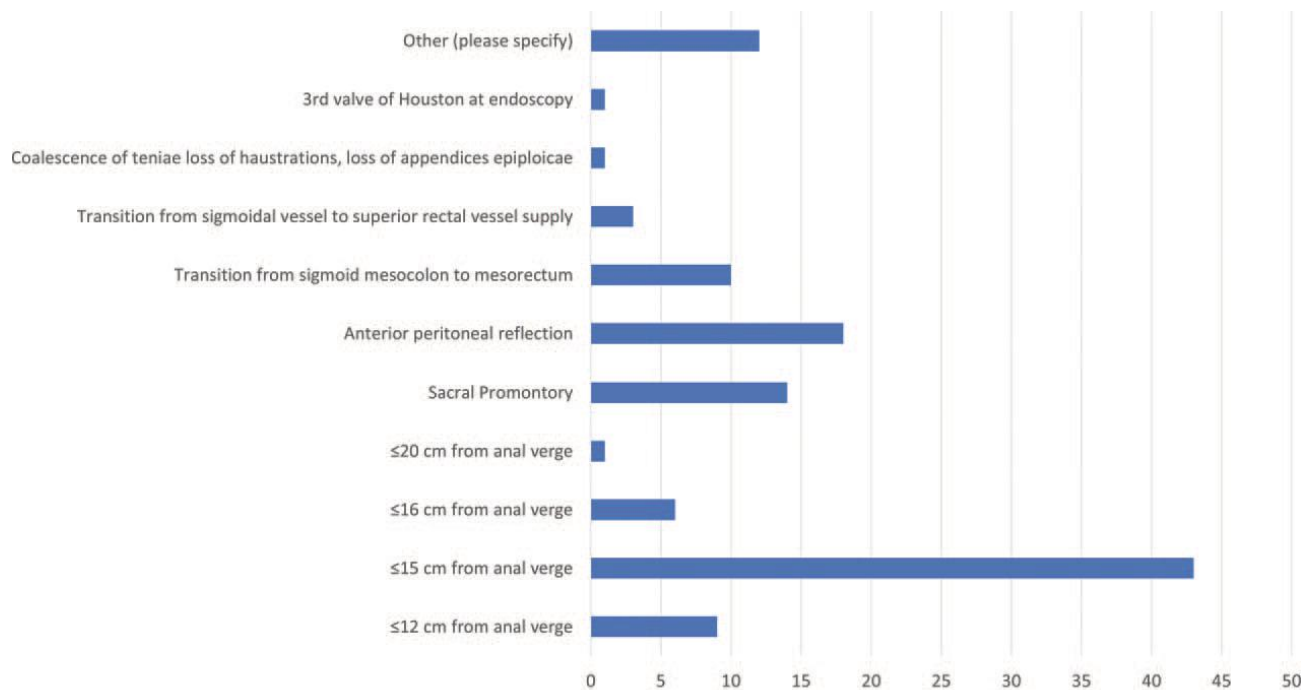


推荐直肠癌影像诊断模板

报告内容建议包括：直肠癌位置再说明、直肠癌风险度分层的修订；低位直肠癌分期的修订。

直肠定义

至今尚无统一直肠定义，建议根据临床问题选择适宜方案



直肠与乙状结肠分界的临床意义：

直肠癌治疗方案：新辅助放化疗+根治性手术 联合或不联合辅助化疗；无新辅助放化疗对于特殊情况进行辅助放化疗

乙状结肠癌治疗方案：根治性手术为主要方案

治疗方案不同，预后不同等等，需要治疗前行直肠定义以便治疗决策

直肠定义

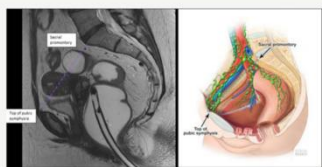
至今尚无统一直肠定义，建议根据临床问题选择适宜方案

Printed by xiaohu duan on 7/20/2018 1:56:36 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved.

NCCN
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018
Rectal Cancer

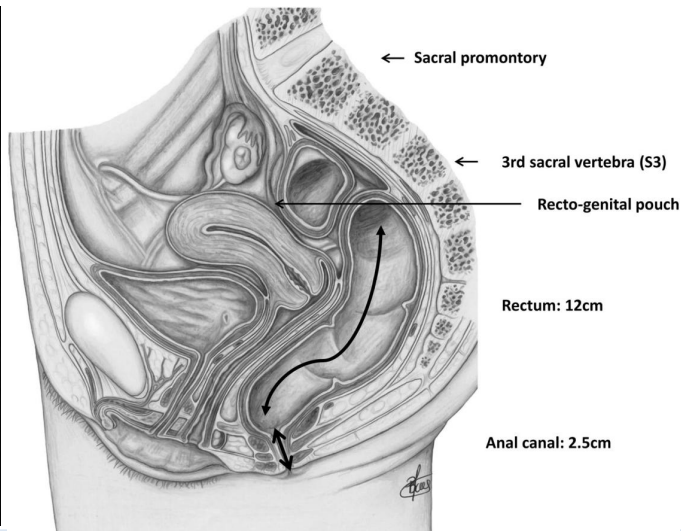
Figure 1. Definition of Rectum



"Rectum" is defined as the portion of bowel located below the pelvic inlet (an imaginary line drawn from the sacral promontory to the top of the pubic symphysis) as determined by a dedicated MRI of the pelvis

- Upper rectum: above the anterior peritoneal reflection
- Mid-rectum: at the anterior peritoneal reflection
- Lower-rectum: below the anterior peritoneal reflection

Used with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



教科书-解剖：骶三水平以下为直肠

外科学-解剖：骶骨岬水平以下（NCCN 2018）

胚胎学：中上段直肠发生于内胚层；下段直肠发生于外胚层

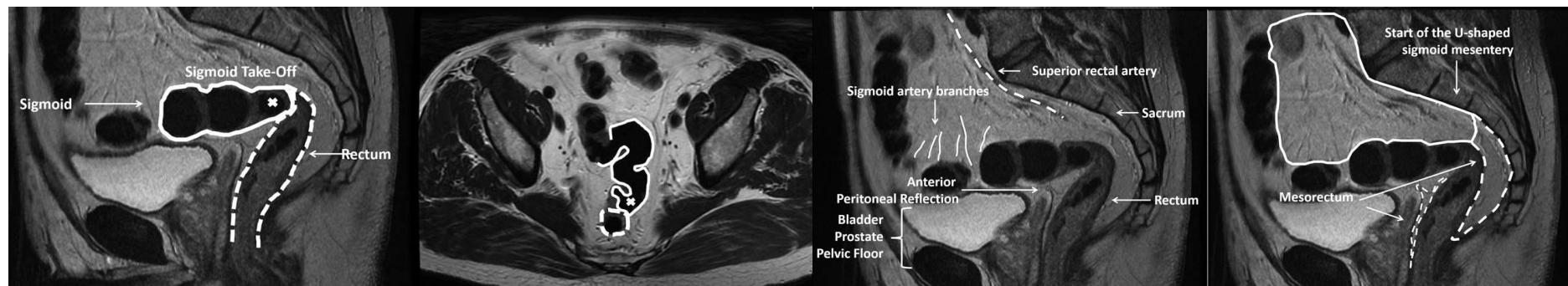
结肠带消失；上段直肠为腹膜包绕，中段直肠腹膜部分包裹，下段直肠无腹膜覆盖

动脉供血：上段直肠直肠上动脉供血；下段直肠髂内动脉供血

静脉回流：上段直肠齿状线以上门脉回流；下段直肠齿状线以下下腔静脉回流

直肠定义

至今尚无统一直肠定义，建议根据临床问题选择适宜方案

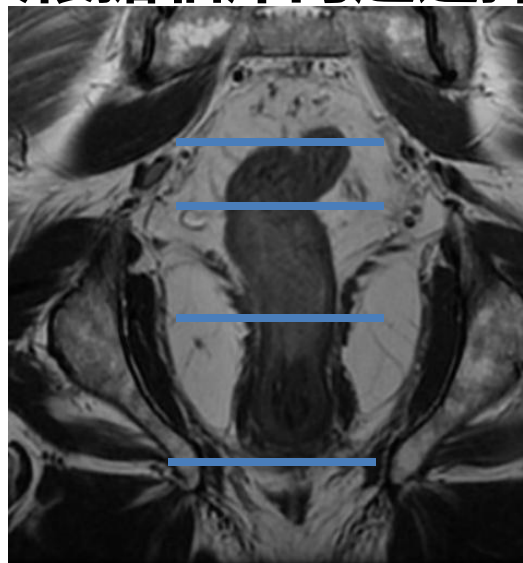
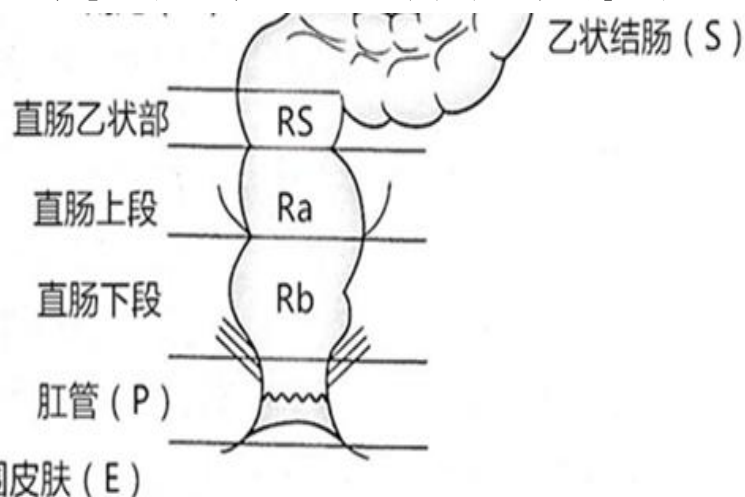


除了NCCN对直肠定义外，还有不同直肠定义方案：

GINA BROWN指出直肠系膜起始部以远的直肠和直肠系膜向后固定，而在“Sigmoid take-off”以上，乙状结肠系膜可以移动并从骶骨向外提升，乙状结肠变为水平，这在MRI或CT的矢状面上很容易识别。这个基于MRI影像的直肠系膜与结肠系膜交界的解剖学定义“Sigmoid take-off”，可以使肿瘤定位更准确。

直肠定义

至今尚无统一直肠定义，建议根据临床问题选择适宜方案



JSCCR第9版规约

直肠乙状部-RS: 从骶骨岬至第二骶椎下缘的高度

直肠上段-Ra: 第二骶椎下缘至腹膜反折部

直肠下段-Rb: 腹膜反折部至耻骨直肠肌附着部上缘

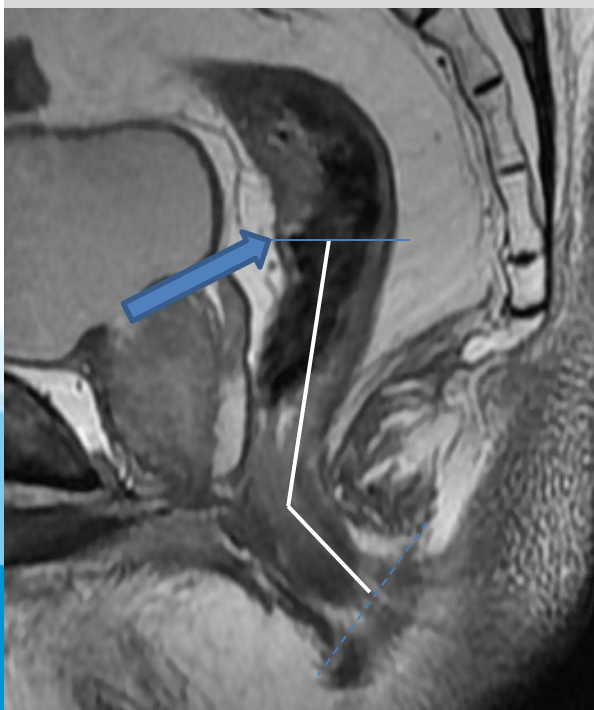
外科肛管-P: 耻骨直肠肌附着部上缘至肛缘的管状部分

直肠癌定位

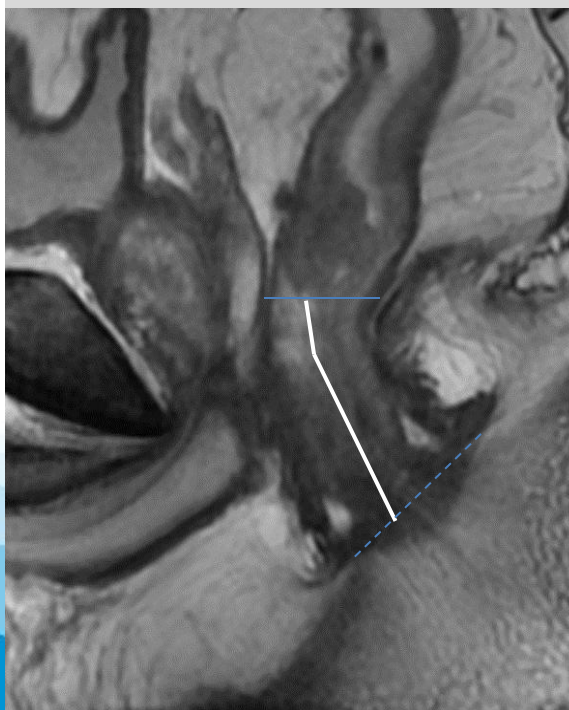
肿瘤定位

- 测量方法：画出肛缘的连线，测量肿瘤下缘与此线的折线距离之和

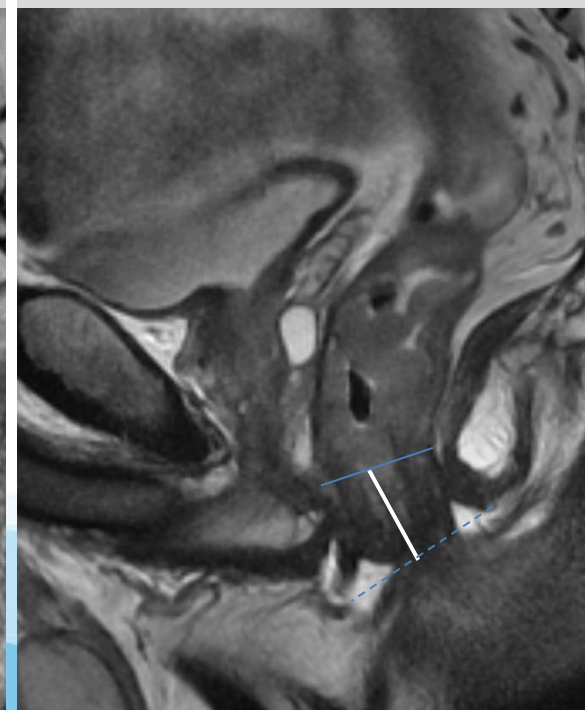
高位直肠癌 距肛缘>10cm



中位直肠癌 距肛缘10-5cm



低位直肠癌 距肛缘<5cm



简单的定位有可能被具有临床意义的指标取代，如腹膜反折、耻骨直肠肌等

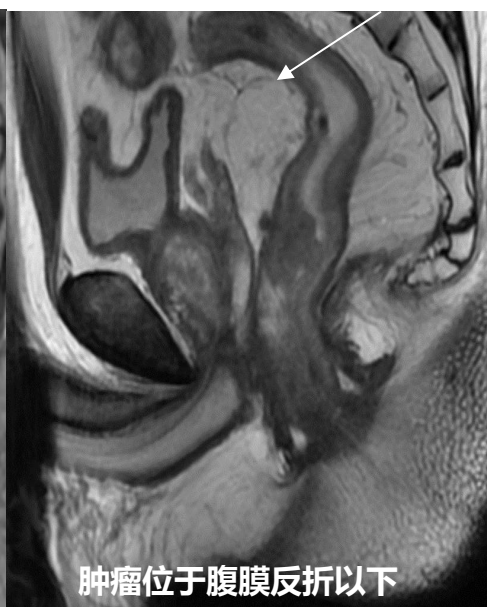
高位直肠癌—肿瘤上缘与腹膜反折的关系

对于上段直肠癌需关注腹膜反折

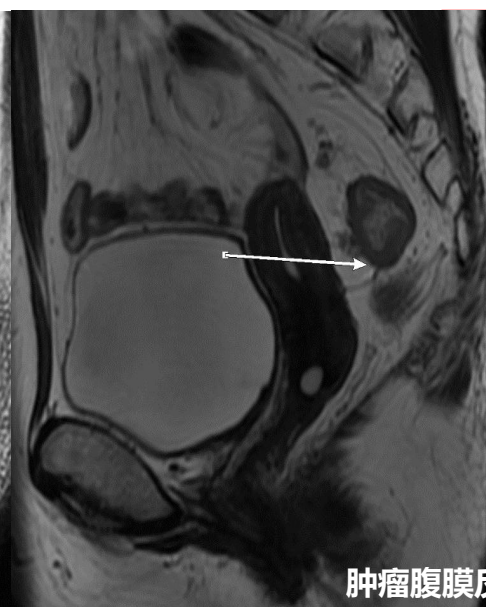
腹膜反折：一般位于上段直肠前壁，最低能达距肛缘5cm；侵出即T4a
腹膜反折的位置变异较大，在图像质量不满足条件时显示欠佳



肿瘤跨越腹膜反折



肿瘤位于腹膜反折以下



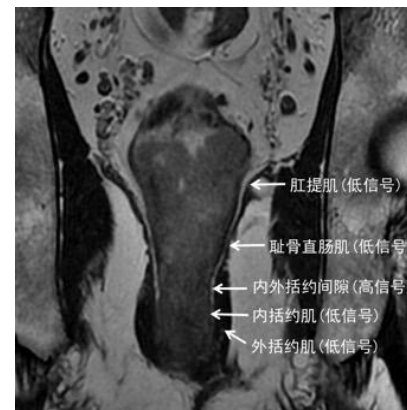
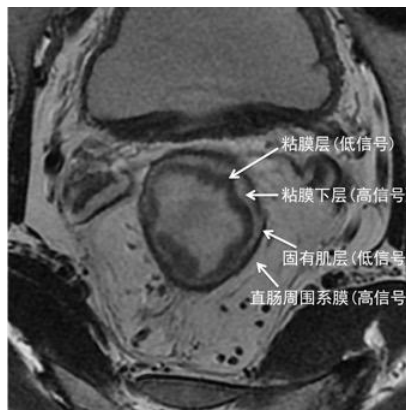
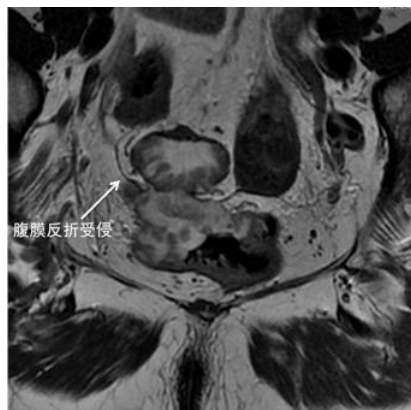
肿瘤腹膜反折以上



直肠癌影像诊断—基线评价

对于中段直肠癌需关注直肠癌风险因素

直肠高分辨率
MRI

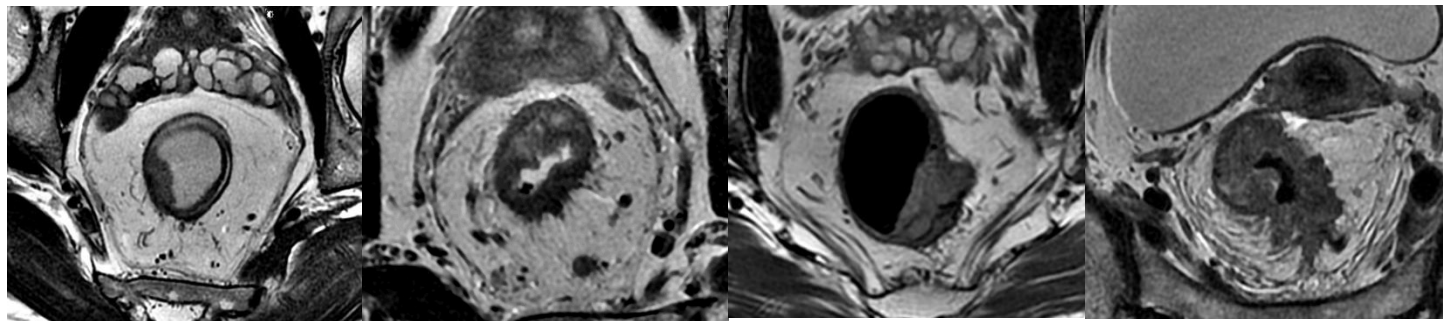


直肠癌原发灶
基线
评效
随访

位置	肿瘤下缘与肛缘的折线距离
T分期	肿瘤浸润深度
N分期	形态, 信号, 边缘, 大小
壁外血管侵犯	血管形态不规则、血管流空征象部分或全部为肿瘤信号所代替诊断EMVI阳性
环周切缘阳性	肿瘤, 转移性淋巴结, 直肠壁外血管侵犯与直肠系膜筋膜, 相邻器官及结构的距离小于1mm
下段直肠癌及肛管癌分期	

直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨
率MRI



中位直肠癌T3亚型：肿瘤浸润深度

根据肿瘤侵入直肠系膜部分与固有肌层的垂直距离分为：

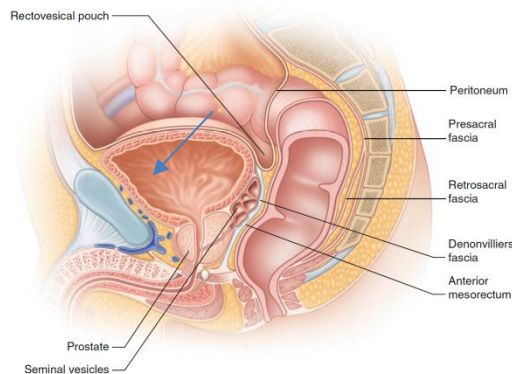
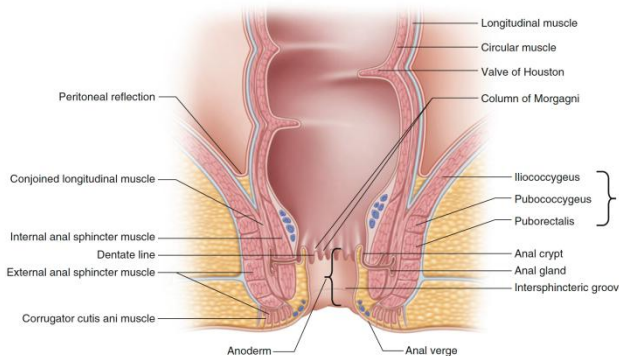
T3a (<1mm)

T3b (1-5mm)

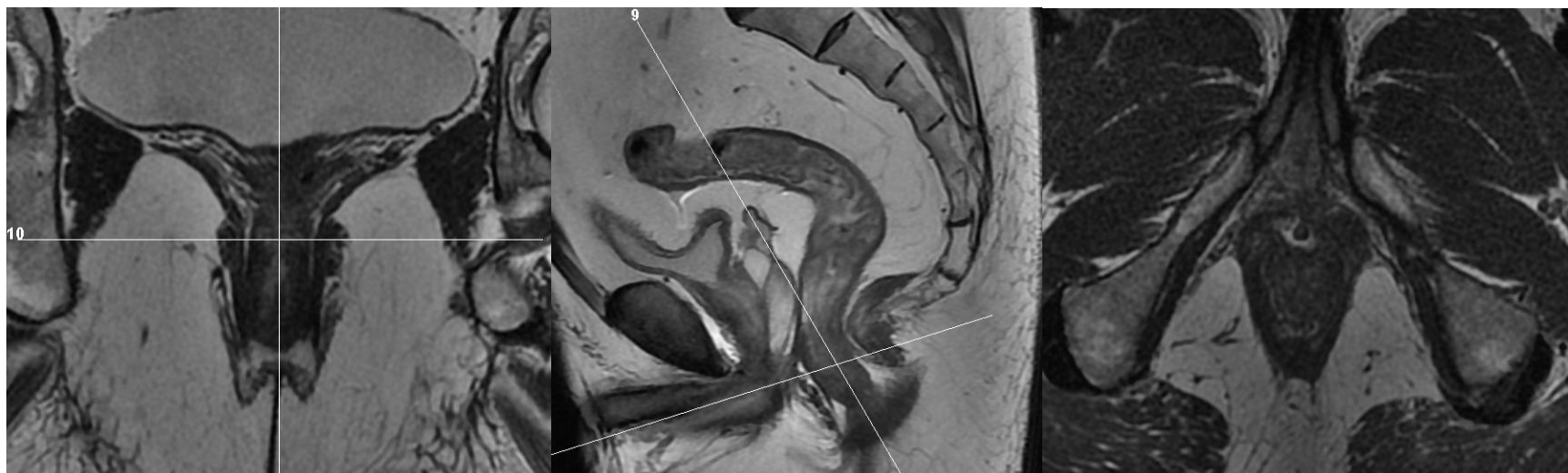
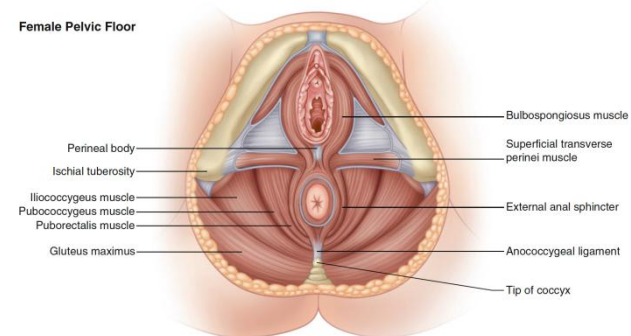
T3c (5-15mm)

T3d (>15mm)

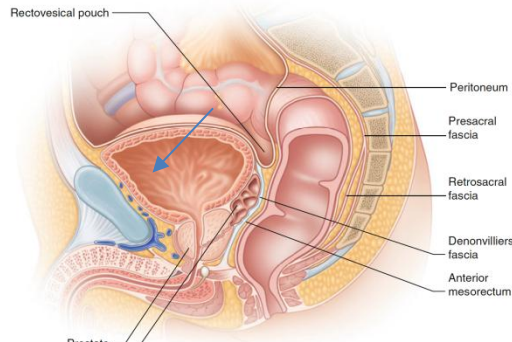
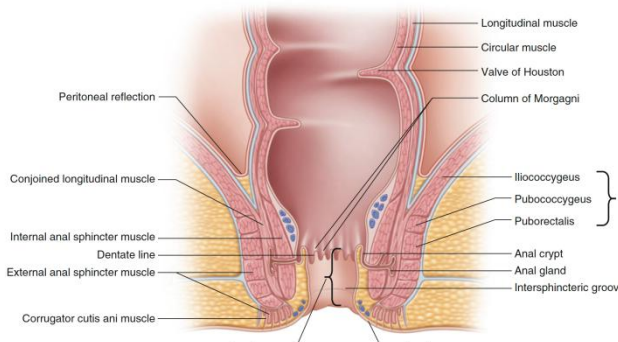
低位直肠癌



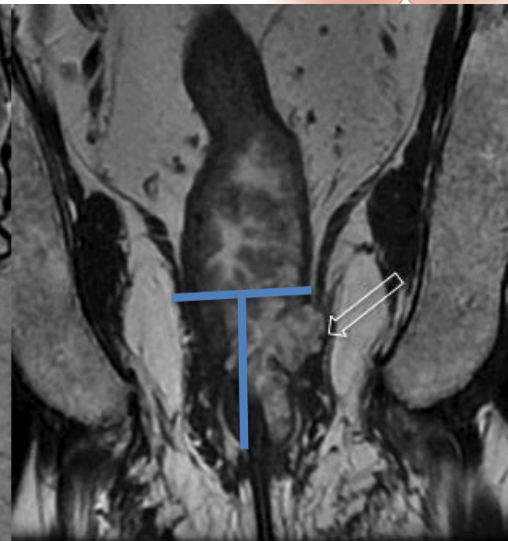
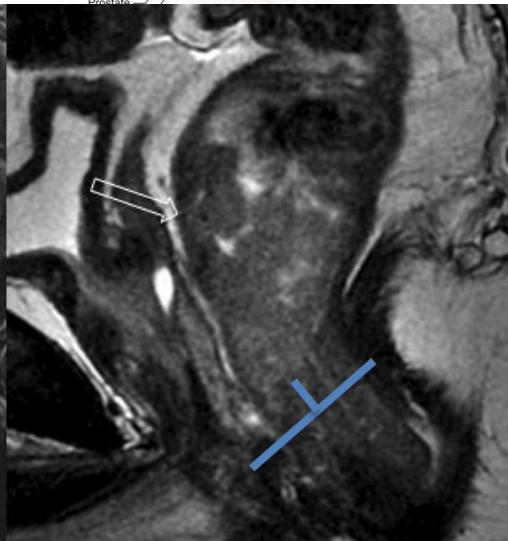
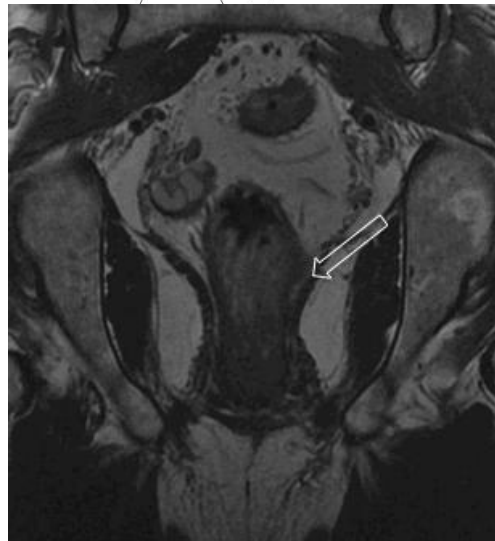
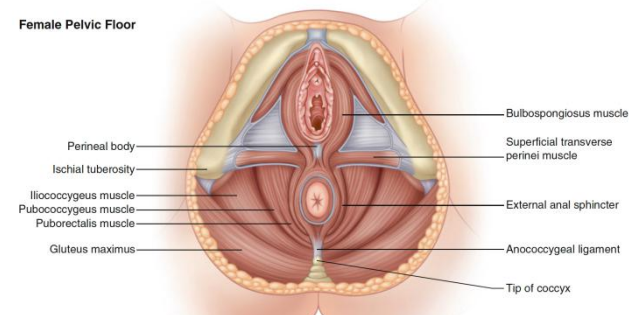
Female Pelvic Floor



低位直肠癌



Female Pelvic Floor

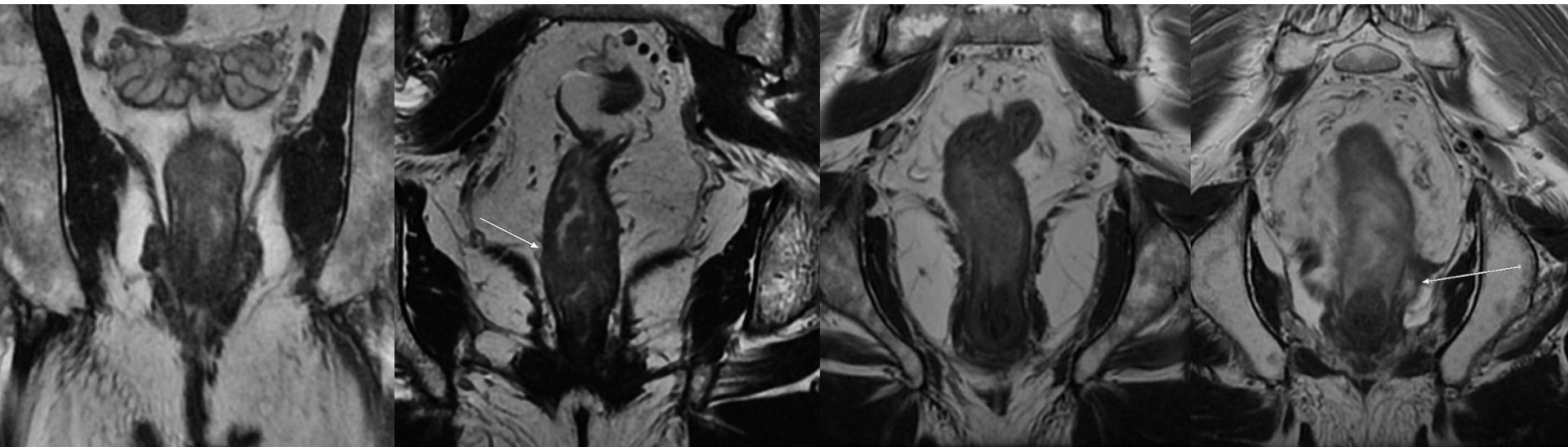


低位直肠癌强调肿瘤与耻骨直肠肌的相互关系：CRM-手术切面选择和 NOM

- 肿瘤与耻骨直肠肌相对关系
- 肿瘤与肛管复合体肌肉
- 肿瘤与前方器官

低位直肠癌与中位直肠癌相比风险度提高

低位直肠癌MRI分期



低位直肠癌分期

低位T1：肿瘤限于肠壁内但未侵犯肠壁全层

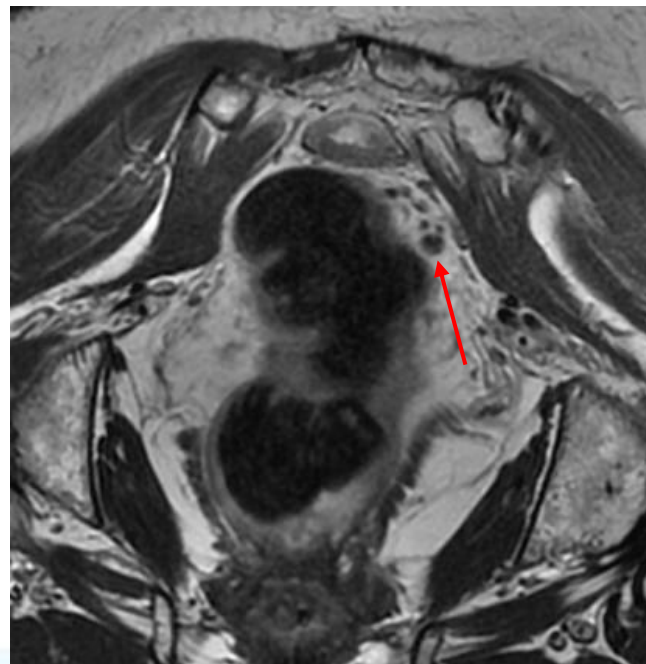
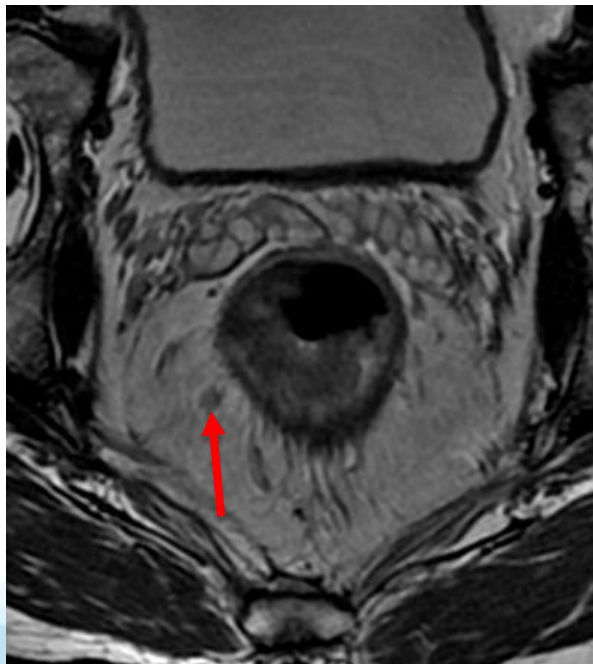
低位T2：肿瘤侵至固有肌层及内括约肌全层

低位T3：侵至直肠系膜内或内外括约肌间隙，但未见侵犯周围结构及器官

低位T4：肿瘤侵至外括约肌、肛提肌、周围结构或器官

淋巴结诊断- “形态学特征” 标准

➤标准一：边界不规则



✓

✓

✗

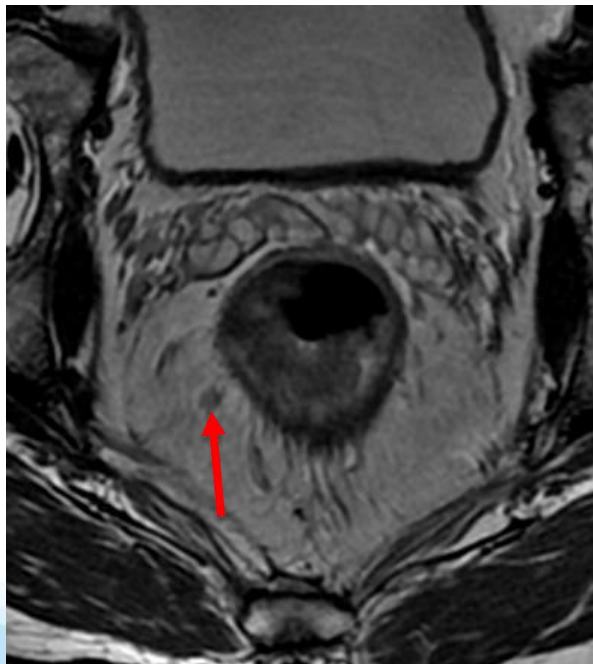
2015年，Li等的meta分析显示：淋巴结短径5mm仍是大多数研究采用的诊断标准，超声内镜（57%和80%），MRI（77%和76%）和CT（79%和76%）三者间未见统计学差异；尽管方法学不断进步，淋巴结大小仍旧影像诊断转移性淋巴结的重要指标

淋巴结诊断- “形态学特征” 标准

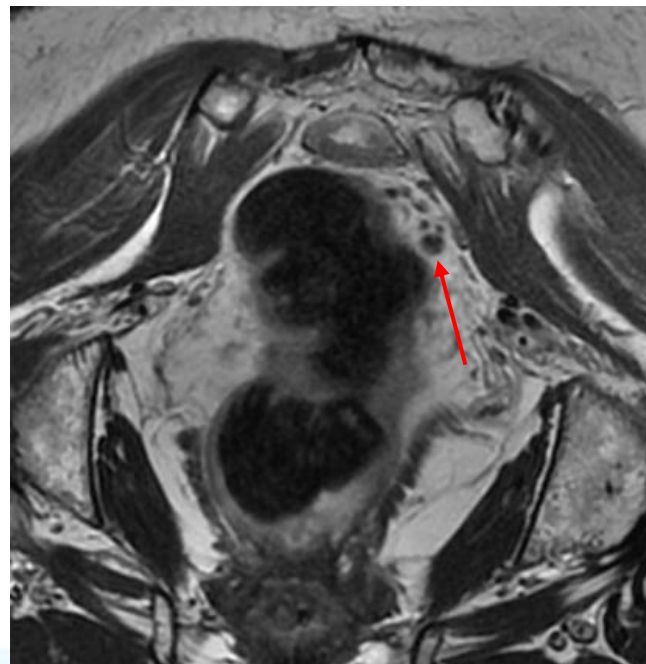
➤标准二：信号不均匀



✓



✗

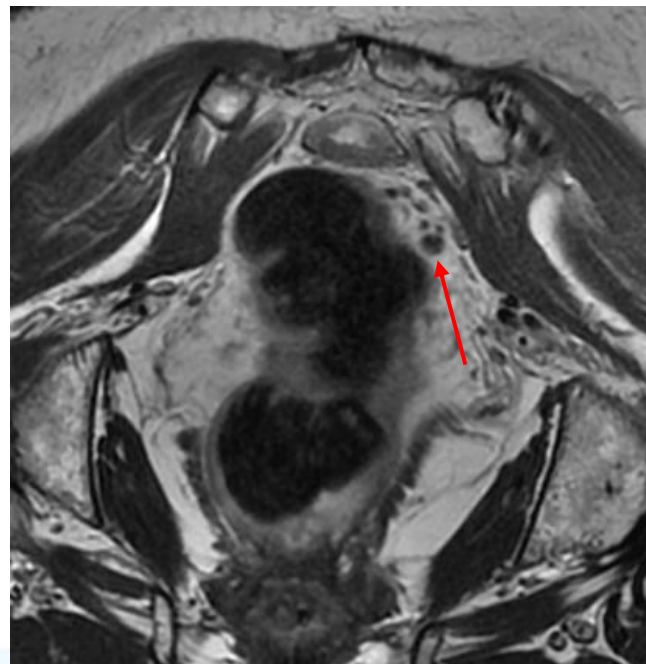
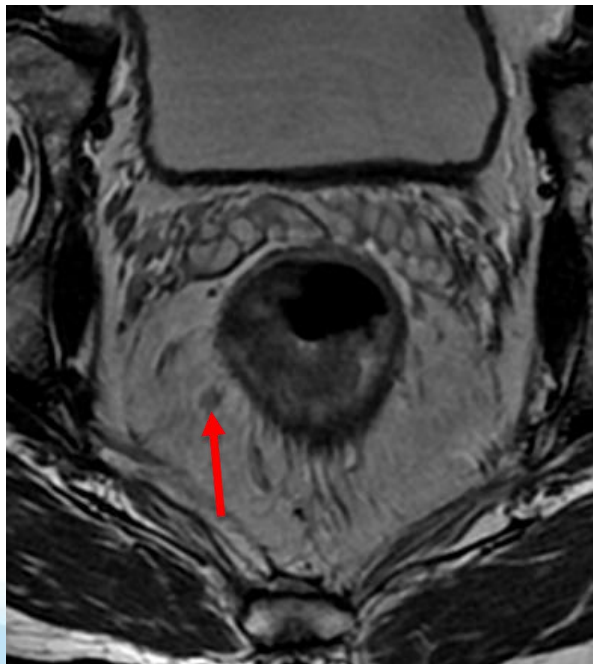


✓

淋巴结：形态、密度、信号、强化特征、ADC值、SUV值及影像组学都不断被应用于转移性淋巴结的诊断，但尚未达成广泛的共识

淋巴结诊断- “形态学特征” 标准

➤标准三：边界不规则和（或）信号不均匀



PET/CT或PET对于转移性淋巴结的诊断汇集敏感性和特异性仅为62%和70%，DW-MRI结合传统解剖学MRI诊断直肠淋巴结转移的敏感度，特异性，阳性预测值，阴性预测值及准确度分别为97%，81%，52%，99%，和84%；但是阈值难于统一

直肠癌MRI—壁外血管侵犯



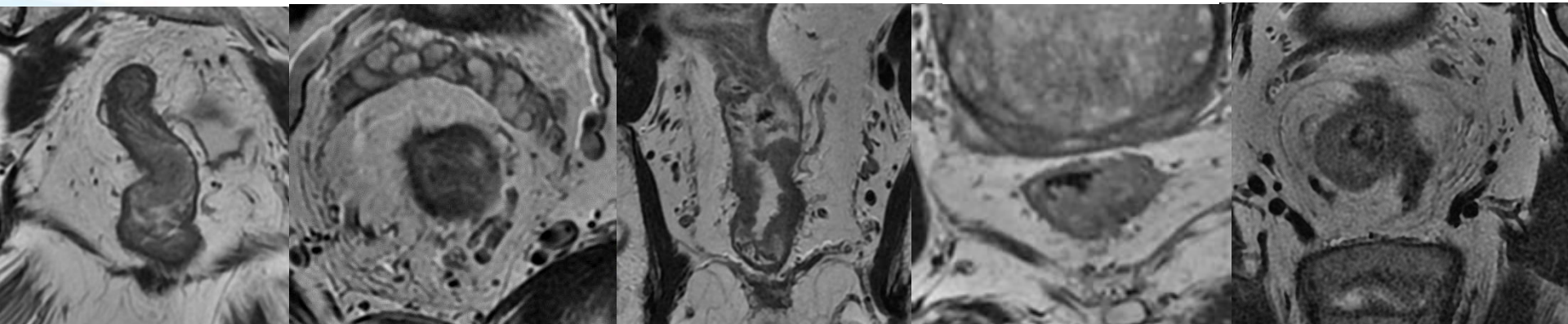
肿块未侵透肠壁，相应区域无壁外血管显示

肿瘤少量壁外侵犯/肿块侵透肠壁，相应区域无壁外血管显示

肿块侵透或未侵透肠壁，相应区域内有壁外血管显示，但血管腔内未见结节、条状或不规则状的肿瘤密度影

肿块侵透肠壁，并呈结节状或条状向壁外血管腔内延伸，累及的壁外血管管径仅有轻度增宽

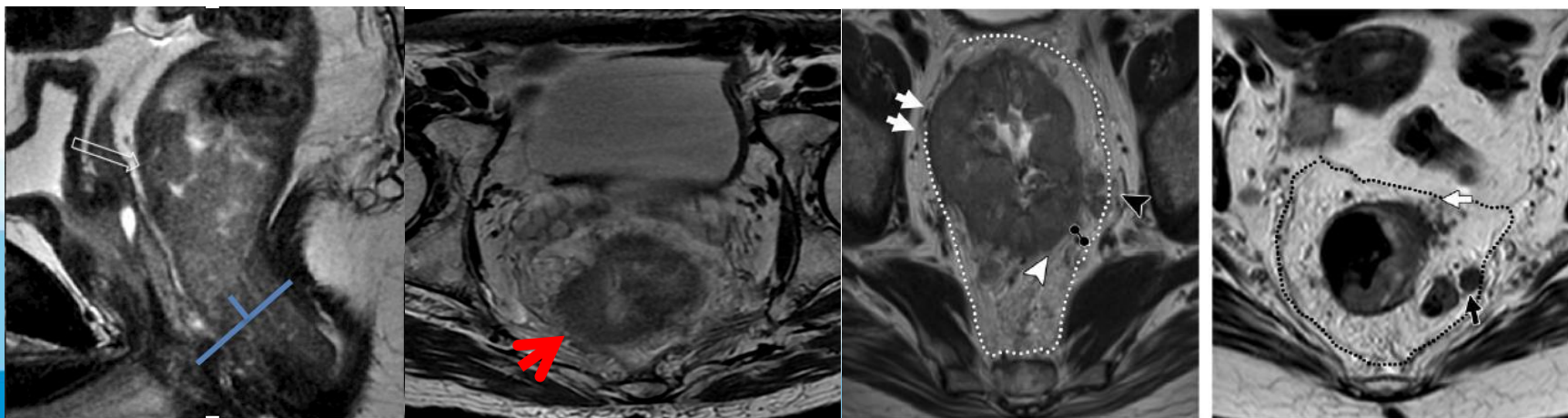
肿瘤周围血管内肿瘤信号，管腔扩大，形态不规则，EMVI评分为5分，EMVI阳性



直肠癌MRI-治疗前环周切缘影像诊断

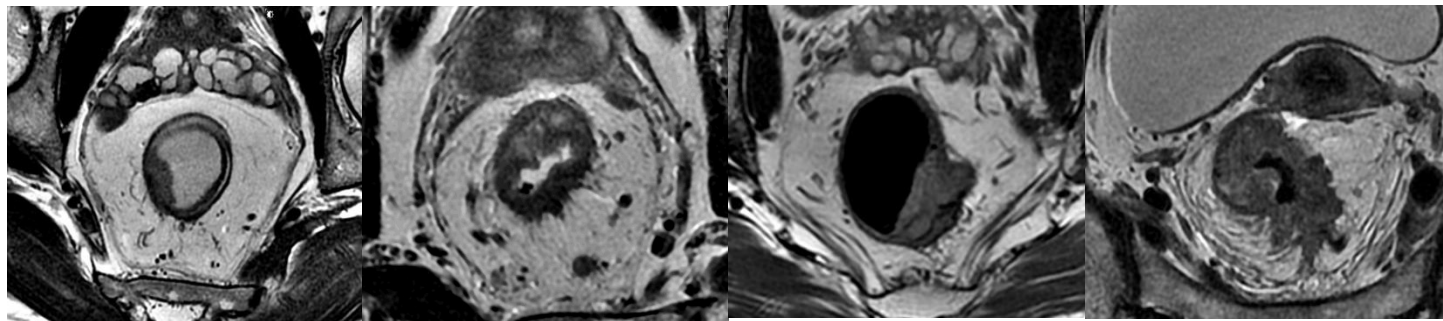
CRM阳性:

推荐使用盆腔高分辨率MRI判断原发肿瘤，直肠系膜内转移性淋巴结/癌结节，直肠壁外血管侵犯与直肠系膜筋膜（Mesorectal Fascia, MRF），相邻器官及结构的关系，距离小于1mm，即为影像诊断CRM阳性



直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨率MRI



位置，肿瘤浸润深度，淋巴结，EMVI，CRM

根据ESMO-2017指南的直肠癌风险度分层

极低度风险：cT1, SM1, cN0

低度风险：cT1-cT2, 中/高位T3a/b, cN0 (或高位cN1) ; MRF-; EMVI-

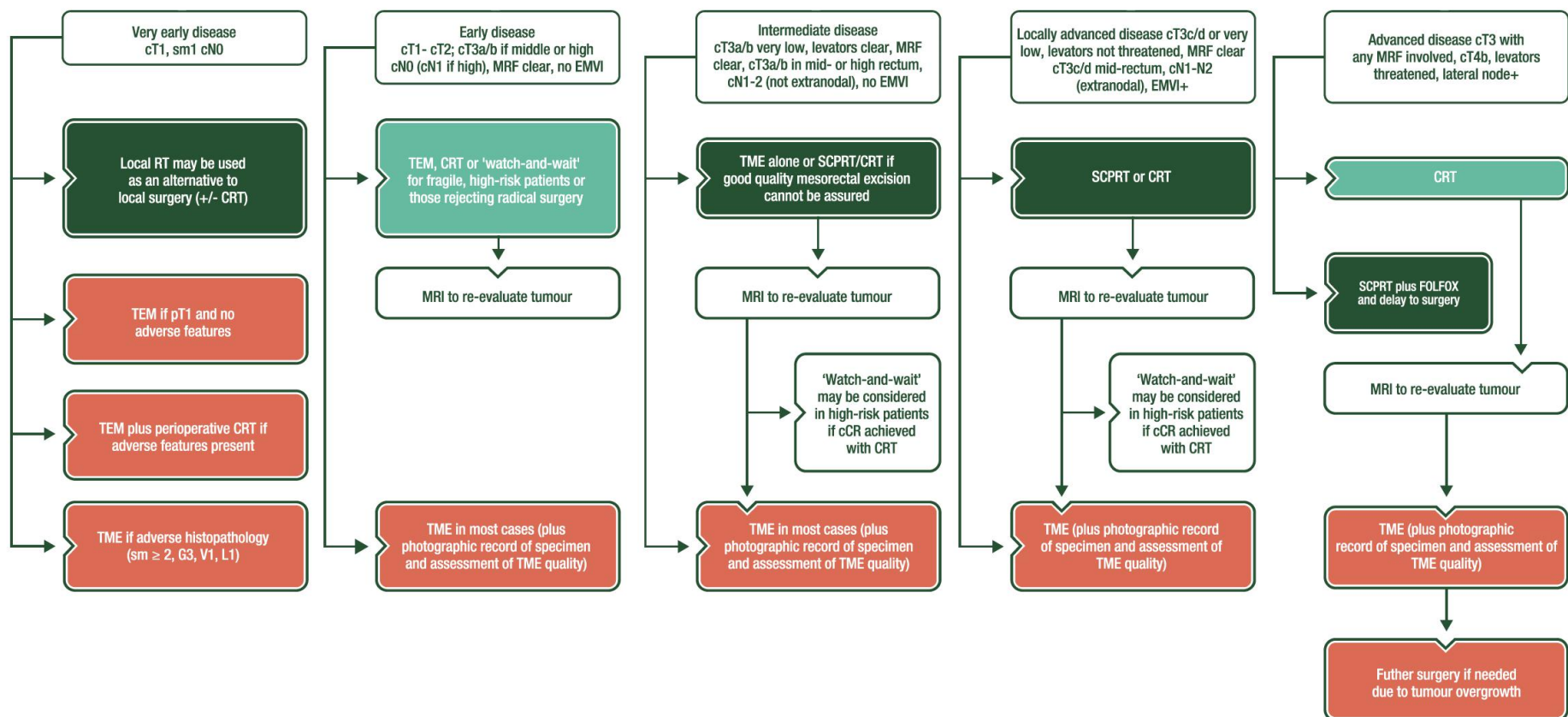
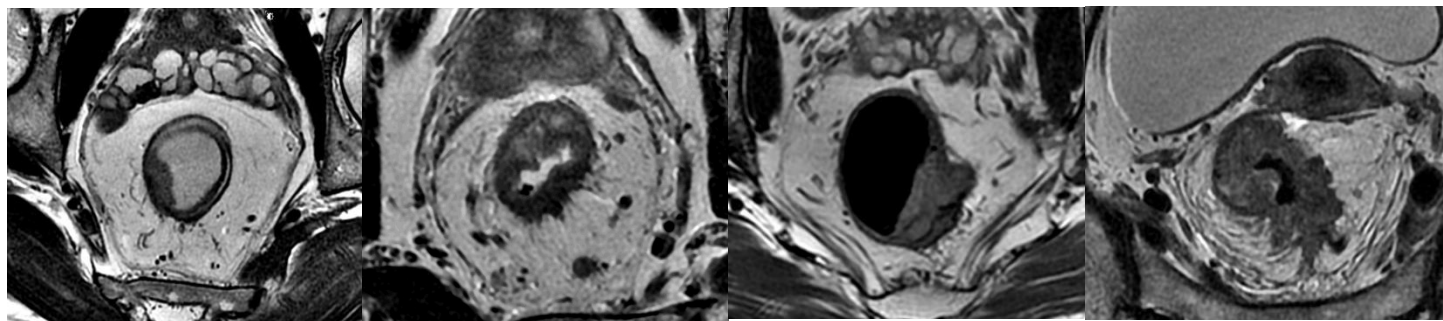
中度风险：极低位/中/高位cT3a/b, 未累及肛提肌; cN1-N2 (结外种植) ; MRF-; EMVI+

高度风险：cT3c/d或极低位, 未累及肛提肌; cN1-N2 (结外种植) ; MRF-; EMVI+

极高度风险：cT3并MRF+; cT4b, 累及肛提肌; 侧方淋巴结+

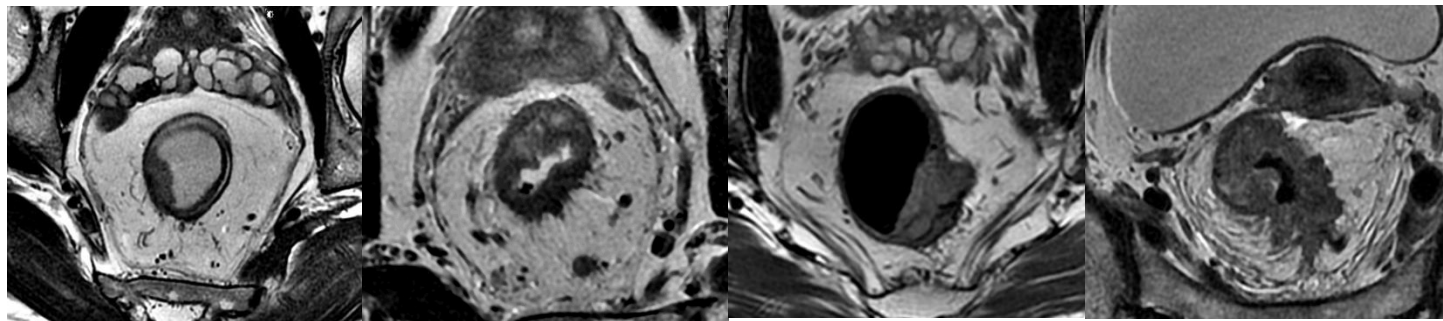
直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨率MRI



直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨
率MRI



位置，肿瘤浸润深度，淋巴结，EMVI，CRM

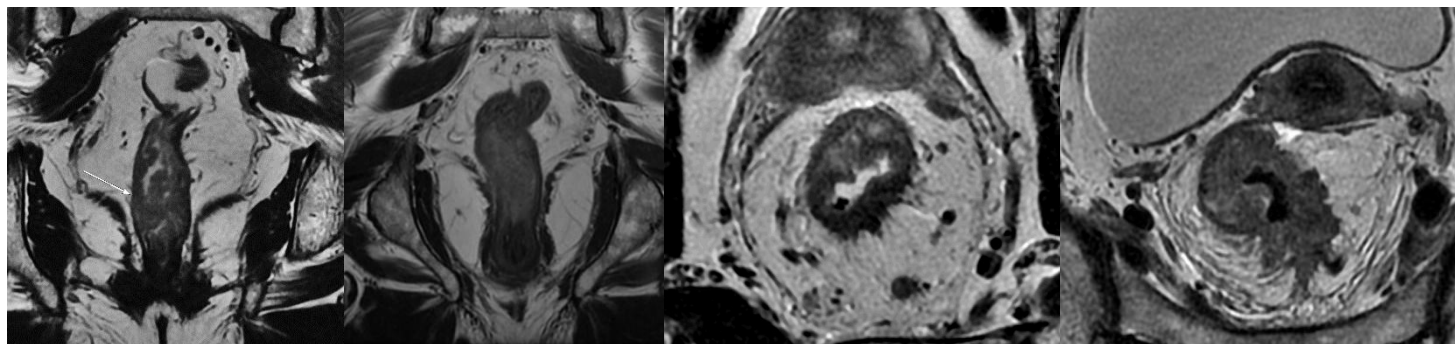
根据ESMO-2017指南的直肠癌风险度分层

一、极低度风险：TEM

1. cT1, SM1, cN0
2. MRI发现风险因素

直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨
率MRI



位置，肿瘤浸润深度，淋巴结，EMVI，CRM

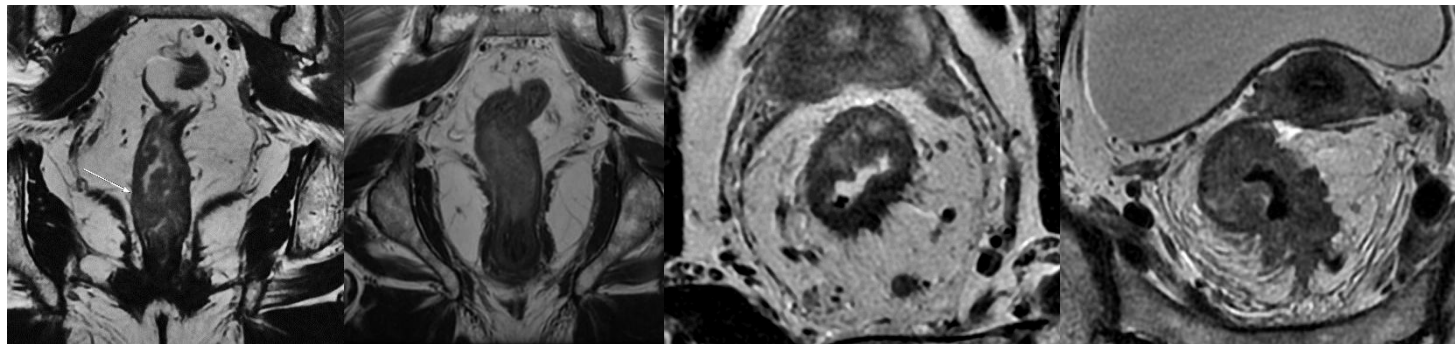
根据ESMO-2017指南的直肠癌风险度分层

二、低度风险：MRI MDT TME

1. cT1-cT2, 中/高位T3a/b, cN0 (或高位cN1) ; MRF-; EMVI- ; 浸润深度<5mm
2. MRF- 低局部复发风险
3. EMVI- 低远处转移风险

直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨
率MRI



位置，肿瘤浸润深度，淋巴结，EMVI，CRM

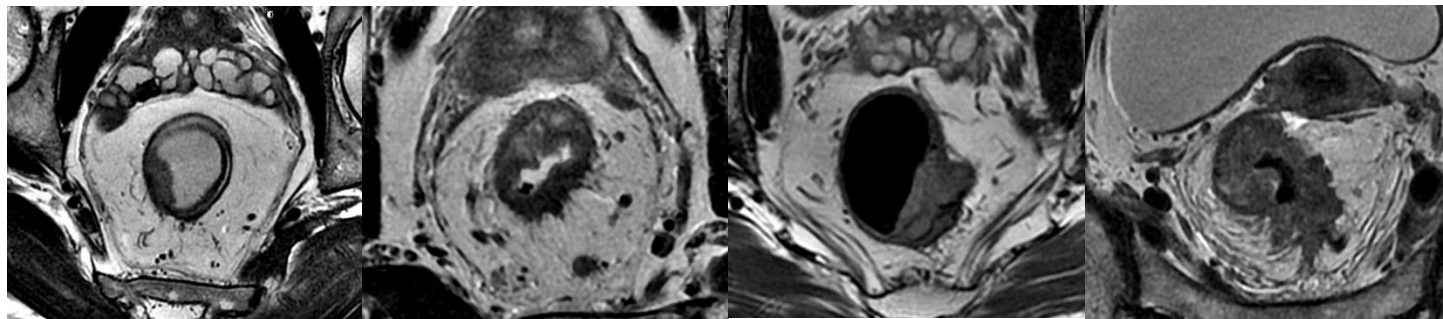
根据ESMO-2017指南的直肠癌风险度分层

三、中度风险：MRI MDT 高质量TME CRT- watch and wait

1. 极低位T2, 低/中/高位T3a/b, N1-2 (非结外种植) -浸润深度<5mm
2. MRF- 低局部复发风险
3. EMVI- 低远处转移风险

直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨
率MRI



位置，肿瘤浸润深度，淋巴结，EMVI，CRM

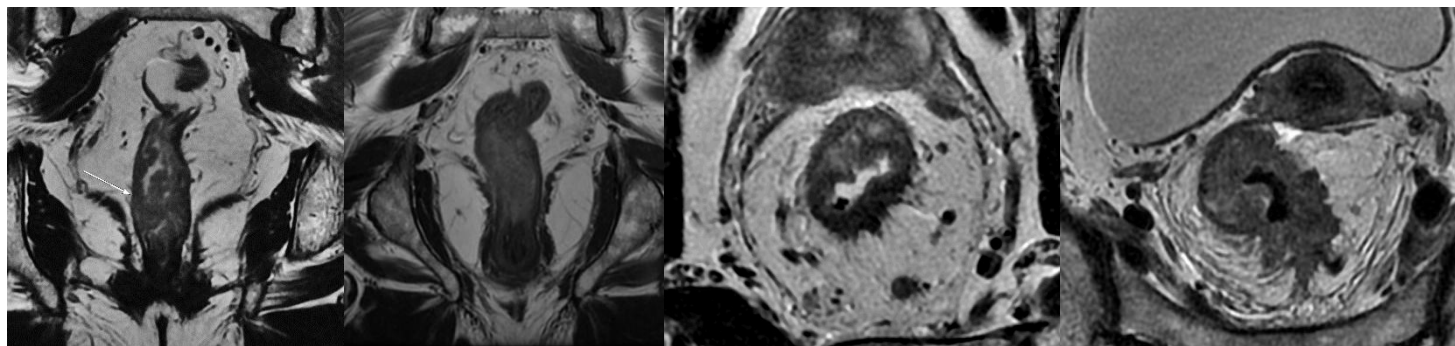
根据ESMO-2017指南的直肠癌风险度分层

四、高度风险：MRI MDT CRT+TME

1. 极低位/中/高位cT3a/b，浸润深度 $\geq 5\text{mm}$ ；未累及肛提肌；cN1-N2（结外种植）；MRF-；EMVI+
2. MRF- 低局部复发风险
3. EMVI+ 高远处转移风险

直肠癌影像诊断—风险分级

直肠高分辨
率MRI



位置，肿瘤浸润深度，淋巴结，EMVI，CRM

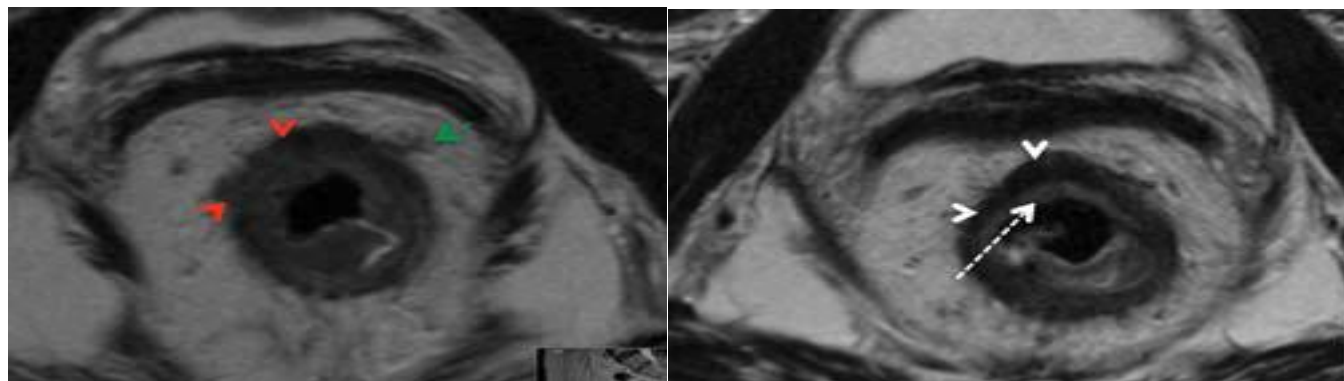
根据ESMO-2017指南的直肠癌风险度分层

五、极高度风险：MRI MDT FOLFOX+RT+DELAYED TME

1. cT3并MRF+；cT4b，累及肛提肌；侧方淋巴结+
2. T4b
3. 侧方淋巴结

直肠癌影像诊断—效果评价

直肠高分辨
率MRI



体积大小，肿瘤降期，肿瘤退缩分级，

至今尚无直肠癌新辅助放化疗效果的影像评价标准

综合临床，影像以及病理多种因素建立治疗效果评价模型可能是未来发展的方向

结直肠癌影像诊断—影像方法



增强CT
胸腹盆

除直肠癌原
发灶外：
基线
评效
随访

证据： 2010 Radiology meta analyses 20y

	MDCT	MRI	PET-CT
Sen	74.4%,	80.3%	81.4%,
Spe	83.6%	88.2%	94.1 %

Sen: >20mm 97.0% 10-20mm72.0% <10mm16.0%

优势：快速，简单，普及，质控容易，时间效率高，诊断准确率相对较高，性价比高

现状：县以上医院普及度很高，增强扫描不足，资料连续完整度不高

局限：脂肪肝背景下，小于10mm结节

重大决策
及释疑

肝脏MRI

肝脏转移瘤：
确诊
定位
治疗决策

证据： 2016 Eur Radiology meta analyses

	DWI	EOB	COM	DWI	EOB	COM
	Liver meta			<1cm liver meta		
Sen	87.1 %	90.6 %	95.5 %	68.9 %	83.0 %	90.9%
Spe	90.4%	87.4 %	87.4 %			

优势：治疗决策拐点，脂肪肝背景下，小于10mm结节，诊断准确高，肝脏细胞特异性造影剂显著提高转移瘤诊断准确性

现状：图像质量不高，应用不合理，增强比例低

局限：操作复杂，普及度不高，质控困难，时间效率低，肝脏特异性造影剂使用率低

重大决策
及释疑

肝脏超声造
影

证据： 2016 Eur Radiology

当IOUS微泡造影发现为MDCT或MRI所漏诊的转移瘤，就可能改变手术决策。

IOUS的独立敏感性还有待进一步研究

优势： MDCT及肝脏MRI均不能解决时

局限： 操作复杂，普及度不高，质控困难

现状： 普及度不高

肝脏转移瘤：
确诊
定位
治疗决策

重大决策
及释疑

PET-CT

全身转移灶：
检出
定位
治疗决策

证据：

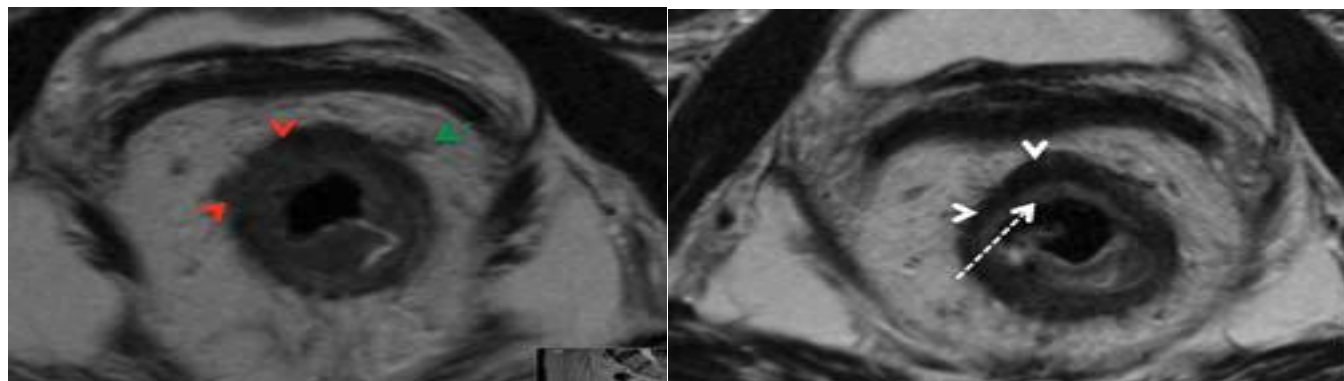
JAMA发表的多中心临床研究显示，随机分为PET/CT和CT组，两组患者间转移瘤发现率无显著差异，因此治疗策略没有差异，中位跟踪时间为36个月，组间估计死亡率及生存期均未见显著差异。

与之相似的是，系统性回顾分析30个相关研究，结果显示尚没有充分的证据支持手术切除肝脏转移瘤前常规进行PET/CT的必要性

不推荐使用，仅在特殊情况下使用

直肠癌影像诊断—效果评价

直肠高分辨率MRI



体积大小，肿瘤降期，肿瘤退缩分级，

至今尚无直肠癌新辅助放化疗效果的影像评价标准

影像组学综合临床、影像以及病理多种因素建立治疗效果评价模型可能是未来发展的方向

2019版CSCO指南释疑

1. 直肠定义：目前尚无统一标准，建议根据临床问题选择适宜方案
2. 直肠癌结构化报告：推荐将自由文本转化为结构化报告，报告建议包括肿瘤与周围结构相互关系，肿瘤分期，风险度分层，治疗效果评价等关键性因素
3. 直肠癌治疗效果评价：至今尚无直肠癌新辅助放化疗效果的影像评价标准，影像组学综合临床、影像以及病理多种因素建立治疗效果评价模型可能是未来发展的方向

1. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2010, 31 (1) : 19-31.
2. Valérie Vilgrain, Maxime Esvan, Maxime Ronot, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol*, 2016, 26 (12) : 4595-4615.
3. Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311: 1863-1869.
4. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg*, 2006, 141: 1220-1226; discussion 1227.
5. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33: 1-6.
6. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*, 2013, 23: 2522-2531.
7. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 34-43.
8. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*, 2014, 31: 123-134.
9. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. *Radiology*, 2004, 232: 773-783.
10. Nougaret S1, Reinhold C, Mikhael HW, et al. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? *Radiology*, 2013, 268 (2) : 330-344.
11. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 2012, 19: 2212-2223.
12. Chand, M, Evans J, Swift RI, et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Annals of surgery*, 2015, 261: 473-479.
13. Battersby NJ, Moran B, Yu S, Tekkis P, et al. MR imaging for rectal cancer: the role in staging the primary and response to neoadjuvant therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug; 8 (6) : 703-719.
14. Bhoday J, Balyasnikova S, Wale A, et al. How Should Imaging Direct/Orient Management of Rectal Cancer? *Clin Colon Rectal Surg* 2017; 30: 297-312.
15. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2018 Apr; 28 (4) : 1465-1475.
16. Horvat N, Petkovska I, Gollub MJ. MR Imaging of Rectal Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2018 Sep; 56 (5) : 751-774.
17. Nörenberg D, Sommer WH, Thasler W, et al. Structured reporting of rectal magnetic resonance imaging in suspected primary rectal cancer: potential benefits for surgical planning and interdisciplinary communication. *Invest Radiol*. 2017 Apr; 52 (4) : 232-239.
18. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 (Supple 4) : iv22-iv40, 2017; doi: 10.1093/annonc/mdx224) .
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer version 2, 2018. Available at [Http: //nvm.org/](http://nvm.org/)
20. 日本大腸癌研究会. 大腸癌取扱い規約[M] 9版. 東京: 金原出版株式会社, 2018
21. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *Journal of clinical oncology*, 2011, 29: 3753-3760.
22. Cui Y, Yang X, Shi Z, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. 2018 Aug 20.
23. Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics Analysis for Evaluation of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Dec 1; 23 (23) : 7253-7262.
24. Horvat N, Veeraraghavan H, Khan M, et al. MR Imaging of Rectal Cancer: Radiomics Analysis to Assess Treatment Response after Neoadjuvant Therapy. *Radiology*. 2018 Jun; 287 (3) : 833-843.

2020版CSCO结直肠癌诊疗指南

如您对指南有任何反馈意见，请发送邮件至
colorectal@cSCO.org.cn

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

2020版更新要点



2.3 病理学诊断原则

	I级推荐		II级推荐	III级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学/分子病理检测	
活检 ^a (含内镜活检或 肿物穿刺活检)	组织大小和数目	明确病变性质和类型 肿瘤/非肿瘤 良性/恶性 组织学类型 组织学分级 错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白表达 ^m	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l	
腺瘤局部切除 标本 ^{a, b} (套圈切除/ 内镜下黏膜切除术/ 内镜黏膜下剥离术)	肿瘤大小 有蒂/无蒂	腺瘤类型 异型增生/上皮内瘤变级别 (高级别/低级别) 伴有浸润性癌时 ^c : 组织学类型 组织学分级 浸润深度 侧切缘和基底切缘 脉管侵犯 肿瘤出芽 ^q MMR蛋白表达 ^m	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l	
根治术标本 ^{a, d}	标本类型 肿瘤部位 肠段长度 肿瘤大体类型 肿瘤大小 肿瘤距离两侧切缘距离 有无穿孔 TME标本系膜完整性 ^e 淋巴结检出数目、大小和分组 ^g	组织学类型 ^h 组织学分级 ⁱ 浸润深度 脉管侵犯 神经侵犯 两侧切缘 环周切缘 ^f 淋巴结转移数和总数 癌结节数目 肿瘤出芽 ^q TNM分期 ^j 肿瘤退缩分级 (TRG) ^k MMR蛋白表达 ^m / MSI ⁿ	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l RAS和BRAF基因突变检测 ^{o, p}	
转移性结直肠癌手术/ 活检标本	同上	同上	RAS和BRAF基因突变检测 ^{o, p}	HER2状态和NTRK 融合检测 ^r

病理学诊断：要点解析

1. 一般原则
2. TME手术标本系膜完整性评估
3. 环切缘 (CRM) 的评价
4. 肿瘤退缩分级 (TRG)
5. TEM标本的病理评估
6. 恶性息肉 (pT1) 的病理评估
7. 肿瘤出芽
8. MSI/MMR的检测
9. 结直肠癌的分子标志物检测

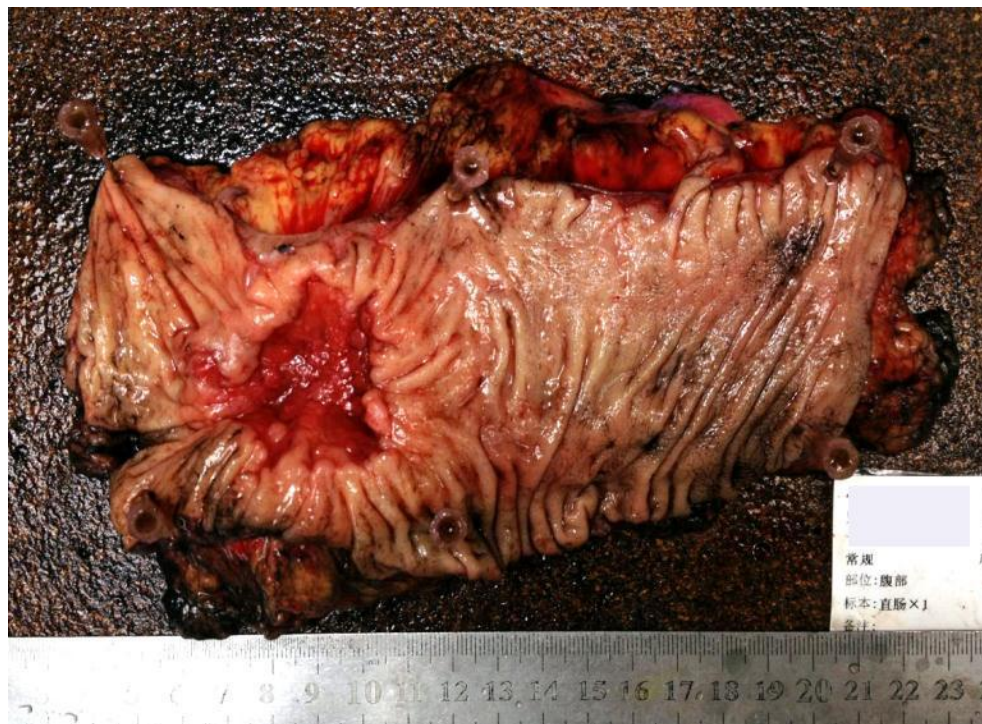
1. 一般原则

病理诊断的一般流程



标本固定

- 及时固定（离体30分钟内固定最佳）
- 使用新鲜的3.7%中性缓冲甲醛固定液
- 固定液的量应为组织的10倍
- 固定时间8-48小时
- 建议钉板固定



组织学分型

参考WHO消化系统肿瘤分类**2019版**

WHO组织学分型

非特殊类型腺癌

特殊类型腺癌

黏液腺癌

印戒细胞癌

髓样癌

锯齿状腺癌

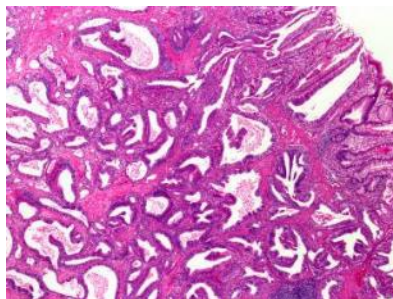
微乳头状癌

腺瘤样腺癌

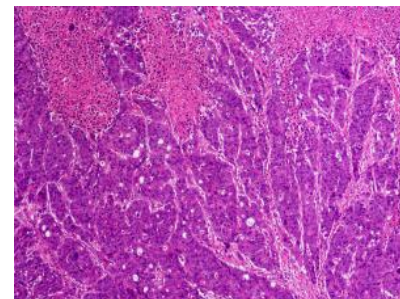
腺鳞癌

伴肉瘤样成分的癌

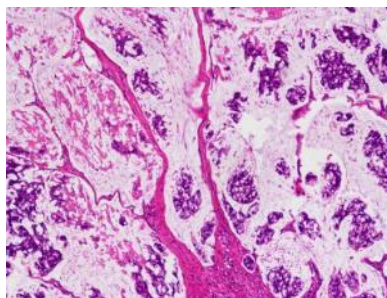
根据肿瘤腺体形成的程度进行分级



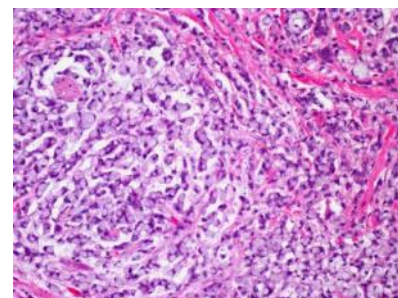
低级别腺癌



高级别腺癌



黏液腺癌



印戒细胞癌

- **TNM病理分期 (pTNM) 采用AJCC/UICC第8版**
- **pTNM前加前缀m、r和y分别代表多发性原发肿瘤、复发性肿瘤和治疗后肿瘤的TNM病理分期**

2. TME*手术标本系膜完整性评估

TME的质量控制必须包括病理医师的系统检查

手术标本环状切缘涂色
沿着系膜对侧切开



评价系膜
铺板固定



取材

腹膜返折
穿孔
系膜完整性



*TME = Total Mesorectal Excision

直肠癌TME标本系膜完整性的评价



直肠系膜
(没有明显的缺损)



直肠系膜内
(有缺损但未到达肌层)

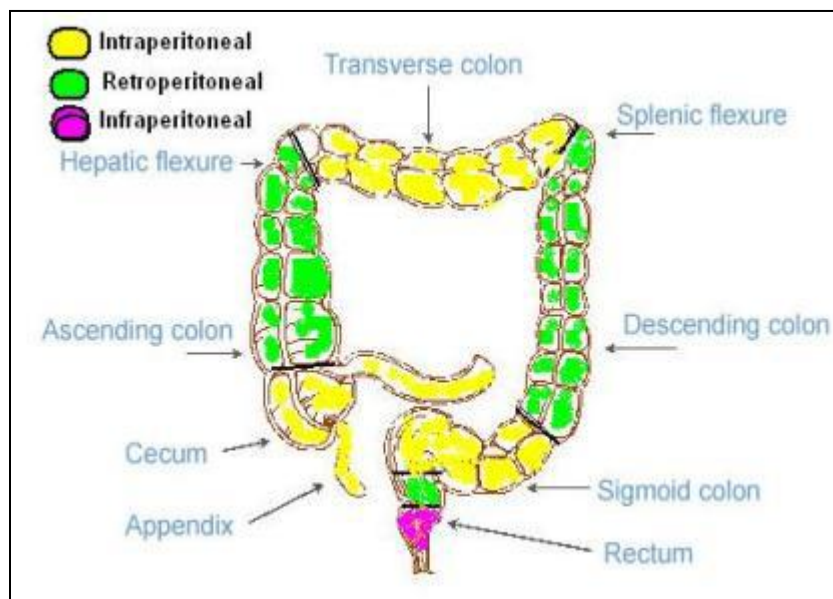


肌层
(缺损到达肌层)

完整性评价	直肠系膜	缺失	锥形	环切缘
完整	完整系膜组织, 光滑	深度不大于5 mm	无	光滑、规则
较完整	中等块系膜组织, 不规则	深度大于5 mm, 但未到达固有肌层	不明显	不规则
不完整	小块系膜组织	深达固有肌层	是	不规则

3. 环切缘 (CRM) 的评价

CRM: 手术标本上无腹膜覆盖的整个表面



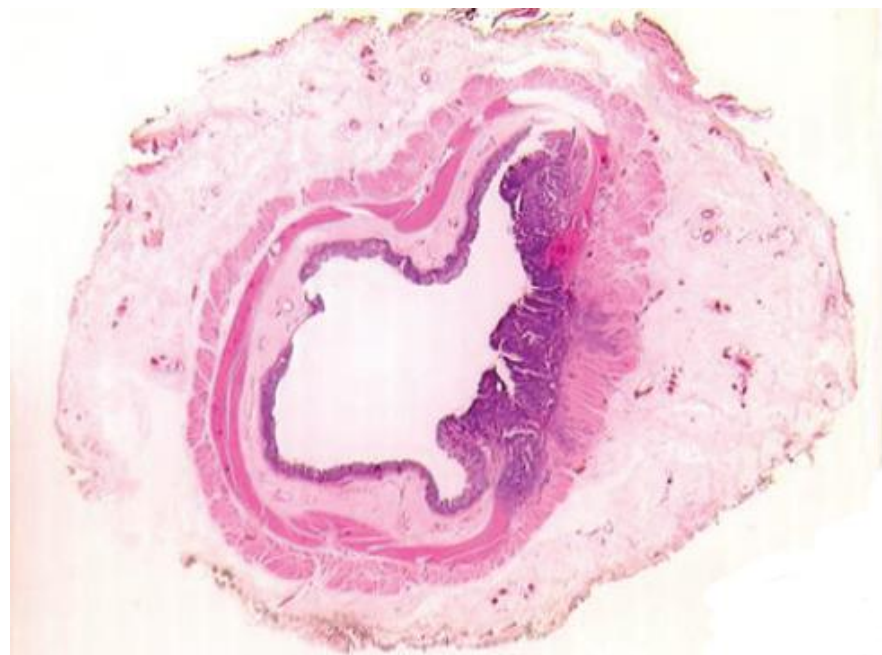
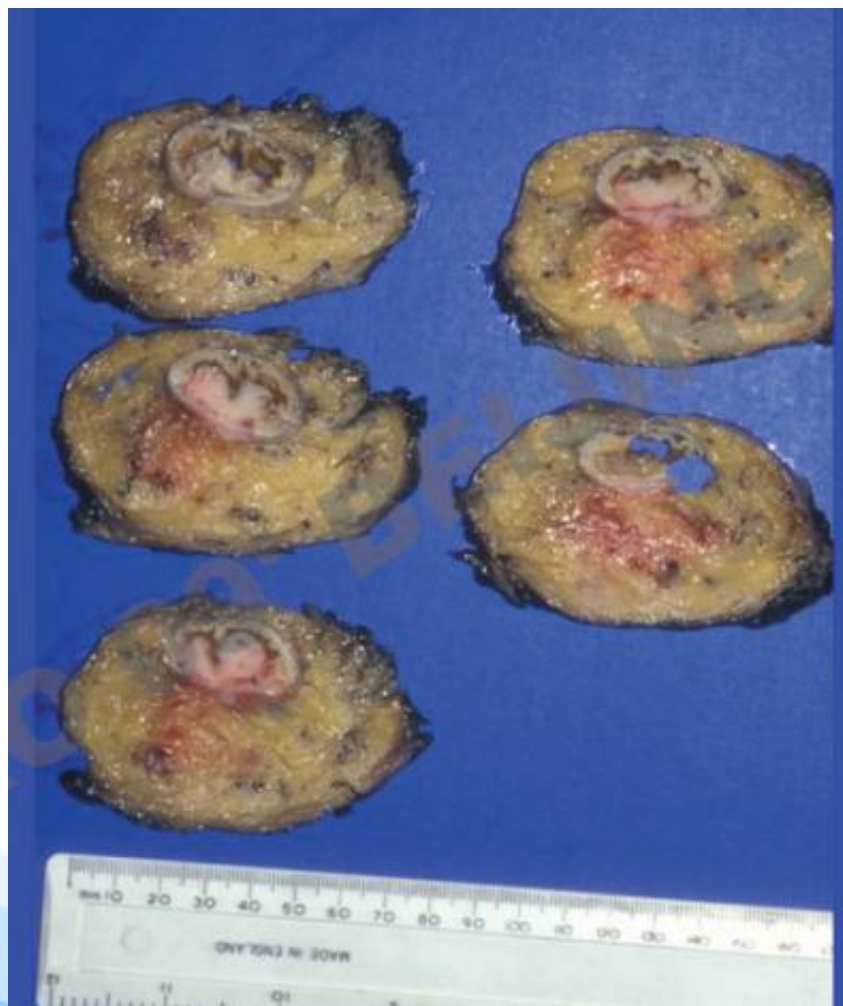
升结肠、降结肠、盲肠和上段直肠 (仅部分有腹膜覆盖) : **建议手术者注明**

中、下段直肠: 整个切除标本表面均为CRM

横结肠、乙状结肠和盲肠: 除非肿瘤侵犯其它相邻器官或组织, 标本表面均有腹膜覆盖

CRM阳性: 距离肿瘤边缘 $\leq 1\text{mm}$

ESTRO环切缘的取材





楔形取材方式



4. 肿瘤退缩分级 (TRG)

目的：量化治疗后的肿瘤表现，提示治疗效果，预测预后
采取相对单一、重复性较好的指标
治疗所致的纤维化程度
可见的残留肿瘤细胞比例

肿瘤退缩评级	注释
0 (完全退缩)	镜下无可见的肿瘤细胞*
1 (接近完全退缩)	镜下仅见单个或小灶肿瘤细胞*
2 (部分退缩)	有明显退缩但残余肿瘤多于单个或小灶肿瘤细胞*
3 (退缩不良或无退缩)	残余肿瘤范围广泛，无明显退缩

➤ TRG评分仅限于原发肿瘤经放化疗后的病灶评估；

➤ *肿瘤细胞是指存活的细胞，不包括退变、坏死细胞；无细胞成分的黏液湖不能被评估为肿瘤残留。

TRG评分的要求：取材

- AJCC：肿瘤原发部位全部检查

*“... specimens from patients receiving neoadjuvant chemoradiation should be **thoroughly examined** at the primary tumor site, in regional nodes and for peritumoral satellite nodules or deposits in the remainder of the specimen...”* AJCC Cancer Staging Manual (8th Edition). Chicago: Springer, 2017.

- 考虑到中国大部分病理科室的工作负荷，建议：

TRG评分为0和1时，需保证原肿瘤区域已全部取材



5. TEM*标本的病理评估

- cT1、组织学分化好-中等的息肉状病变，可以选择TEM
 - 术后标本需要仔细检查，如果切缘阳性、T分期升高、有组织学高危因素等需要再次手术
- 高危患者（差分化、淋巴管或血管侵犯）的局部复发率20%，低危者仅6%
 - 切缘阳性患者局部复发率高达46%
 - pT1的淋巴结转移率 6 -13%
 - 淋巴结转移与肿瘤分化程度、淋巴管、血管侵犯、癌浸润深度、肿瘤出芽有关

Dis Colon Rectum 2006; 49: 1492-1506

Dis Colon Rectum 2002;45:200-206

6. 恶性息肉 (pT1) 的病理评估

恶性息肉 (malignant polyp) :

息肉伴有穿透黏膜肌层浸润到黏膜下层的癌 (pT1)

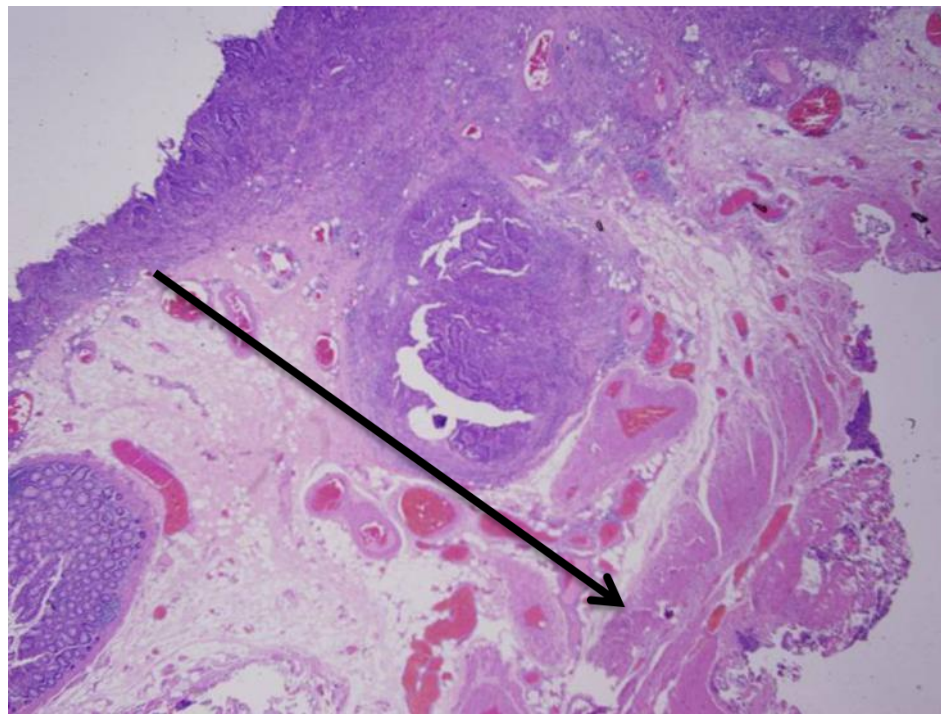
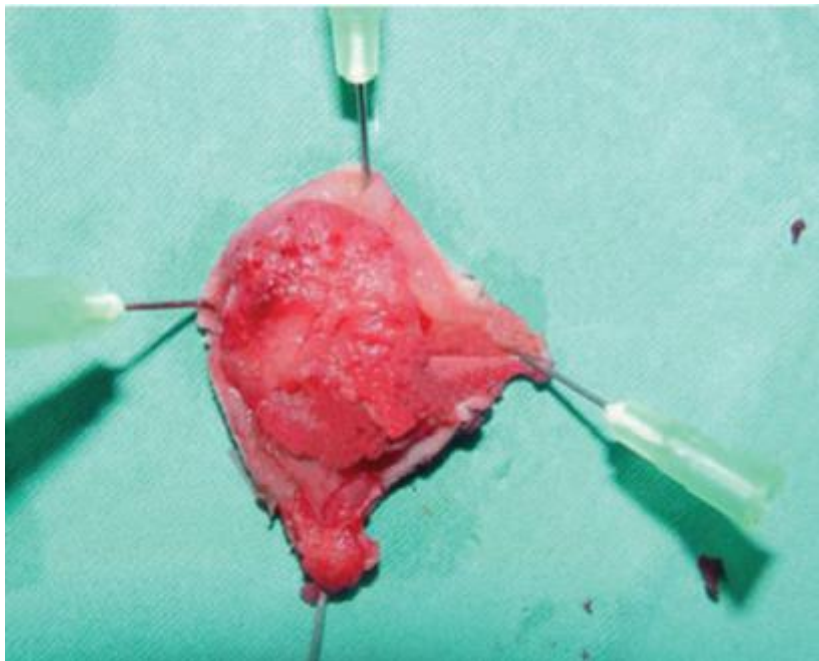
□ 内镜下切除

	组织学分级	血管淋巴管侵犯	切缘	肿瘤出芽
有利因素	1或2	无	阴性	
不利因素	3 或 4	有	阳性	Bd3

□ 经肛切除

	大小	组织学分级	血管淋巴管侵犯	切缘	浸润深度	肿瘤出芽
有利因素	<3cm	1或2	无	阴性		
不利因素	>3cm	3	有	阳性	sm3	Bd3

良好的固定和取材是 精确诊断的基础



7. 肿瘤出芽

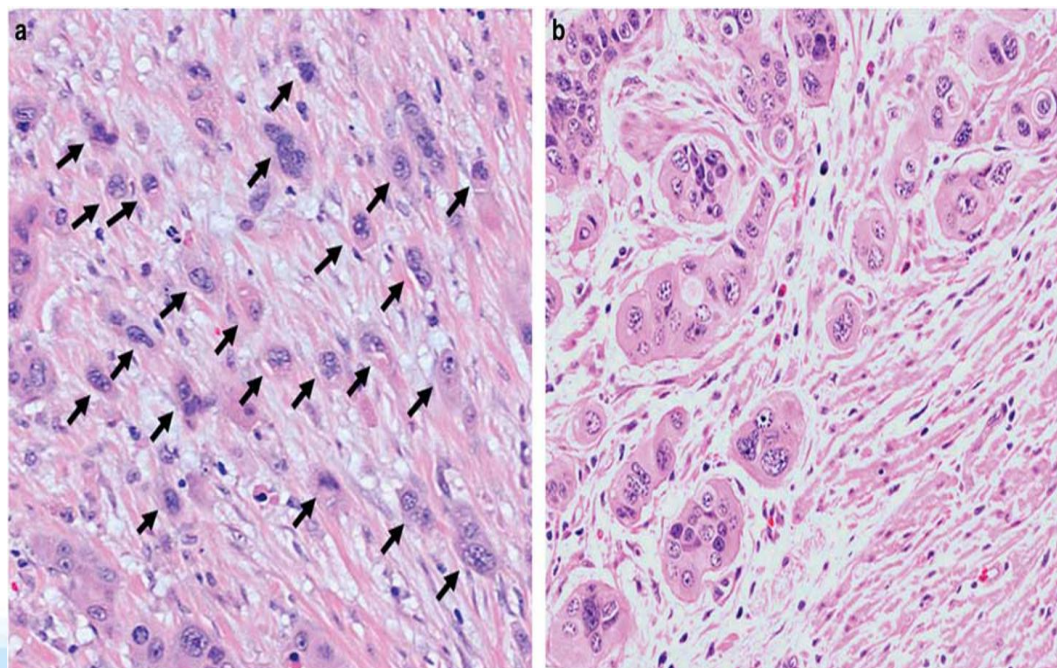
- 确认为结直肠癌预后相关指标
- 肿瘤出芽报告的国际共识
 - 肿瘤出芽的**定义**：HE染色、浸润性癌的浸润侧前沿、单个肿瘤细胞或 ≤ 4 个肿瘤细胞的细胞簇
 - 肿瘤出芽的**分级**：三级分法；20倍物镜（ 0.785 mm^2 ）下选定一个热点区域进行计数；0-4个为低级别，5-9个为中级别， ≥ 10 个为高级别
- **临床意义**：
 - 是pT1 结直肠癌淋巴结转移的独立预测因子；意义同“分化、脉管侵犯、浸润深度”
 - 是II期结直肠癌高危因素，同“穿孔、脉管侵犯、神经侵犯、浆膜累及、切缘阳性、MSS型分化差的肿瘤、淋巴结检出数目不足”；是II期结直肠癌独立预后因素
 - 是TMN分期之外的预后相关临床病理因素之一，意义同“组织学分级、血管侵犯、神经侵犯”
- 然而，评估肿瘤出芽和分级的方法尚需进一步优化和统一

肿瘤出芽报告的国际共识

Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

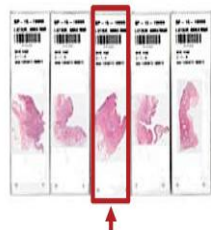
- 25位专家 (22位胃肠病理学家, 2位外科医生, 1位转化研究者)
- 对问题达成共识: 定义、临床意义、计数方法、分级、报告等

肿瘤出芽是指在浸润性癌的浸润侧前沿, 间质内散在的单个肿瘤细胞或 ≤ 4 个肿瘤细胞的细胞簇。



肿瘤出芽计数和分级

Select the H&E slide with greatest degree of budding at the invasive front



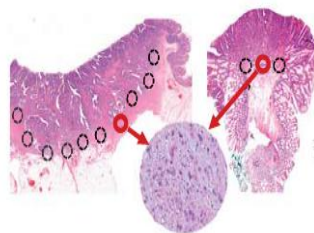
Scan 10 individual fields at medium power (10x objective) to identify the "hotspot" at the invasive front



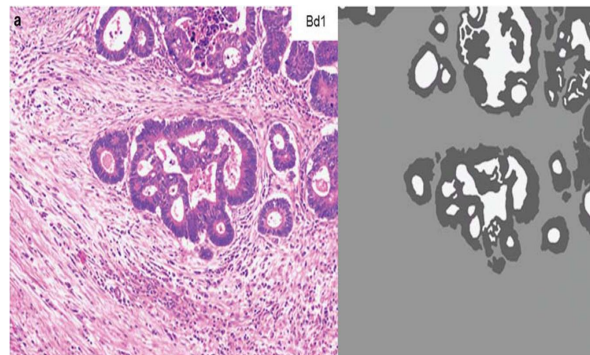
For surgical resection specimens, scan 10 fields

For pT1 endoscopic resections (usually <10 fields available), scan all

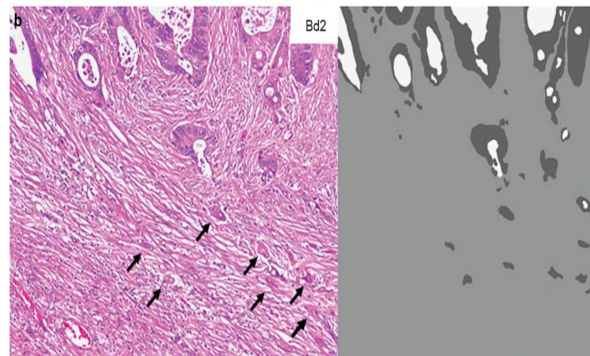
Count tumor buds in the selected "hotspot" (20x objective)



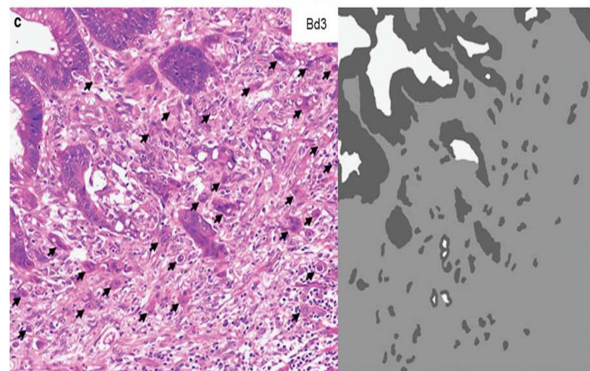
Selected hotspot indicated in red



0-4个为低级别 Bd1



5-9个为中级别 Bd2



≥10个为高级别 Bd3

7. 微卫星 (MS) 和错配修复 (MMR)



微卫星 (MS)

- 广泛分布于真核生物基因组中的不稳定的简单重复序列
- DNA (包括微卫星) 复制的高保真性需要功能完全的 **DNA错配修复系统 (MMR)**

DNA错配修复 (MMR)

- MMR基因通过其编码的MMR蛋白形成各种不同的异源二聚体之间的相互作用识别并修复微卫星DNA在复制过程中错误和损伤
- 错配修复功能的损伤可以导致遗传不稳定, 表现为复制错误或 **微卫星不稳定(MSI)**, 易致肿瘤

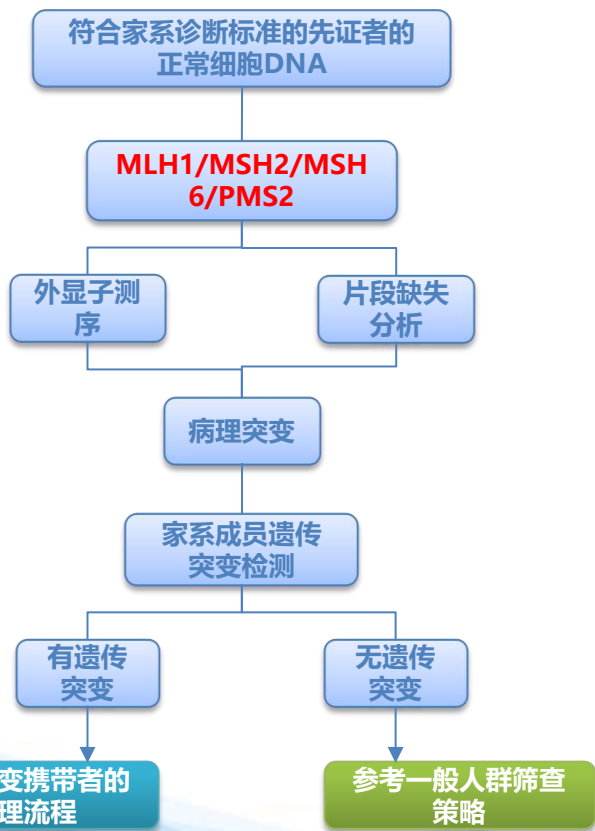
表 1 MMR 免疫组织化学染色结果分析

微卫星不稳定性表型	免疫组织化学结果 ^a				临床解读	机制 ^b
	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6		
MSS 或 MSI-L	+	+	+	+	散发性	
MSI-H	-	-	+	+	散发性或 Lynch 综合征	MLH1 启动子甲基化/BRAF V600E 突变或 MLH1 胚系突变
MSI-H	+	+	-	-	Lynch 综合征	MSH2 胚系突变
MSI-H	+	+	+	-	Lynch 综合征	MSH6 胚系突变
MSI-H	+	-	+	+	Lynch 综合征	PMS2 胚系突变

MSI和MMR检测意义

对于所有新诊断的结直肠癌的患者都建议常规检测MMR或MSI

林奇综合征筛查



预后判断

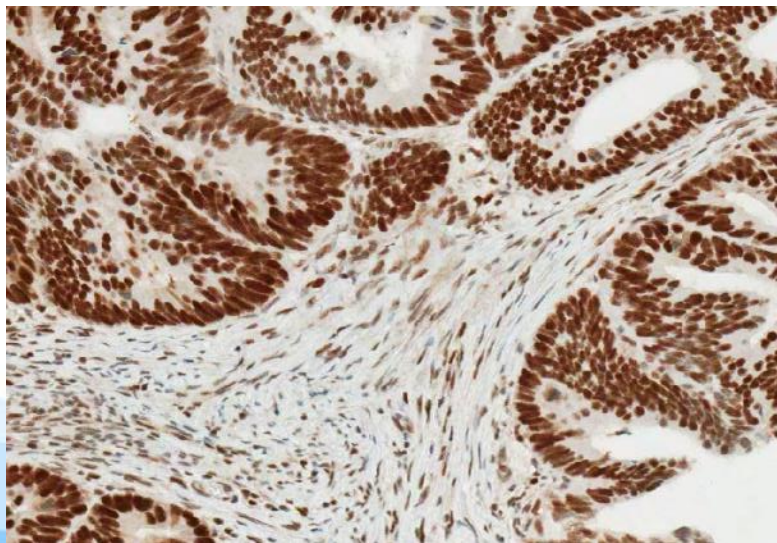
- 与MSS患者相比，MSI-H患者死亡风险降低35%。
- dMMR/MSI-H型II期结直肠癌患者预后较好。

指导治疗

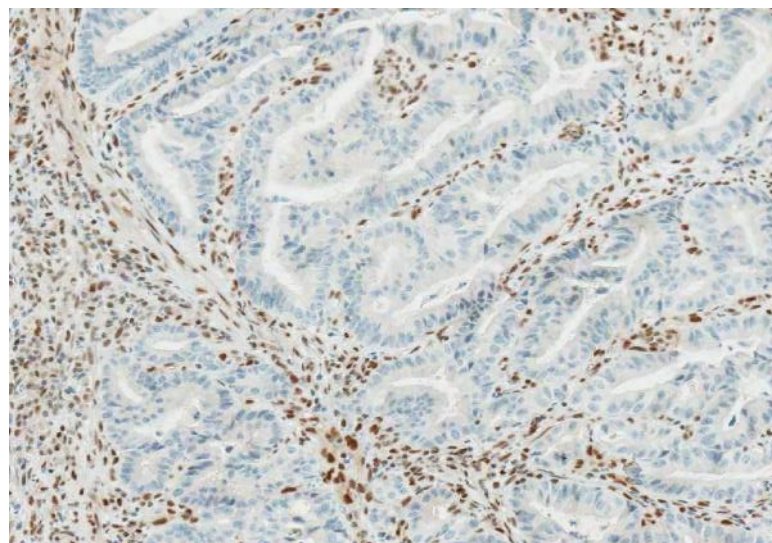
- dMMR/MSI-H II期结直肠癌患者易对5-FU产生耐药。
- dMMR/MSI-H II期结直肠癌术后可不用化疗。
- dMMR/MSI-H实体瘤对免疫检查点抑制剂治疗敏感。

MMR蛋白的免疫组化检测

- **阳性内对照**：纤维和纤维母细胞，淋巴细胞，正常肠黏膜上皮细胞
- **阳性定位**：细胞核
- **阴性结果的判定**：内对照阳性，肿瘤细胞核不着色
- **不可判读**：内对照阴性
- **4个蛋白的表达方式和判读方法一致**，任何1个蛋白表达缺失为 **dMMR（错配修复功能缺陷）**，所有4个蛋白表达均阳性为 **pMMR（错配修复功能完整）**









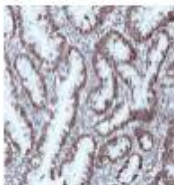


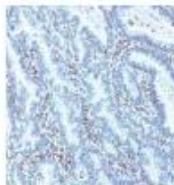



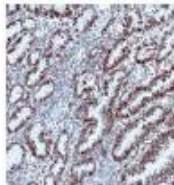


MLH1+



MLH1-

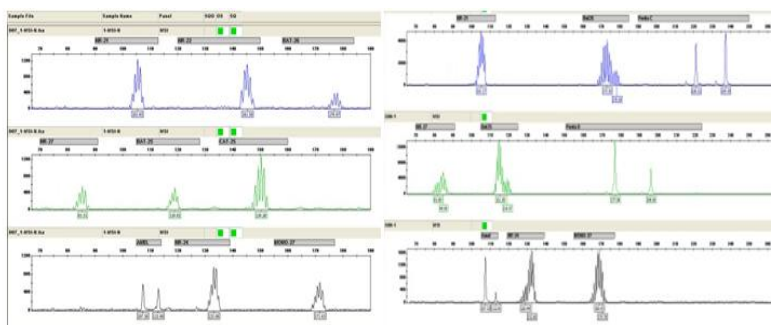
MMR蛋白的免疫组化检测结果分析

疾病状况	MMR突变	MLH1的检测结果	PMS2的检测结果	MSH2的检测结果	MSH6的检测结果
散发性或Lynch综合症	MLH1突变	缺失	缺失	表达	表达
					
Lynch综合症	MSH2突变	表达	表达	缺失	缺失
					
Lynch综合症	MSH6突变	表达	表达	表达	缺失
					
Lynch综合症	PMS2突变	表达	缺失	表达	表达
					

* Sepulveda, AR, The Importance of Microsatellite Instability in Colonic Neoplasms, Medscape <http://www.medscape.org/viewarticle/571610>

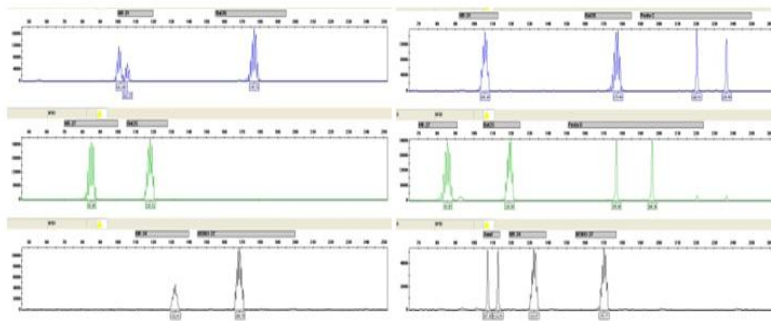
PCR+毛细管电泳法检测MSI

结果	异常MS的位点数目	所有CRC中的比例
MSI-H	5个位点中至少2个有重复序列长度变化	10-15%
MSI-L	只有 1个位点有长度变化	10-15%
MSS	无任何位点的变化	70-80%



正常组织分形图

微卫星不稳定 MSI-H 型



微卫星不稳定 MSI-L 型

微卫星稳定 MSS 型

NCI 推荐的5个MS检测位点

位点	染色体位置	重复单位
BAT25	4q12	单核苷酸
BAT26	2p16	单核苷酸
D5S346	2p16	双核苷酸
D2S123	5q21-5q22	双核苷酸
D17S250	17q11.2-17q12	双核苷酸



Original Article

Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency

Table 2. The IHC expression patterns of MMRPs and microsatellite status in

- MSI多由MMR基因突变及功能缺失导致，可以通过检测MMR蛋白缺失来反映MSI状态。
- 一般而言，dMMR相当于MSI-H， pMMR 相当于MSI-L或MSS。

MSH6 (-) alone	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)
4 MMRPs (-)	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
4 MMRPs (+)	224	0 (0)	7 (3.1)	217 (96.9)

*2 MSS tumors presented concurrent loss of MLH1 and PMS2 with clonal loss of MSH6.

8. 结直肠癌的分子标志物检测



	I级推荐		II级推荐	III级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学/分子病理检测	
活检 ^a (含内镜活检或 肿物穿刺活检)	组织大小和数目	明确病变性质和类型 肿瘤/非肿瘤 良性/恶性 组织学类型 组织学分级 错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白表达 ^m	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l	
腺瘤局部切除 标本 ^{a, b} (套圈切除/ 内镜下黏膜切除术/ 内镜黏膜下剥离术)	肿瘤大小 有蒂/无蒂	腺瘤类型 异型增生/上皮内瘤变级别 (高级别/低级别) 伴有浸润性癌时 ^c : 组织学类型 组织学分级 浸润深度 侧切缘和基底切缘 脉管侵犯 肿瘤出芽 ^q MMR蛋白表达 ^m	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l	
根治术标本 ^{a, d}	标本类型 肿瘤部位 肠段长度 肿瘤大体类型 肿瘤大小 肿瘤距离两侧切缘距离 有无穿孔 TME标本系膜完整性 ^e 淋巴结检出数目、大小和分组 ^g	组织学类型 ^h 组织学分级 ⁱ 浸润深度 脉管侵犯 神经侵犯 两侧切缘 环周切缘 ^f 淋巴结转移数和总数 癌结节数目 肿瘤出芽 ^q TNM分期 肿瘤退缩分级 (TRG) ^k MMR蛋白表达 ^m /MSI ⁿ	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 ^l RAS和BRAF基因突变检测 ^{o, p}	
转移性结直肠癌手术/ 活检标本	同上	同上	RAS和BRAF基因突变检测 ^{o, p}	HER2状态和 NTRK融合检测 ^r

8. 结直肠癌的分子标志物检测

RAS 和BRAF 基因突变

□ IV期肠癌的疗效预测和预后价值

- RAS突变患者无法从抗EGFR治疗中获益
- BRAF突变患者预后不佳，且可能无法从抗EGFR治疗中获益

□ 对结直肠癌患者具有预后指导意义

基因	研究	发表时间	例数及分期	预后因素	单因素HR(95%CI)	P值	多因素HR(95%CI)	P值
KRAS	Lochhead, et al.	2013	1253例 I-IV期	CRC-specific mortality	1.33(1.08-1.64)	0.007	-	-
				Overall mortality	1.22(1.04-1.44)	0.016	-	-
KRAS	Sinicrope FA, et al.	2015	2720例 III期	DFS	1.488(1.281-1.730)	<0.001	1.483(1.267-1.736)	<0.001
BRAF	Gavin, et al.	2012	2299例 II期 & III期	RFS	2.31(1.83-2.95)	<0.001		
				OS	1.46 (1.20-1.79)	0.0002		

KRAS基因突变作为II-IV期的预后因子的证据等级、**NRAS**基因突变作为预后因子的证据等级、**BRAF**基因突变生存率影响的证据等级均为II级

RAS 和BRAF 基因突变

- 检测位点包括KRAS 和NRAS 基因的第2、3、4号外显子及BRAF 基因的V600E
- 原发灶与转移灶基因状态一致性较好，基于样本的可获取性，均可进行检测
- 可采用DNA直接测序法或ARMS法
- NGS的运用
 - 使用获得认证的平台和产品，严格的质量控制，规范的操作流程，确保结果的准确性
 - 建议在检测报告中明确基因状态(如野生，突变，或可疑)
 - NGS等定量检测方法检测时，建议以5%作为突变丰度的截断值

临床研究	检测方法	灵敏度	Cutoff值	全RAS野生型(n=)	PFS	OS
TAILOR	二代测序	1%	5%	397	9.2	20.8
CALGB/SWOG80405	BEAMing	0.01%	1%	270	11.4	32
OPUS	BEAMing	0.01%	5%	84	12	19.8
CRYSTAL	BEAMing	0.01%	5%	367	11.4	28.4
FIRE-3	焦磷酸测序	5%	-	171	10.4	33.1

HER2和NTRK融合检测



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2020
Rectal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF PATHOLOGIC REVIEW

HER2 Testing

- Diagnostic testing is via immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization (FISH), or NGS.
- Positive by immunohistochemistry is defined as: 3+ staining in more than 50% of tumor cells. 3+ staining is defined as an intense membrane staining that can be circumferential, basolateral, or lateral. Those that have a HER2 score of 2+ should be reflexed to FISH testing.⁶⁷⁻⁶⁹

在有条件的情况下，对标准治疗后失败的结直肠癌患者可以进行HER2状态和NTRK基因融合的检测。

cancers harboring *NTRK* fusions, 7 were found in the small subset that were dMMR (MLH-1)/MSI-H.⁷² These data support limiting the subpopulation of colorectal cancers that should be tested for *NTRK* fusions to those with wild-type *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, and arguably to those that are MMR deficient (dMMR)/MSI-H.⁷²

- *NTRK* inhibitors have been shown to have activity ONLY in those cases with *NTRK* fusions, and NOT with *NTRK* mutations.
- Methodologies for detecting *NTRK* fusions are IHC,⁷³ FISH, DNA-based NGS, and RNA-based NGS.^{72,74} In one study, DNA-based sequencing showed an overall sensitivity and specificity of 81.1% and 99.9%, respectively, for detection of *NTRK* fusions when compared to RNA-based sequencing and immunohistochemistry showed an overall sensitivity of 87.9% and specificity of 81.1%. Since approximately 1 in 5 tumors identified as having an *NTRK* fusion by IHC will be a false positive, tumors that test positive by IHC should be confirmed by RNA NGS. That same study commented that RNA-based sequencing appears to be the optimal way to approach *NTRK* fusions, because the splicing out of introns simplifies the technical requirements of adequate coverage and because detection of RNA-level fusions provides direct evidence of functional transcription.⁷⁴ However, selection of the appropriate assay for *NTRK* fusion detection depends on tumor type and genes.

结直肠癌的HER2检测

目前结直肠癌HER2的检测和判断标准来自临床研究方案，尚未建立经过权威机构认证的、作为伴随诊断的检测流程和判读标准。

□ 检测方法包括免疫组化IHC、荧光原位杂交FISH和NGS

□ HER2阳性定义为：

- IHC 3+：大于50%的肿瘤细胞呈现细胞膜的基底和侧边或侧边或整个胞膜强阳性着色
- HER2评分为2+的患者应行FISH检测进一步明确HER2基因状态
- HER2基因扩增的阳性：大于50%的肿瘤细胞HER2/CEP17比值 ≥ 2.0

□ NGS是检测HER2扩增的另一种可选方法

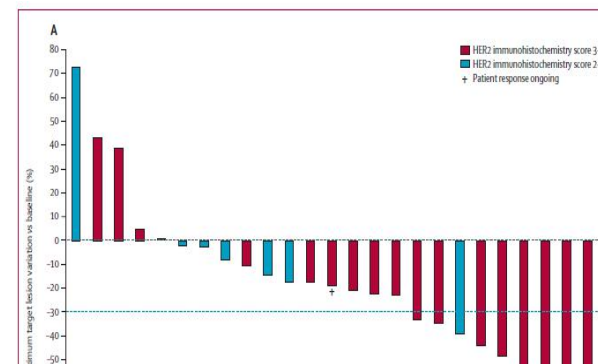
“HERACLES” HER2阳性患者筛选标准

基线特征：**KRAS 2号外显子(12和13号密码子)野生型且HER2扩增**，难以从标准治疗方案中获益的转移性结直肠癌患者。

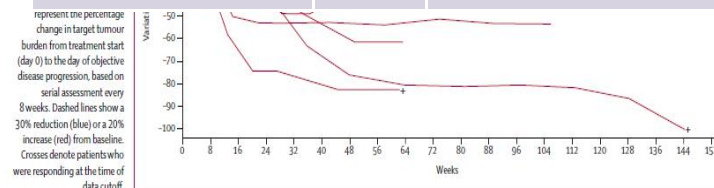
免疫组化 ^a 染色强度	染色比例	分类	进一步检测	是否符合研究要求
无染色 (0)		阴性	无	不符合
微弱的染色 (1+)		阴性	无	不符合
中等染色 (2+)	<50%细胞	阴性	无	不符合
中等染色 (2+)	≥50%细胞	可疑	必须重新检测IHC, 如果确认>50%细胞着色, 则进行原位杂交验证	如果证实为扩增^b, 则符合要求
强染色(3+)	≤10%细胞	阴性	无	不符合
强染色(3+)	>10% 且 <50%细胞	阳性	必须重新检测IHC, 如果确认>10%细胞着色, 则进行原位杂交验证	如果证实为扩增^b, 则符合要求
强染色(3+)	≥50%细胞	阳性	重新检测IHC确认。不强制要求原位杂交验证, 建议做。	符合要求

a 根据使用VENTANA 454免疫组化染色试验的建议;

b 50%肿瘤细胞 ERBB2:CEP17比值≥2。



疗效	N	%
partial response	8	30% (95% confidence interval [CI] = 14%–50%)
complete response	1	4%
stable disease	12	44% (95% CI = 25%–63%)



NTRK融合

- NTRK抑制剂仅对携带NTRK融合的患者有效
- 检测方法有IHC、FISH、DNA-NGS和RNA-NGS
- 总体敏感性和特异性，DNA-NGS分别为81.1%和99.9%，IHC分别为87.9%和81.1%
- IHC阳性的肿瘤需进一步验证
- RNA-NGS似乎是检测NTRK融合的最佳方法

Table 3 Sensitivity and specificity of pan-Trk immunohistochemistry for detecting *NTRK* fusions

	Sensitivity
<i>NTRK1</i>	96.2% (26/27)
<i>NTRK2</i>	100% (5/5)
<i>NTRK3</i>	79.4% (27/34)

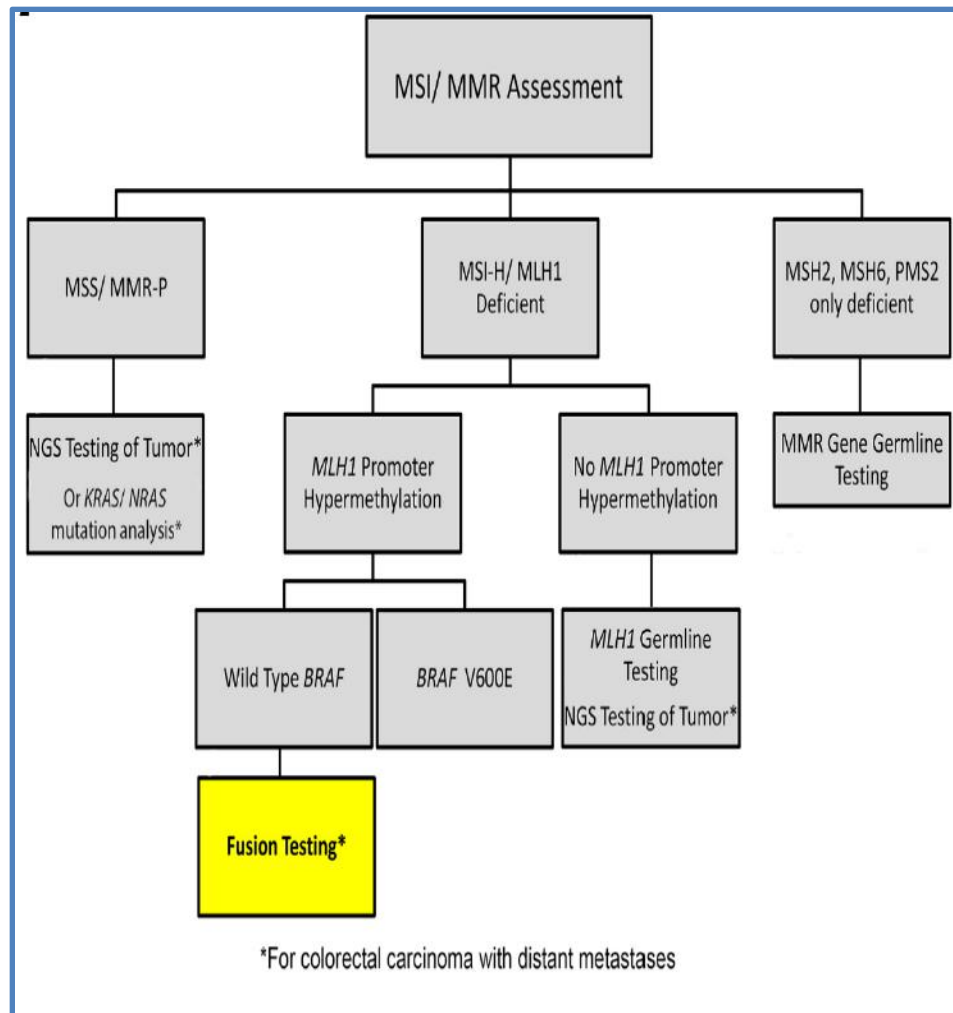
	Number of cases with <i>NTRK</i> fusions	Total patients for which molecular testing was performed	Percentage
Salivary gland carcinoma	13	256	5.08%
Thyroid carcinoma	13	571	2.28%
Sarcoma	13	1915	0.68%
Lung adenocarcinoma	9	3993	0.23%
Colorectal carcinoma	9	2929	0.31%
Glioma/neuroepithelial tumor	8	1405	0.55%
Breast carcinoma	6	4458	0.13%
Pancreatic adenocarcinoma			
Melanoma			
Inflammatory myofibroblastic tumor			
Cholangiocarcinoma			
Appendiceal adenocarcinoma			
Neuroendocrine tumor	1	322	0.31%

	Sensitivity	Specificity
Total	87.9% (58/66)	81.1% (257/317)
Colon	87.5% (7/8)	100% (25/25)
Lung	87.5% (7/8)	100% (24/24)
Thyroid	81.8% (9/11)	100% (27/27)
Salivary	88.9% (8/9)	52% (13/25)
Breast	80% (4/5)	82.1% (23/28)
Inflammatory myofibroblastic tumor	100% (3/3)	100% (5/5)
Sarcoma	80% (8/10)	74.4% (29/39)
Neuroendocrine	(0/0) ^a	88.9% (8/9)
Small round cell tumor ^b	(0/0)	45.8% (11/24)
Other ^c	(0/0)	100% (30/30)

选择哪种合适的检测方法，取决于肿瘤的类型、涉及的基因和其它因素的考虑

结直肠癌的NTRK融合

- NTRK融合在结直肠癌中非常罕见，总发生率约为0.35% (2314例队列)
- 仅限于RAS和BRAF泛野生型的结直肠癌
- 7/8例表现为dMMR (MLH-1-)/MSI-H
- **对KRAS/NRAS/BRAF野生型、且伴有MMR缺陷 (dMMR) /MSI-H的结直肠癌患者进行NTRK融合检测**



2020版CSCO结直肠癌诊疗指南

如您对指南有任何反馈意见，请发送邮件至
colorectal@cSCO.org.cn



中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗

转移性结肠癌的治疗

直肠癌的治疗

非转移性结肠癌的治疗

- **可切除的非转移性结肠癌的治疗**
 - 见指南第3.1.1节
- **不可切除的非转移性结肠癌的治疗**
 - 见指南第3.1.2节

可切除的非转移性结肠癌的治疗

- **内镜治疗策略**
- 息肉镜下切除术后处理策略
- 手术治疗策略
- 辅助化疗及常用方案

治愈性内镜下切除

Endoscopic Submucosal Dissection as Total Excisional Biopsy for Clinical T1 Colorectal Carcinoma

Asayama N.^a · Oka S.^a · Tanaka S.^a · Hayashi N.^b · Arihiro K.^c · Chayama K.^b

Departments of ^aEndoscopy, ^bGastroenterology and Metabolism, and ^cAnatomical Pathology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

治愈性内镜下切除T1结肠癌

组织学确定标准

- 粘膜下浸润小于1000um的病变
- 无淋巴血管侵犯的情况
- 肿瘤分化好
- 肿瘤距切缘≥1毫米

37例行治愈性内镜切除的患者，无一例复发

Outcome measure, author	No. of ESDs	No. of curative resections by ESD	No. of EMRs	No. of curative resections by EMR	OR	95% CI
Curative resection						
Iizuka ²⁸	38	22	83	31	2.31	1.05-5.40
Tajika ⁴³	85	71	104	41	7.79	3.89-15.62
Lee ⁴⁴	314	275	209	87	9.89	6.41-15.26
Kim ⁴⁷	115	75	91	47	1.76	1.00-3.08
Total	552	443	487	206	4.26	1.70-10.66

ESD,EMR作为治愈性治疗手段的研究

内镜治疗策略

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
腺瘤 及 T1N0期结 肠癌 ^{a,b,c,d}	直径为0.5至2厘米的带蒂息肉	圈套切除术 ^a	EMR	
	1. 5-20mm的平坦病变 2. >10mm的广基病变怀疑为绒毛状腺瘤或广基锯齿状腺瘤/息肉 3. 可疑高级别上皮内瘤变≤20mm,预计可完整切除	EMR	ESD	
	>2cm黏膜或黏膜下腺瘤	PEMR ^e	ESD	
	1) 部分T1 (SM <1 mm)期大肠癌 2) ≥2厘米的横向扩散肿瘤 3) 结肠息肉伴纤维化, ≥2.5cm的绒毛状腺瘤	ESD	手术治疗 ^f	

注:

EMR= endoscopic mucosal resection, 内镜下粘膜切除术;

ESD= endoscopic submucosal dissection, 内镜下粘膜下切除术;

PEMR= Piecemeal endoscopic mucosal resection, 分步内镜下黏膜切除术

说明

a

所有无蒂息肉或怀疑癌变的息肉，均建议在**明确病理**后再决定是否镜下切除。

各种特殊内镜检查方法有助于判断息肉的良恶性。

c

确定治愈性内镜下切除T1结直肠癌**组织学标准**：

- 粘膜下浸润小于1000um的病变
- 缺乏淋巴血管侵犯的情况
- 肿瘤分化好
- 无肿瘤萌芽
- 肿瘤距切缘 ≥ 1 毫米

b

在T1 (SM) 癌内镜治疗后，不仅局部行结肠镜检查，同时需检测肿瘤标志物 (CEA)、腹部超声、胸部和腹部CT。

d

当切缘无法判断阴性还是阳性时，建议在**3-6个月之内**复查内镜。如果切缘阴性可以在内镜治疗后**1年内**复查。

e

较大的病变可能需要分步内镜下黏膜切除术 (PEMR)，但PEMR局部复发率较高，需**加强监测**。

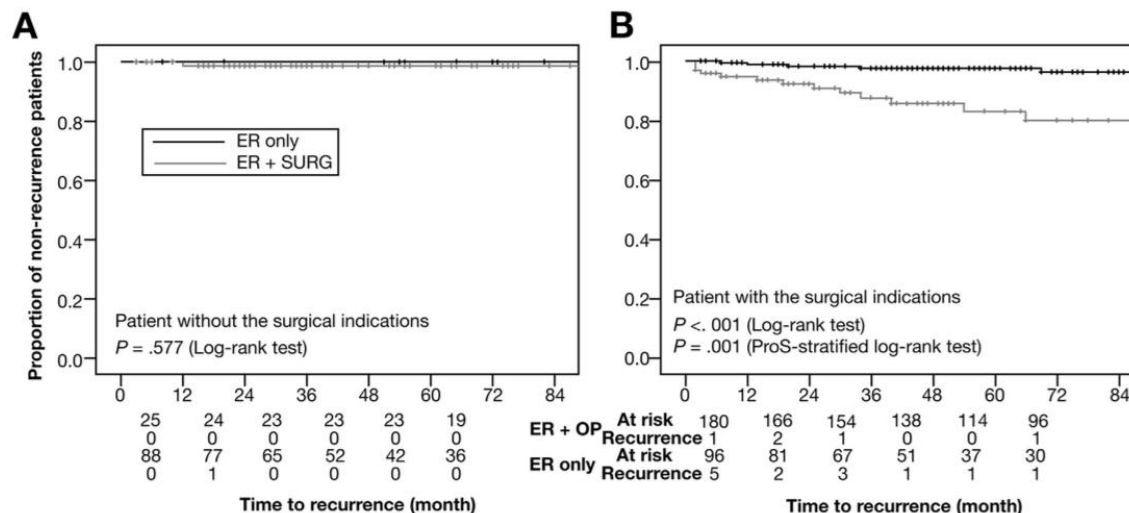
可切除的非转移性结肠癌的治疗

- 内镜治疗策略
- **息肉镜下切除术后处理策略**
- 手术治疗策略
- 辅助化疗及常用方案

预后不良者建议行手术

预后不良的因素

- 标本破碎
- 切缘未能评估或阳性
(距切缘1mm内存在
肿瘤或电刀切缘可见肿
瘤细胞)
- 具有预后不良的组织学
特征
 - 3/4级分化
 - 血管/淋巴管浸润



**Shinji Yoshii等回顾性研究389例T1期肠癌患者
具有预后不良因素的患者行单纯内镜治疗预后较差**

息肉镜下切除术后处理策略

病理分期 ^a	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
高级别上皮内瘤变	无	观察	无	
pT1N0M0 带蒂息肉伴癌浸润	预后 良好 ^b	观察	无	
pT1N0M0 广基息肉伴癌浸润		观察 ^d	结肠切除术+区域淋巴结清扫 ^f	
pT1N0M0 带蒂或广基息肉伴癌浸润	预后 不良 ^c	结肠切除术+区域淋巴结清扫术 ^{e,f}		观察 ^d

说明

b

预后良好具备以下全部因素：标本完整切除，切缘阴性，且组织学特征良好（包括：1或2级分化，无血管、淋巴管浸润）

c

预后不良具备以下因素之一：
标本破碎切缘未能评估或阳性（距切缘1mm内存在肿瘤或电刀切缘可见肿瘤细胞），具有预后不良的组织学特征（包括：3/4级分化，血管/淋巴管浸润）。

d

需告知患者：**广基癌性息肉**发生不良预后事件的比率会**显著增加**，包括疾病复发、死亡率和血源性播散，主要与内镜下切除后切缘阳性有较大关系

e

预后不良者建议行**结肠切除和区域淋巴清扫**

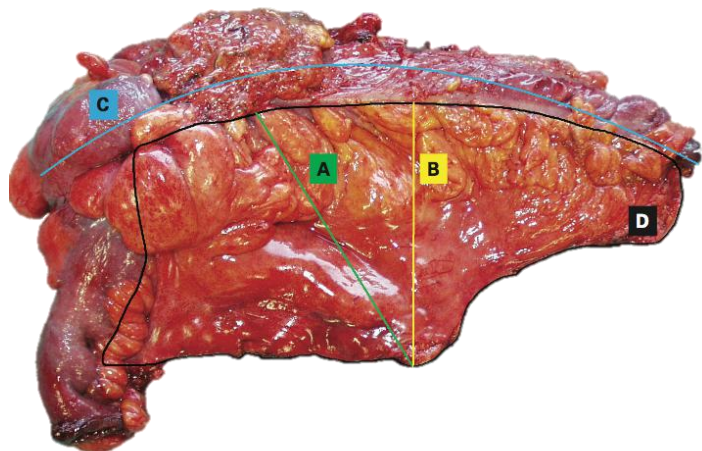
f

所有的局部切除术或结肠切除术均可选择**传统开腹手术，或腹腔镜、机器人手术**，取决于当地的技术和设备可获得性

可切除的非转移性结肠癌的治疗

- 内镜治疗策略
- 息肉镜下切除术后处理策略
- **手术治疗策略**
- 辅助化疗及常用方案

根治性手术切除方式



全结肠系膜切除加区域淋巴结清扫

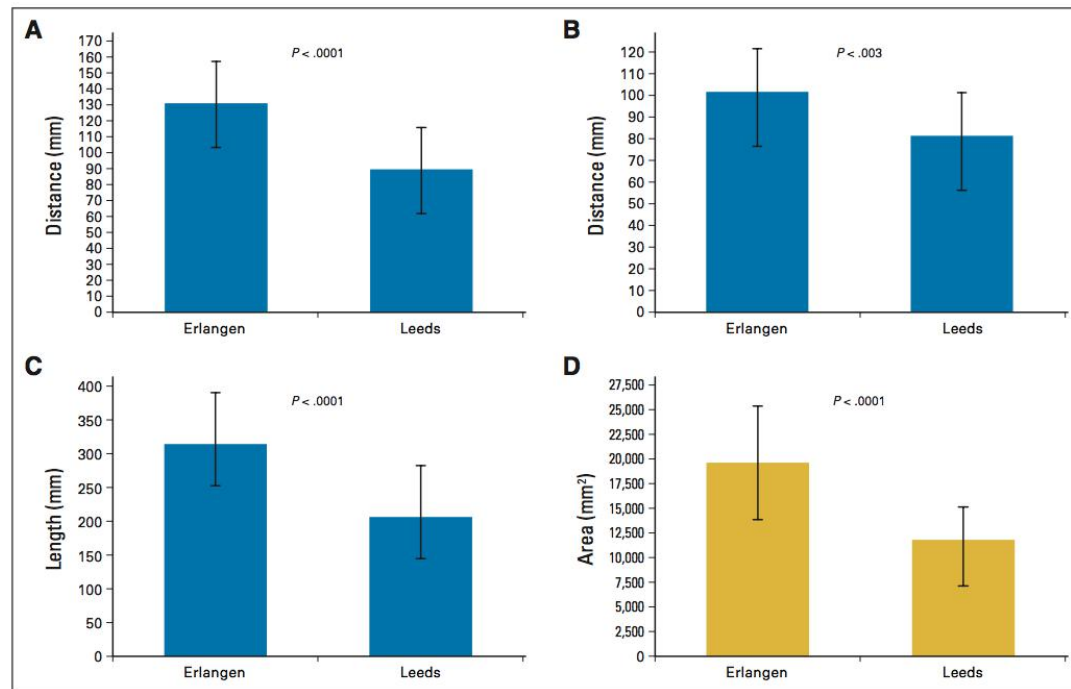


Fig 3. Median tissue morphometry measurements for patients from Erlangen and Leeds including (A) distance from the tumor to the high vascular tie, (B) closest bowel wall to the high vascular tie, (C) length of the large intestine, and (D) area of mesentery. Error bars signify the interquartile range.

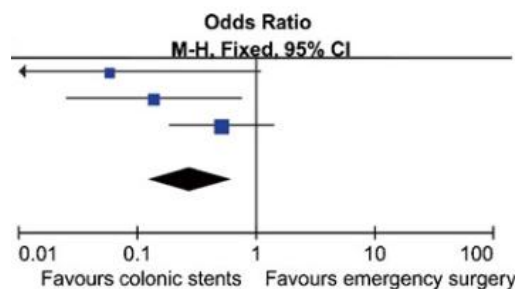
结肠切除加区域淋巴结清扫，获得更好的切除效果

肠道支架置入的应用

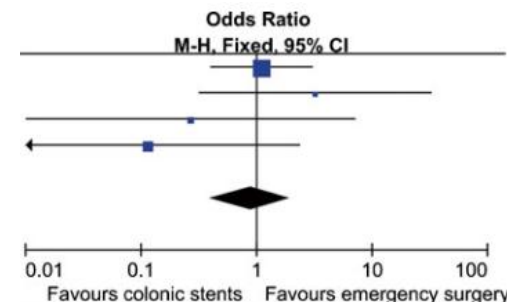
- Huang等综述7项RCT研究
- 382例肠癌患者
- 195例肠道支架，187例急诊手术

远端结肠行肠道支架，可提高一期吻合率，减少永久性造口与伤口感染

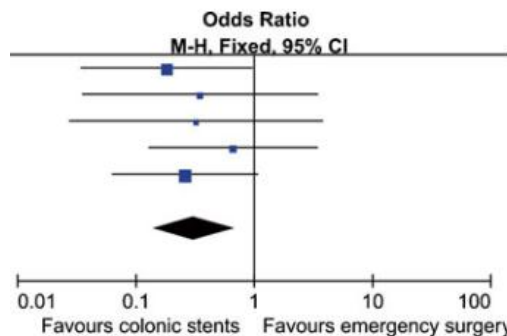
安全 有效



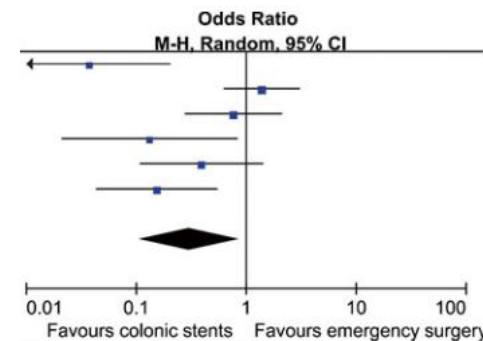
永久性造口



死亡率



吻合口瘘



伤口感染

初始可切除无转移结肠癌

临床分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
cT1-4,N0-2M0 I~III期	无需急诊处理的 症状	结肠切除术+区域淋巴结 清扫术 ^a		
	肠梗阻	手术 ^{b,c}	支架植入, II期根治性手术 ^d	
	穿孔	手术 ^e	无	
cT1-4,N0-2M0 I~III期, 伴需急诊处理的 症状	出血	结肠切除术±区域淋巴结 清扫术	内镜下止血, 择期根治性手术	

说明

a

根治性手术方式是结肠切除加区域淋巴结整块清扫。肿瘤血管起始部的根部淋巴结及清扫范围外的可疑转移淋巴结,也应切除或活检。只有完全切除的手术才能认为是根治性的

b

可选的手术方式包括:
I期切除吻合,或I期切除吻合+近端保护性造口,或I期肿瘤切除近端造口远端闭合,或造瘘术后II期切除。

c

梗阻者**不建议**腹腔镜手术

d

肠道支架通常适用于远端结肠的病灶,并且放置后能使近端结肠减压,从而择期结肠切除时能一期吻合的病例。

e

视腹腔污染程度选择方式,充分冲洗引流

可切除的非转移性结肠癌的治疗

- 内镜治疗策略
- 息肉镜下切除术后处理策略
- 手术治疗策略
- **辅助化疗及常用方案**

II期非高危FOLFOX非获益

FOLFOX方案不适合用于无高危因素的II期患者辅助治疗

MOSAIC试验

- II期低危患者FOLFOX方案及FL方案
- 5-DFS,5-TTR,6-OS均无差异
- FOLFOX可能增加远期后遗症

II期患者高危因素

- T4(IIIB、IIC期)
- 组织学分化差(3/4级,不包括MSI-H者)
- 脉管浸润、神经浸润
- 肠梗阻、肿瘤部位穿孔
- 切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足
- 送检淋巴结不足12枚

Table 2. Survival in Low-Risk Stage II Colon Cancer Patients

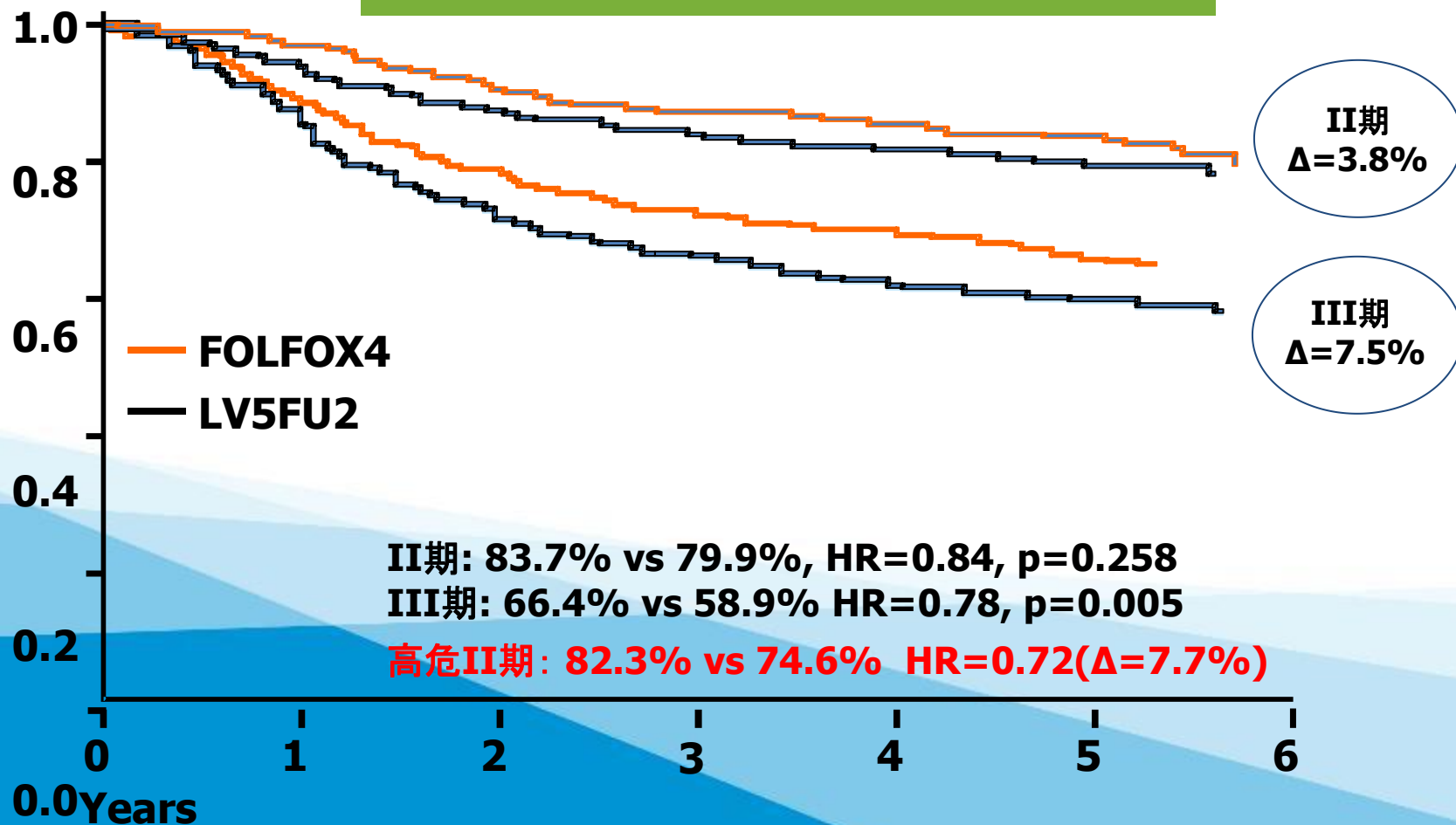
Survival Rate	FOLFOX4		FL		HR		P
	Patients (%)	95% CI	Patients (%)	95% CI	Rate	95% CI	
5-year DFS	86.0	79.7% to 90.5%	89.3	83.3% to 93.2%	1.36	0.76 to 2.45	.305
5-year TTR	90.8	85.2% to 94.4%	90.5	84.7% to 94.2%	1.01	0.50 to 2.05	.972
6-year OS	90.2	84.4% to 93.9%	93.0	87.6% to 96.0%	1.36	0.67 to 2.78	.399

FOLFOX及FL用于II期低危患者

高危II期： 奥沙利铂化疗DFS获益相当于III期



MOSAIC 试验5年DFS



II期: 83.7% vs 79.9%, HR=0.84, p=0.258

III期: 66.4% vs 58.9% HR=0.78, p=0.005

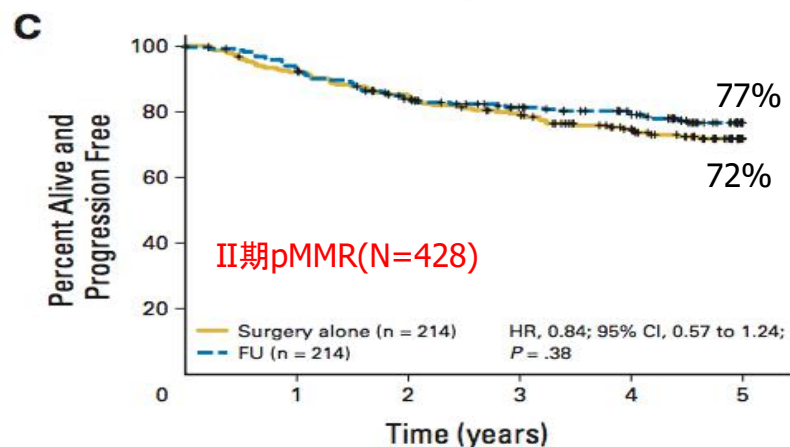
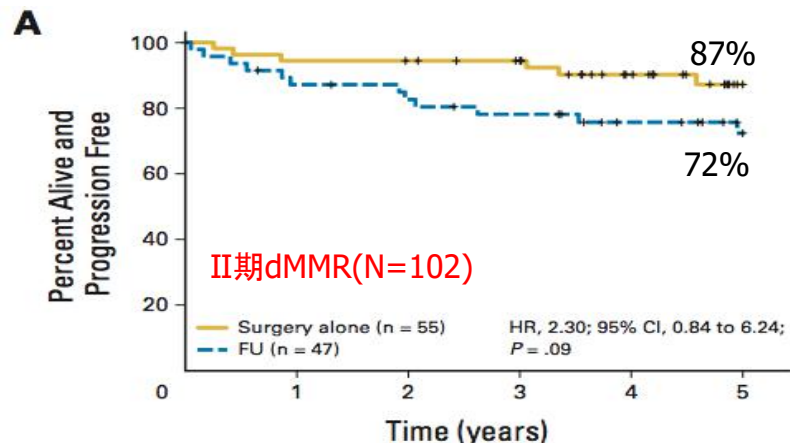
高危II期: 82.3% vs 74.6% HR=0.72(Δ=7.7%)

MMR(错配修复)基因状态 能预测Fu辅助化疗疗效

所有II期患者均应考虑进行错配修复蛋白 (MMR) 检测

预后及化疗效果

- MMR蛋白缺失或高度微卫星不稳定的II期患者
- 预后可能较好
- 不会从单药5-FU的辅助化疗中获益



II期患者不同MMR状态治疗结果

辅助化疗

病理分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
I期	T1-2N0M0	观察 (1A)		
II期 a,b,e,f,g,h	低危 (T3N0M0,dMMR)	观察 (1A)		
	普危 (T3N0M0,pMMR 且无高危因素)	氟尿嘧啶单药化疗 ^c (1A)	观察	
	高危 (T3N0M0/pMMR 伴高危因素, 或T4N0M0)	联合方案化疗 ^d (1A)	氟尿嘧啶单药化疗 (限pMMR患者) (1B)	观察 (3类)
III期	T任何N+M0	联合方案化疗 ^d (1A)	单药氟尿嘧啶化疗 ^c (1B)	

II期患者

高危因素： T4(II B、II C期)、组织学分化差(3/4级，不包括MSI-H者)、脉管浸润、神经浸润、术前肠梗阻或肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结不足12枚

II期低危 (T3N0M0, dMMR) 、

II期普危 (T3N0M0, pMMR且无高危因素)

II期高危 (T3N0M0/pMMR伴高危因素, 或T4N0M0)

说明二



- 根据MOSAIC试验及可能的远期后遗症，FOLFOX方案**不适合用于**无高危因素的II期患者辅助治疗
- 辅助化疗的具体方案需要考虑年龄、身体状况、合并基础疾病等综合考虑；**尚无证据**显示增加奥沙利铂至5-FU/leucovorin可以使**70岁或以上**的患者受益

- 所有II期患者均应考虑进行**错配修复蛋白(MMR)检测**
- MMR蛋白缺失或MSI-H（高度微卫星不稳定）的II期患者可能预后较好，且不会从单药5-FU的辅助化疗中获益

- **单药氟尿嘧啶**方案：5-FU/LV持续静脉输注双周方案，口服卡培他滨
- **联合化疗**方案：mFOLFOX6和CapeOx
- 除临床试验外，**不推荐在辅助化疗中使用如下药物**：伊立替康、替吉奥、TAS-102和所有的靶向药物（包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、阿柏西普、瑞戈非尼、呋喹替尼等）和所有的免疫检查点抑制剂（pembrolizumab和nivolumab等）

- 术后身体恢复后应尽快开始辅助化疗，一般在**术后3周**左右开始，**不应迟于术后2月**。
- 一般情况下，辅助化疗总疗程一共为**6个月**。

基于IDEA研究结果

高危II期（除外T4）患者可考虑3个月的CapeOX方案辅助化疗。

III期的低危患者（T₁₋₃N₁）可考虑3个月的CapeOx 方案辅助化疗。

日本指南对术后辅助化疗的规定

Int J Clin Oncol
DOI 10.1007/s10147-017-1101-6



SPECIAL ARTICLE

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer

Toshiaki Watanabe¹ · Kei Muro² · Yoichi Ajioka³ · Yojiro Hashiguchi⁴ · Yoshinori Ito⁵ · Yutaka Saito⁶ · Tetsuya Hamaguchi⁷ · Hideyuki Ishida⁸ · Megumi Ishiguro⁹ · Soichiro Ishihara¹ · Yukihide Kanemitsu¹⁰ · Hiroshi Kawano¹¹ · Yusuke Kinugasa¹² · Norihiro Kokudo¹³ · Keiko Murofushi¹⁴ · Takako Nakajima¹⁵ · Shiro Oka¹⁶ · Yoshiharu Sakai¹⁷ · Akihito Tsuji¹⁸ · Keisuke Uehara¹⁹ · Hideki Ueno²⁰ · Kentaro Yamazaki²¹ · Masahiro Yoshida²² · Takayuki Yoshino²³ · Narikazu Boku⁷ · Takahiro Fujimori²⁴ · Michio Itabashi²⁵ · Nobuo Koinuma²⁶ · Takayuki Morita²⁷ · Genichi Nishimura²⁸ · Yuh Sakata²⁹ · Yasuhiro Shimada²⁹ · Keiichi Takahashi³¹ · Shinji Tanaka³² · Osamu Tsuruta³³ · Toshiharu Yamaguchi³⁴ · Naohiko Yamaguchi³⁵ · Toshiaki Tanaka¹ · Kenjiro Kotake³⁶ · Kenichi Sugihara³⁷ · Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

Received: 7 February 2017 / Accepted: 8 February 2017
© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

General principles for the indications of adjuvant chemotherapy

- (1) Stage III colorectal cancer (colon and rectal cancer) for which R0 resection has been performed. See CQ-8 for Stage IV resection cases.
- (2) The function of major organs is maintained as provided by the following guidelines:
 - Bone marrow: Peripheral blood neutrophil count >1500/mm³; platelet count >100,000/mm³
 - Liver function: Total bilirubin <2.0 mg/dL; AST/ALT <100 IU/L
 - Renal function: Serum creatinine concentration is no higher than the upper limit of the normal range at the institution.
- (3) Performance status (PS) of 0 or I.
- (4) The patient has recovered from postoperative complications, if any.
- (5) The patient has provided written informed consent.
- (6) The patient has no serious complications (particularly intestinal obstruction, diarrhoea, or fever).

- For age, see CQ-13.
- For patients who have Stage II colorectal cancer with a high risk of recurrence, the indications for adjuvant chemotherapy are considered after obtaining informed consent [51, 52] (CQ-14).

Recommended therapies (listed in the order of their date of coverage by the Japanese National Health Insurance)

- 5-FU + l-LV (note)
- UFT + LV
- Cape
- FOLFOX
- CapeOX
- S-1

推荐的治疗方案(按进入日本国民健康保险的日期为顺序列出)

- 5-FU+/-LV(注)
- UFT+/-LV
- Cape
- FOLFOX
- CapeOX
- S-1

2016

大腸癌 治療ガイドライン

医師用 2019年版

JSCCR Guidelines 2019 for the Treatment of Colorectal Cancer



大腸癌研究会

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

編

レジメン (CQ 15)

臨床試験において有用性が示され、本邦で保険診療として使用可能な術後補助化学療法レジメンは以下のとおりである。

Oxaliplatin (OX) 併用療法	CAPOX (preferred) ^注 FOLFOX (preferred) ^注
フッ化ピリミジン (FP) 単独療法	Capecitabine (Cape) 5-FU+l-LV UFT+LV S-1

^注 CQ 15 参照

2019

投与期間 (CQ 16)

・投与期間 6 カ月を原則とする。

Study design

Endpoints

Primary endpoint

Disease-free survival (DFS)

Secondary endpoints

Relapse-free survival (RFS)

Overall survival (OS), Safety

High-risk stage III

Colon Cancer

N=955

(Any T, N2)

Curatively resected

Age 20-80 years

ECOG PS 0 or 1

Statistics

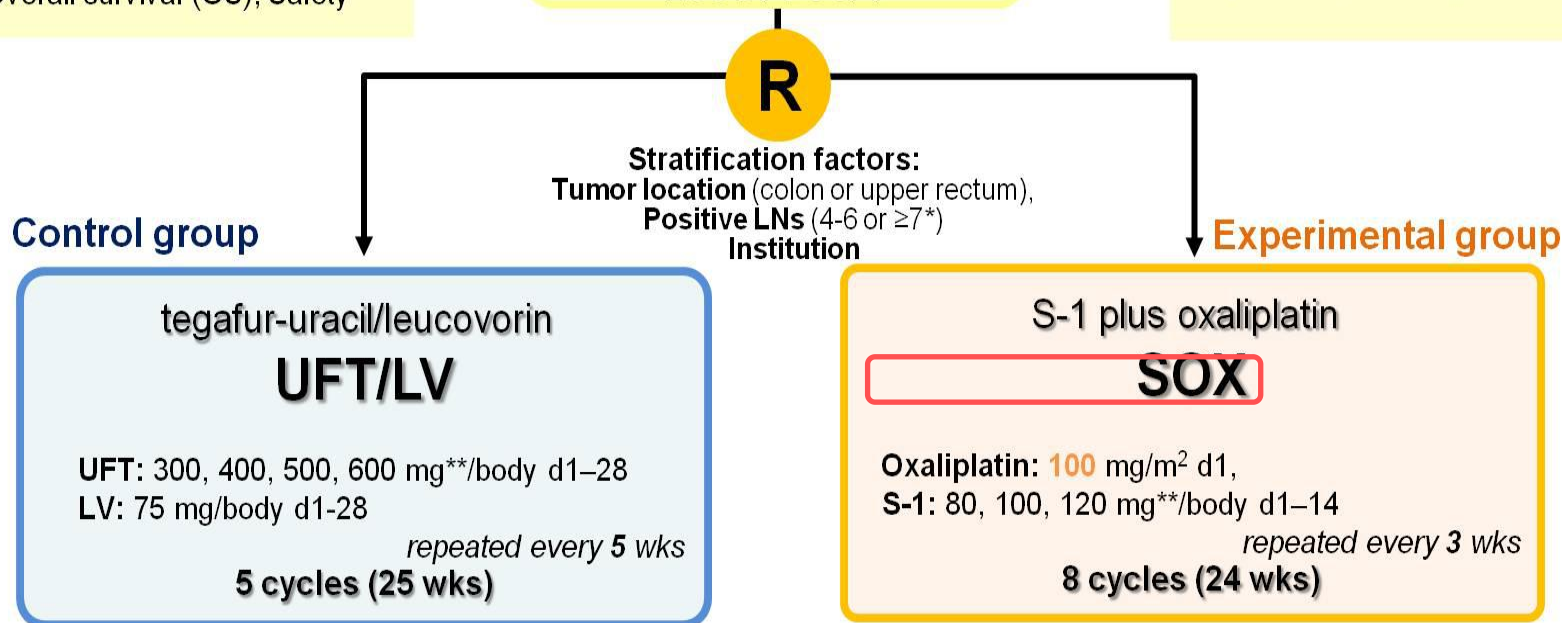
Estimated 3-year DFS rate

- UFT/LV: 65.0%, SOX: 71.5% HR 0.78

Planned sample size 1200

- 510 events required

Alpha 0.05 (2-sided), Power: 80%

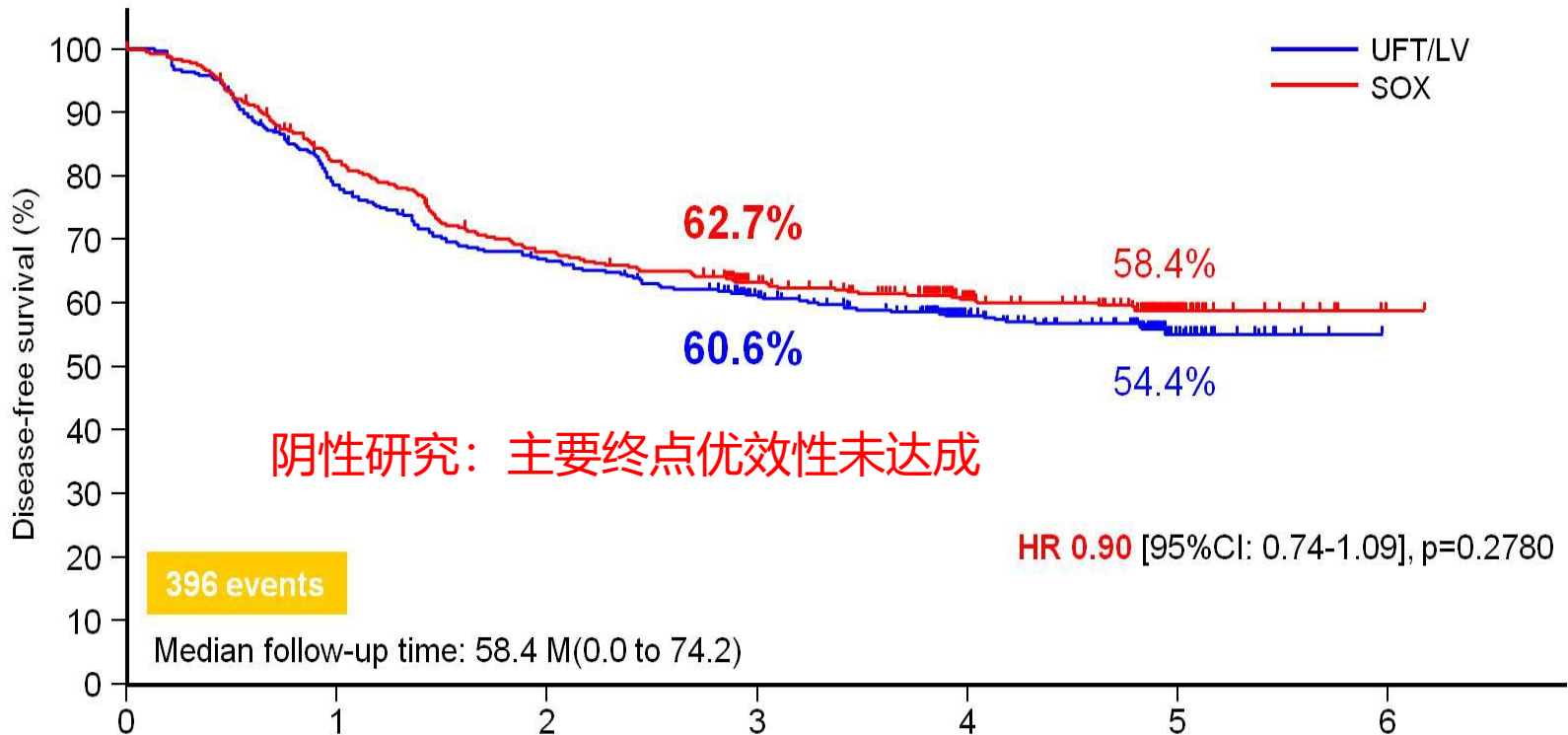


* or positive nodes around the origin of the feeding arteries, **According to body surface area

日本ACTS-CC 02研究: SOX对比UFT/LV



Disease-free survival (FAS)



阴性研究: 主要终点优效性未达成

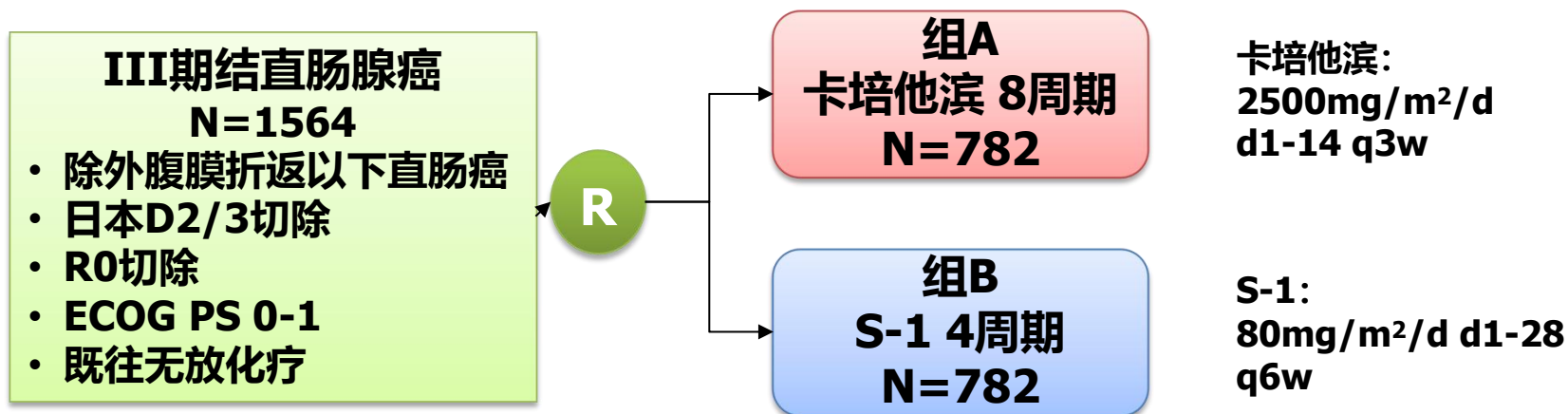
Number at risk		Time from randomization (years)						
	0	1	2	3	4	5	6	
UFT/LV	478	367	310	258	176	31	-	
SOX	477	385	314	264	189	33	1	

表-1：日本III期结直肠癌术后辅助化疗研究汇总

研究及时间	人群	n	治疗分组	设计	终点	生存结果			结论
						生存率	HR	p	
JCOG0205 2012	III期 CC	1101	UFT/LV Vs 5-FU/LV 6个月	非劣效	3-y DFS	77.8% vs 79.3%	1.02	0.0236	阳性
ACTS-CC 2013	III期 CC	1535	UFT/LV Vs S-1 6个月	非劣效	3-y DFS	72.5% vs 76.5%	0.85 (0.7-1.03)	<0.0001	阳性
BCOG-CC02 2013	III期 CRC	145	UFT Vs S-1 1年	探索性	3-y DFS	72.7% vs 65.9%	-	0.88	阳性
ACTS-RC 2015	II/III期 RC	959	UFT vs S-1 1年	优效性	5-y RFS	61.7% vs 66.4	0.773 (0.625 - 0.955)	0.0165	阳性
JCOG0910 2015	III期 CRC	1564	S-1 Vs Cape 6个月	非劣效	3-y DFS	77.9% vs 82.0%	1.23	0.111	阴性

注：RC=直肠癌；CC=结肠癌；CRC=结直肠癌；DFS=无病生存率；RFS=无复发生存率

日本JCOG 0910研究设计：DFS非劣效



分层因素：肿瘤部位；淋巴结转移个数；手术方式；研究中心

该随机对照研究旨在确认**S-1**用于III期结直肠癌术后辅助治疗中**不劣于卡培他滨**
– 非劣效界值 **HR: 1.24** (3年时Δ5%)

主要终点：DFS

次要终点：OS, RFS, 不良事件

两个治疗组最终各有613和615例患者完成了计划的治疗方案

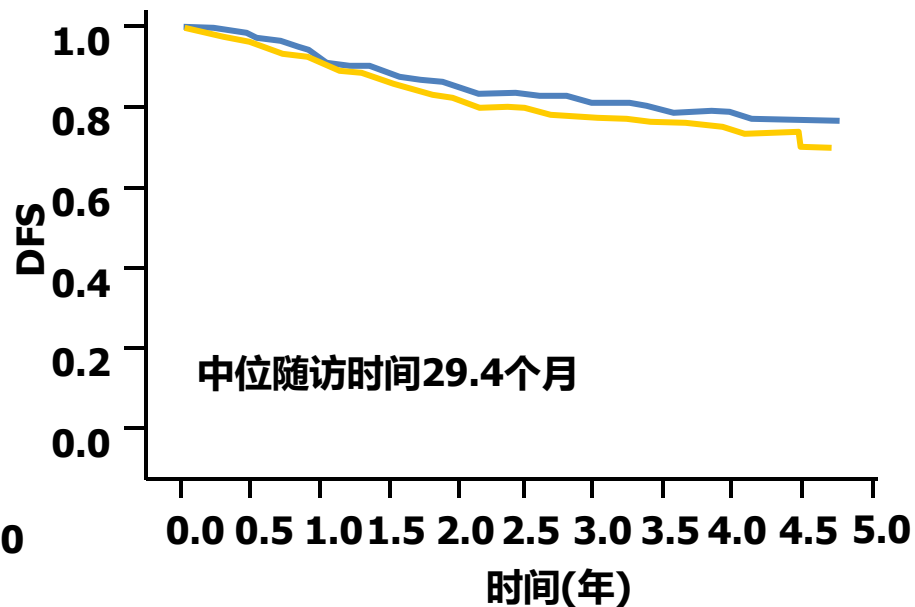
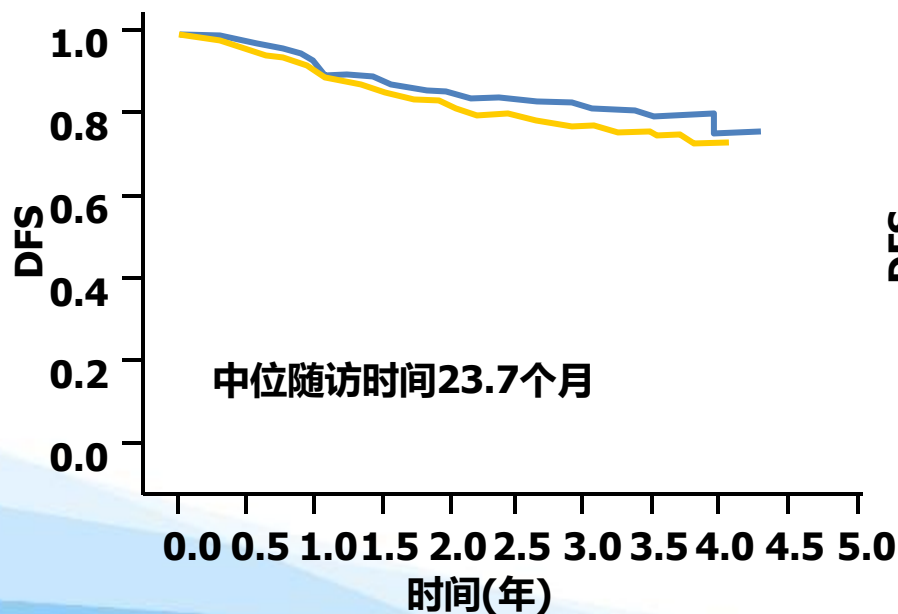
DFS(主要终点结果)



二次中期分析	N	3年DFS
— 卡培他滨	782	82.0% (78.5%-85.0%)
— S-1	782	77.9% (74.1%-81.1%)
HR=1.23 (95%CI 0.89-1.70) 非劣效性P=0.46		

更新	N	3年DFS
卡培他滨	782	81.0% (77.7%-83.8%)
S-1	782	77.7% (74.3%-80.7%)
HR=1.21 (95%CI 0.96-1.52) 非劣效性P=0.41		

更新结果的HR: 1.21(95%CI 0.96,1.52) → 未达到非劣效预设值



临床启示

- **来自日本的现有循证医学证据表明：**
 - S1单药未能证明非劣效于卡培他滨（JCOG0910）**
 - SOX未正面优效于UFT/LV：SOX目前未能在日本获批**
- **我国的临床实践：**
 - 不推荐含S-1的方案用于结肠癌术后辅助化疗**

非转移性结肠癌的治疗

- **可切除的非转移性结肠癌的治疗**
 - 见指南第3.1.1节

- **不可切除的非转移性结肠癌的治疗**
 - 见指南第3.1.2节

不可切除的非转移性结肠癌的治疗

- **适用人群：无法切除的T4b,M0**
- **分层因素：是否有症状，原发灶是否潜在可切**
- **主要手段**
 - **转化治疗 or 姑息性治疗（参考转移性结直肠癌的方案）**
 - **外科治疗：局部外科，姑息性手术，内镜下治疗，支架等**
 - **介入治疗**
 - **同步放化疗**

同步放化疗

中国研究

研究设计

入组患者:

- 21例不可切除的局部进展期乙状结肠癌 (LASCC)
 - LASCC定义为硬质直肠镜检查确定原发肿瘤下缘距肛缘>15厘米

治疗方案:

- 新辅助放化疗后手术
 - 同步放化疗包括50Gy外照射放疗和基于卡培他滨的化疗 (3周方案)
 - 手术安排在放疗后6-8周

研究结果

- 所有患者完成新辅助放化疗和手术
- R0切除率95.2% (20/21)
- 病理缓解率38.1% (8/21)
- 仅7例 (33.3%) 患者需要多器官切除
- 2例 (9.5%) 经历2级术后并发症
- 术后30天内无患者死亡
- 18例ypM0的患者, 3年累积的局部无复发生存、无病生存和总生存分别为100.0%、88.9% 和100.0%。
- 所有21例患者, 3年累积总生存为95.2%, 膀胱功能保留良好。

CSCO指南: 局部放疗对部分T4b患者, 如伴有局部侵犯的乙状结肠, 可提高治疗的缓解率, 增加转化性切除的概率

不可切除的非转移性结肠癌的治疗

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
T _{4b} , M ₀	无症状原发灶 潜在可切除	转化治疗 ^{a,b,c}	同步放化疗 ^d	姑息性化疗 内镜下支架置入 ^e 或姑息性手术治疗
T _{4b} , M ₀	无症状原发灶 不可切除	姑息性化疗 +/- 肠造瘘术	同步放化疗 最佳支持治疗	内镜下支架置入 ^e 肠吻合短路手术
T _{4b} , M ₀	有症状原发灶 潜在可切除	局部外科/介入栓塞止血/ 内镜下治疗 + 转化治疗 ^{a,b,c}	局部外科/介入栓塞止血/ 内镜下治疗 转化治疗 ^{a,b,c}	最佳支持治疗
T _{4b} , M ₀	有症状原发灶 不可切除	局部外科/介入治疗 + 姑息性化疗	局部外科/介入栓塞止血/ 内镜下治疗 姑息性化疗	最佳支持治疗

说明

a

对于初始不可切除的结肠癌，依据患者具体情况使用氟尿嘧啶类药物单药化疗或者联合奥沙利铂或者伊立替康联合化疗，甚或三药联合化疗。

c

对可能转化的病人要选择高反应率的化疗方案或化疗联合靶向治疗方案，病人应每2个月评估一次，如果联合贝伐珠单抗治疗则最后一次治疗与手术间隔至少6周，术后6-8周再重新开始贝伐珠单抗治疗。

b

多项临床试验显示，化疗联合贝伐珠单抗或者西妥昔单抗可以改善患者的预后，但不推荐两种靶向药物联合使用。

d

局部放疗对部分T4b患者，如伴有局部侵犯的乙状结肠，可提高治疗的缓解率，增加转化性切除的概率。

e

对于有梗阻的T4b结肠癌患者可通过内镜下支架植入[9-10]或旁路手术解除梗阻。

2020版CSCO结直肠癌诊疗指南

如您对指南有任何反馈意见，请发送邮件至
colorectal@cSCO.org.cn

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南

组长：张苏展

副组长：李进、蔡三军、徐瑞华、章真

秘书：袁瑛、陈功、王晰程

专家组成员（按姓氏拼音排序）（*为执笔人）

蔡木炎	中山大学附属肿瘤医院病理科	任 黎*	复旦大学附属中山医院普外科
蔡三军	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	盛伟琪*	复旦大学附属肿瘤医院病理科
陈 功*	中山大学附属肿瘤医院结直肠外科	王 屹*	北京大学人民医院放射科
高远红	中山大学附属肿瘤医院放疗科	王晰程*	北京大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科
来茂德	浙江大学医学院病理学和病理生理学系	许剑民	复旦大学附属中山医院普外科
李 进	同济大学附属东方医院肿瘤内科	徐瑞华	中山大学附属肿瘤医院内科
李桂超*	复旦大学附属肿瘤医院放疗科	袁 瑛*	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科
李心翔*	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	张苏展	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科
梁后杰	第三军医大学第一附属医院肿瘤科	章 真	复旦大学附属肿瘤医院放疗科
南克俊	西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科	周爱萍*	中国医学科学院附属肿瘤医院肿瘤内科

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

2020版CSCO指南更新要点

1. 转移灶潜在可切除组治疗中，将所有的单纯两药化疗均从I级推荐改为II级推荐
2. 针对BRAF V600E突变患者，姑息二线治疗增加达拉非尼+曲美替尼+西妥昔单抗治疗推荐
3. 姑息三线治疗增加新药曲氟尿苷替匹嘧啶（TAS-102）
4. 针对HER2扩增，姑息三线治疗增加抗HER2靶向治疗
5. 调整FOLFOXIRI 中5-FU推荐剂量

转移性结直肠癌的总体治疗原则

- **根据转移的部位、数量、可切除性和预后特点，正确分类，明确治疗的目标**
- **多因素考虑，制定整体治疗规划**
- **多学科密切配合（MDT团队）**

转移性结肠癌的治疗

- **同时性转移性结肠癌**（见指南第3.2.1节）
 - **初始可切除患者的治疗原则**（见指南第3.2.1.1节）
 - **初始不可切除患者的治疗原则**（见指南第3.2.1.2节）
- **术后复发转移性结肠癌的治疗**（见指南第3.2.2节）
- **结肠癌的随访**

初始可切除患者

治疗原则：根治性手术切除+围手术期化疗

原发灶有症状

分期	风险分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
原发灶有症状（梗阻、出血、穿孔等）的同时性仅有肝转移	低 (CRS 0~2分)	结肠切除术+同期或分期。行转移灶切除+术后辅助化疗	结肠切除术+新辅助化疗 ^a +转移灶切除/射频等局部治疗 ^b +术后辅助化疗； 原发灶症状解除后新辅助化疗 ^a +结肠切除术+同期或分期。切除/射频等局部治疗手段 ^c 治疗转移灶+术后辅助化疗	同期或分期。行结肠切除术及转移灶切除/射频等局部治疗 ^b +术后观察
原发灶有症状（梗阻、出血、穿孔等）的同时性仅有肝转移	高 (CRS 3~5分)	结肠切除术+新辅助化疗 ^a +转移灶切除/射频等局部治疗 ^b +术后辅助化疗	同期或分期。行结肠切除术及转移灶切除+术后辅助化疗； 原发灶症状解除后新辅助化疗 ^a +结肠切除术+同期或分期。切除/射频等局部治疗手段 ^c 治疗转移灶+术后辅助化疗	

初始可切除患者

治疗原则：根治性手术切除+围手术期化疗

原发灶无症状

分期	风险分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
无症状可切除的同时性仅有肝转移	低 (CRS 0~2 分)	同期或分期 ^e 行结肠切除术及转移灶切除+术后辅助化疗	新辅助化疗 ^d +结肠切除术 + 同期或分期 ^e 切除/射频等局部治疗手段 ^f 治疗转移灶+术后辅助化疗; 结肠切除术+新辅助化疗 ^d 转移灶切除/射频等局部治疗 ^f +术后辅助化疗	同期或分期 ^e 行结肠切除术及转移灶切除 + 术后观察;
无症状可切除的同时性仅有肝转移	高 (CRS 3~5 分)	新辅助化疗 ^d +结肠切除术+同期或分期 ^e 切除/射频等局部治疗手段 ^f 治疗转移灶+术后辅助化疗	结肠切除术+新辅助化疗 ^d +转移灶切除/射频等局部治疗 ^f +术后辅助化疗; 同期或分期 ^e 行结肠切除术及转移灶切除 ^d /射频等局部治疗 ^f +术后辅助化疗	

说明1：肝转移灶可切除性的定义

技术上 (Technological)

➤ 绝对禁忌

- ✓ 残余功能肝体积不足30%;
- ✓ 临近或侵犯重要的结构和器官
- ✓ 有不可切除的肝外病变

➤ 相对禁忌

- ✓ R1切除

肿瘤学/生物学行为(Oncological & biological)

➤ 禁忌:

- ✓ 有不可切除的肝外病变
- ✓ 转移灶数量 > 5个
- ✓ 肿瘤进展

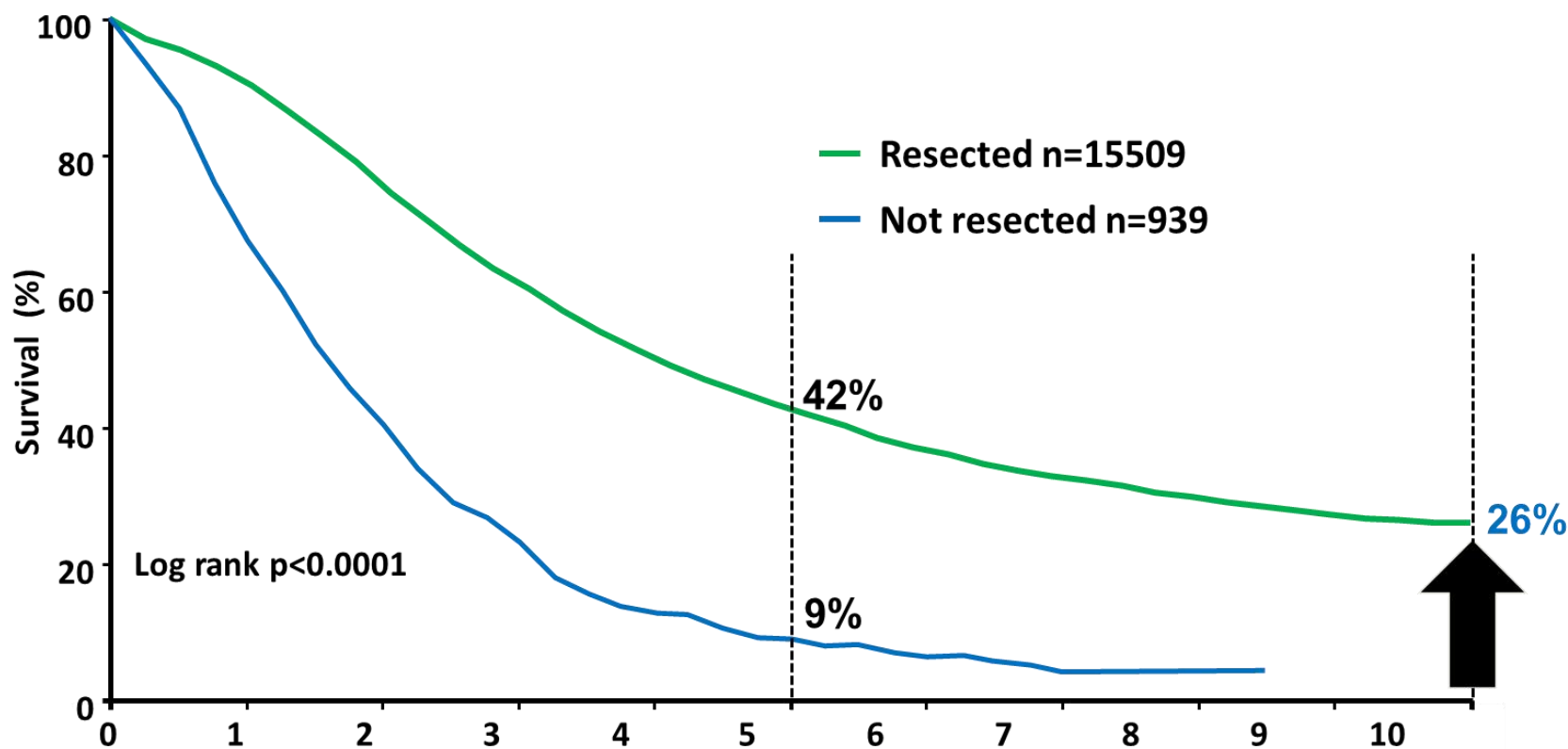
说明2：治疗目标

◆ 治疗目标：R0切除，争取治愈

◆ 几个技术考量：

技术考量	决定因素
是否先行原发灶切除	原发灶症状（出血、穿孔、梗阻）
先化疗或先手术	复发风险大小（CRS评分）
原发灶/转移灶切除同期或分期切除	技术难度、手术风险、对疾病进程的影响

说明3: R0手术显著提高肝转移患者5年生存率



CSCO指南:

- 可切除的转移性结肠癌，外科手术切除是潜在根治的治疗方法。
- 技术要求：足够的残留肝脏体积，切缘达到R0切除

说明4：可切除患者的复发风险评分（CRS）

MSKCC提出的复发风险评分(CRS)的五个参数，1999

每个项目为1分

- 原发肿瘤淋巴结阳性
- 同时性转移或异时性转移距离
原发灶手术时间<12个月
- 肝转移肿瘤数目>1个
- 术前CEA水平>200 ng/ml
- 转移肿瘤最大直径>5cm

Table 5. CLINICAL RISK SCORE FOR TUMOR RECURRENCE

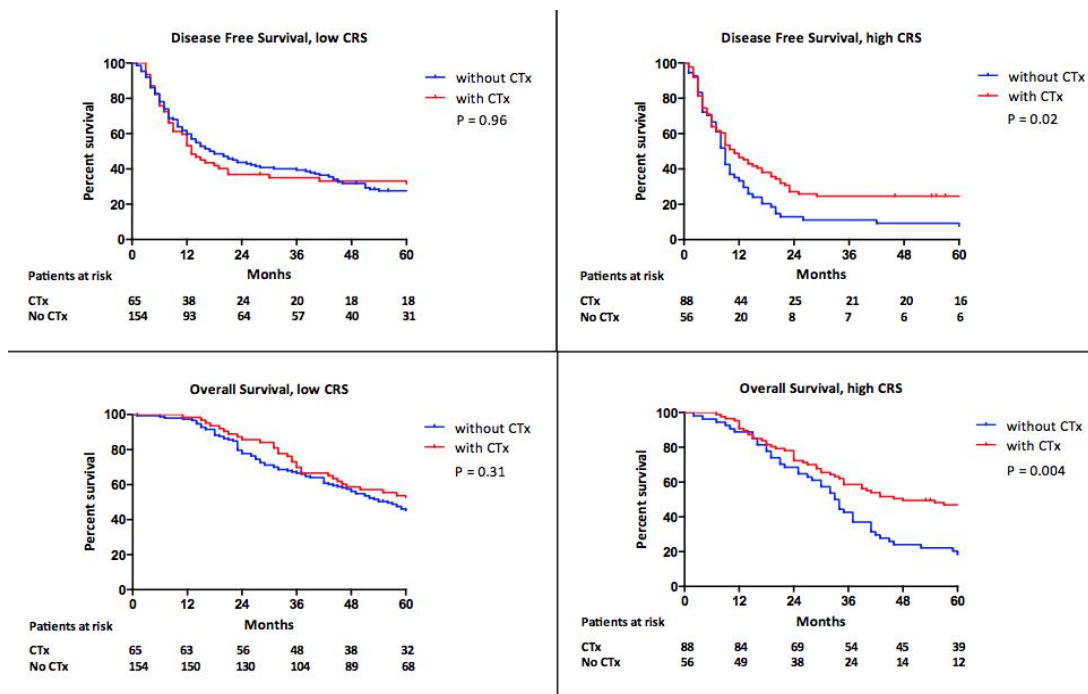
Score	Survival (%)					Median (mo)
	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.

0-2分为CRS评分低，3-5分为CRS评分高

说明5: CRS高评分: 新辅助化疗获益大

- Ayez等回顾性研究363例患者
- 新辅助化疗及肠癌肝转移切除术
- 评价CRS评分及新辅助治疗效果



CRS评分不同水平下新辅助治疗效果

如果CRS评分越高, 新辅助化疗越有获益。

说明6：围手术期化疗的原则

- 新辅助化疗的疗程一般限于2-3个月
- 新辅助化疗：以单纯化疗为主
 - 奥沙利铂为基础的方案（FOLFOX/CapeOx）
 - 伊立替康为基础的方案（FOLFIRI）
- 一般不推荐靶向药物
- 术前、术后辅助化疗总时长为6个月（双周方案12周期、三周方案8周期）
- 如术前没有化疗，术后推荐奥沙利铂+氟尿嘧啶类方案；如术前已用含伊立替康方案，且有效，术后可继续沿用。

转移性结肠癌的治疗

- **同时性转移性结肠癌**（见指南第3.2.1节）
 - 初始可切除患者的治疗原则（见指南第3.2.1.1节）
 - 初始不可切除患者的治疗原则（见指南第3.2.1.2节）
- 术后复发转移性结肠癌的治疗（见指南第3.2.2节）
- 结肠癌的随访

转移灶初始不可切除结直肠癌的治疗目标

患者分类

治疗目标

治疗策略

潜在
可切除

缩小肿瘤，
局部处理，
获得NED

转化性化疗—手术/消融/SBRT—术后化疗

无切除
可能

控制疾病，
延长生存

姑息性化疗 ± 局部消融/放疗

转移灶初始不可切除结直肠癌的治疗策略

(第一步：判断原发灶的情况)

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
原发灶存在出血、穿孔症状	切除原发病灶，继而全身系统治疗	切除原发灶，针对转移灶以减症为目的的局部治疗	
原发灶存在梗阻	局部解除梗阻（结肠支架置入/结肠造瘘/原发灶切除），继而全身系统治疗	局部解除梗阻后，全身系统治疗后适当时机切除原发灶	局部解除梗阻后，继而转移灶以减症为目的的局部治疗
原发灶无症状	全身系统治疗，治疗后评估可否进行局部治疗（原发灶及转移灶）	切除原发病灶，继而全身系统治疗	切除原发灶，继而转移灶以减症为目的的局部治疗



转移灶初始不可切除结直肠癌的转化治疗方案

(第二步: 判断转移灶, 如为潜在可切除, 则根据基因状态和原发灶位置选择转化方案)

分层	分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
	原发灶位于左半结肠 ^a	FOLFOX/FOLFIRI±	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI± 贝伐珠单抗 (2A 类证据)	
	原发灶位于右半结肠 ^a	环磷酰胺 (2A 类证据) ; FOLFOXIRI± 贝伐珠单抗 (2A 类证据)	FOLFOX/FOLFIRI± 西妥昔单抗 ^d (2B 类证据)	
适合强烈治疗 (RAS 或 BRAF 突变)	无	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI+ 贝伐珠单抗 (2A 类证据) ; FOLFOXIRI± 贝伐珠单抗 (2A 类证据)	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI (2A 类证据)	其他局部治疗 (2B 类证据)

2020年更新: 潜在可切除组治疗的表格中, 将所有的单纯两药化疗均从I级推荐改为II级推荐。

说明1：转化治疗的原则

- ◆ 推荐使用高缓解率、能够带来明显缩瘤的方案
- ◆ 个体化制定方案，考量因素：
 - 年龄、一般状况，肝脏基础疾病，肿瘤部位，经济条件
 - 基因状态：KRAS, NRAS, BRAF...,
- ◆ 化疗周期数
 - 取决于何时转化为可手术切除，中位6-8个周期
- ◆ 转化成功获得原发灶和转移灶R₀切除的患者，一般建议术后继续辅助化疗完成围手术期总共半年的治疗。
- ◆ 如术前联合了靶向药物有效，术后是否继续应用靶向药物目前尚存在争议

说明2：有关治疗方案选择

◆ RAS/BRAF野生型患者

左半：双药化疗+EGFR单抗有最佳的获益/风险比

两药化疗或三药化疗（FOLFOXIRI）+贝伐珠单抗

两药（CapeOX, FOLFOX, FOLFIRI）或三药化疗（FOLFOXIRI）

右半：两药化疗或三药化疗（FOLFOXIRI）+/-贝伐珠单抗

双药化疗+/- EGFR单抗

◆ RAS/RAF突变型患者

- 两药化疗±贝伐珠单抗

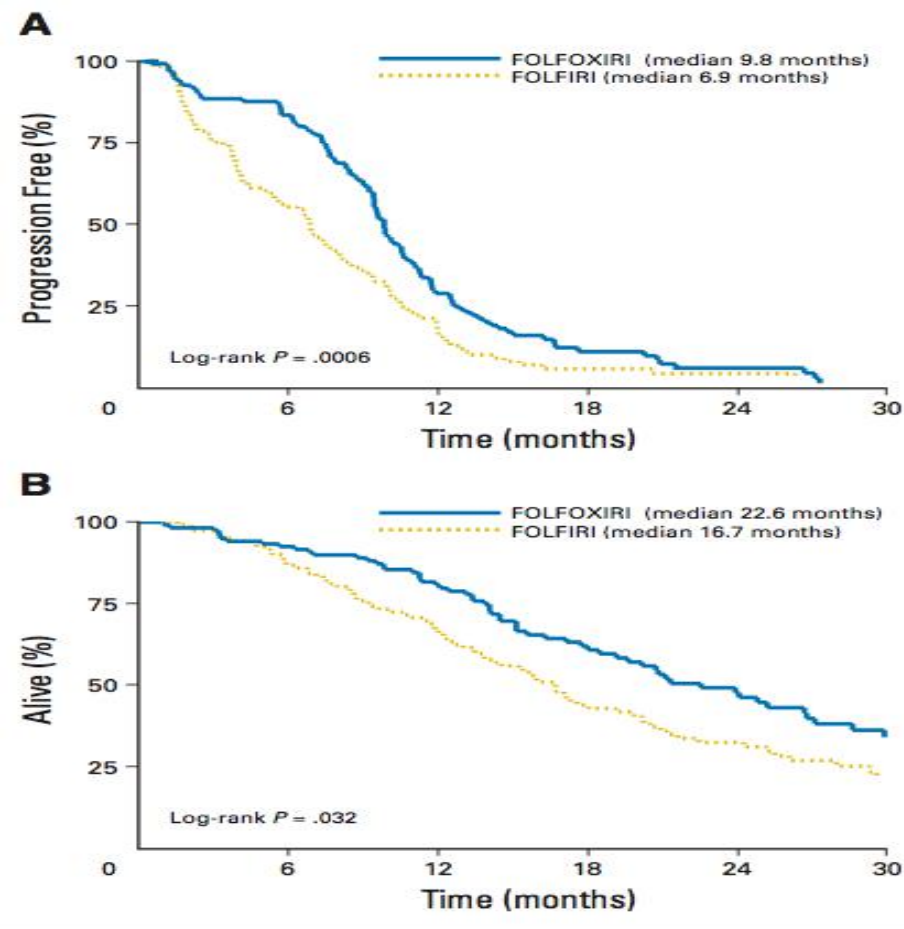
- FOLFOXIRI±贝伐珠单抗（5-FU推荐剂量为2400-3200mg/m²）

• 标红为2020版修订内容

说明3：关于三药方案FOLFOXIRI



GONO研究：FOLFOXIRI较FOLFIRI提高ORR、OS和手术切除率



指标	FOLFIRI	FOLFOXIRI	<i>P</i>
RR(%)	41	66	0.0002
PFS(m)	6.9	9.8	0.0006
OS(m)	16.7	22.6	0.032
切除率(%)	6	15	0.033

说明3: FOLFOXIRI±贝伐珠单抗增加不良反应

TRIBE研究

3/4级不良事件 (%)	FOLFIRI + Bev (n=254)	FOLFOXIRI + Bev (n=250)	P
恶心	3	3	1.000
呕吐	3	4	0.492
腹泻	11	19	0.012
口腔炎	4	9	0.048
中性粒细胞减少	20	50	<0.001
发热性中性粒细胞减少	6	9	0.315
神经毒性	0	5	<0.001
高血压	2	5	0.157
静脉栓塞	6	7	0.593
动脉栓塞	2	1	1.000
出血	1	1	1.000

2019年起： 提升三药化疗±靶向在转化治疗中的推荐强度

FOLFOXIRI±贝伐在转化治疗中

2018版
II级推荐



2019版起
并列I级推荐

{ RAS/RAF野生型右半；
RAS/RAF突变型结直肠癌

CSCO指南：

- 选择性患者可使用FOLFOXIRI±贝伐珠单抗方案
- 适合中国人的剂量有待进一步探索
- 推荐疗前进行UGT1A1酶*6和*28的检测以指导用药

选择治疗对象时的考量因素：

- 需要转化、降期和快速减轻瘤负荷
- BRAF突变型/右半
- “fit” /适合强烈治疗的患者
- ≤70岁

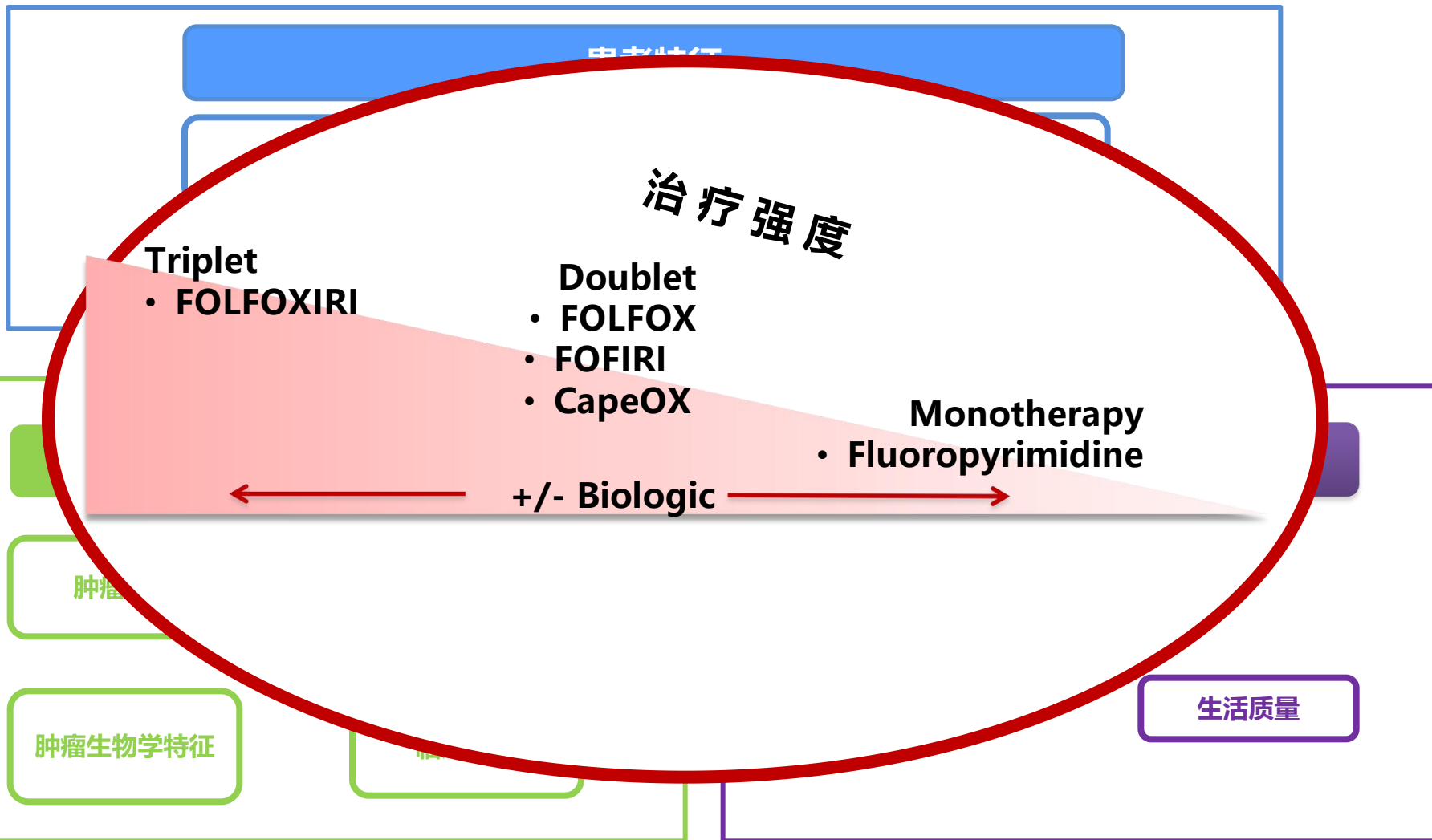
初始不可切除转移性结直肠癌：姑息化疗

(第一步：判断原发灶的情况，同前)

**(第二步：判断转移灶，如为不可切除，
则根据体力情况、基因状态和原发灶位置选择姑息治疗方案)**

- **一线治疗**
- 二线治疗
- 三线治疗

一线治疗药物选择的考量因素



姑息一线治疗方案 (RAS/BRAF野生)

分层	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
适合强烈治疗 (RAS 和 BRAF 均野生型)	原发灶位于左侧结肠 ^d	FOLFOX/FOLFIRI±西妥昔单抗 ^{d,e} (1A 类证据)； CapeOx (1A 类证据)	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI+ 贝伐珠单抗 (1A 类证据)； FOLFOXIRI±贝伐珠单抗 (1B 类证据)	
	原发灶位于右侧结肠 ^d	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI±贝伐珠单抗 (1A 类证据)	FOLFOXIRI±贝伐珠单抗 (1B 类证据)； FOLFOX/FOLFIRI+西妥昔单抗 ^{d,e} (贝伐珠单抗有禁忌者) (2A 类证据)	
不适合强烈治疗 (RAS 和 BRAF 均野生型)	无	氟尿嘧啶类单药±贝伐珠单抗 (1A 类证据)	西妥昔单抗单药 ^{d,e} (左半结肠 ^d) (2B 类证据)； 减量的两药化疗 (FOLFOX/FOLFIRI) ±西妥昔单抗 ^{d,e} (2B 类证据)； 减量的两药化疗 (FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI) ±贝伐珠单抗 (2B 类证据)； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ¹ (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)

姑息一线治疗方案 (RAS/BRAF突变)

分层	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
适合强烈治疗 (RAS 或 BRAF 突变型)	无	FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI±贝伐珠单抗 (1A 类证据)	FOLFOXIRI±贝伐珠单抗 (1B 类证据)	
不适合强烈治疗 (RAS 或 BRAF 突变型)	无	氟尿嘧啶类单药±贝伐珠单抗 (1A 类证据)	减量的两药化疗 (FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI) ±贝伐珠单抗 (2B 类证据); 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ¹ (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)

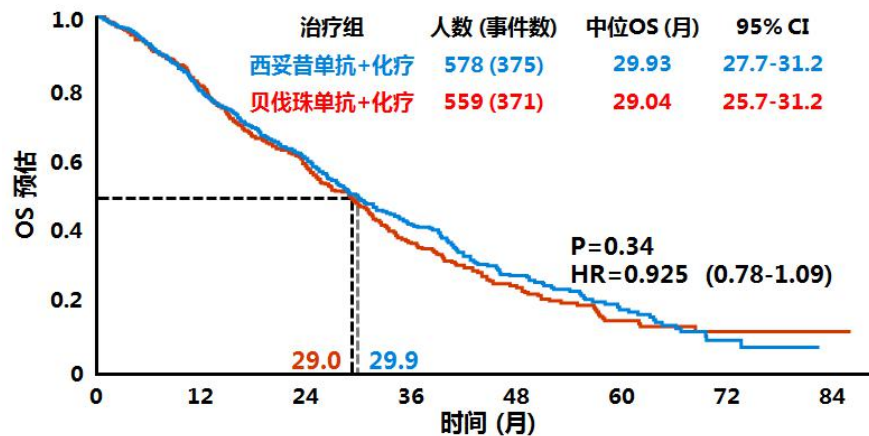
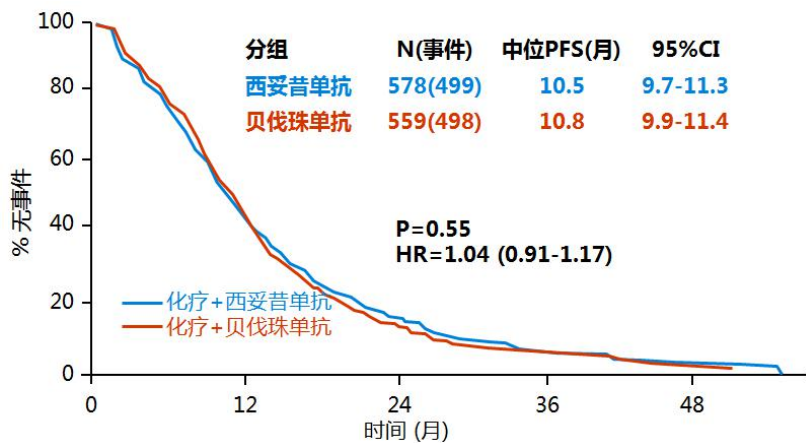
说明1: RAS野生型人群靶向治疗的疗效

CALGB 80405研究: 贝伐珠单抗 vs 西妥昔单抗



次要终点: PFS

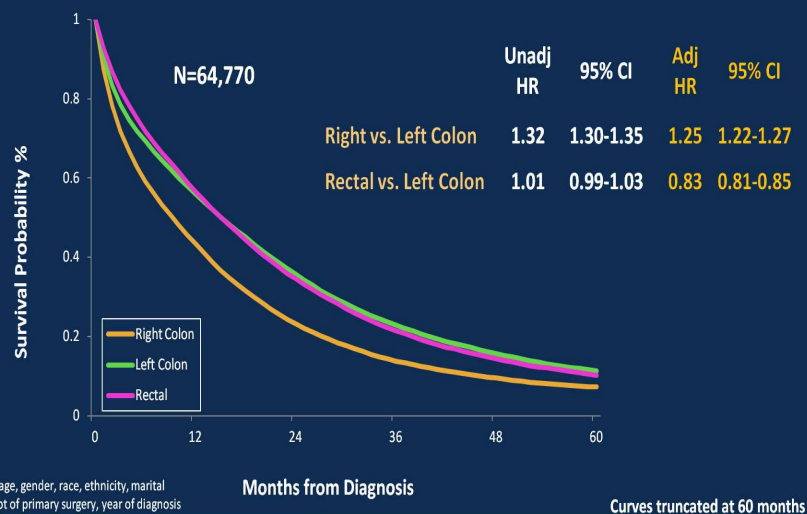
主要终点: OS



说明2： 原发性肿瘤部位对预后的影响

右半结肠癌的生存显著低于左半结肠癌

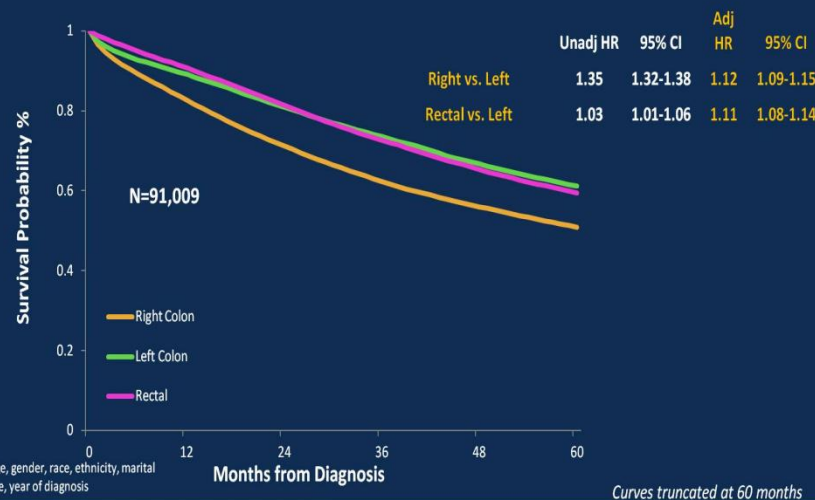
Overall Survival for Stage IV CRC from SEER
by Tumor Location, 2000-2012 Diagnoses



PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: D Schrag, MD

Overall Survival in Stage III CRC
by Primary Tumor Location, 2000-2012



PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: D Schrag, MD

	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌	差值 右半 vs 左半
2000-2012年所有IV期患者的中位OS (月)	9.5	15.5	15.5	6

	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌	差值 右半 vs 左半
2000-2012年所有III期患者的中位OS (月)	62.5	93.5	85.5	31

说明3： 原发肿瘤部位与RAS野生型患者疗效的关系

Median OS, months	CT	aEGFR/CT	Avastin/CT	HR	n
LEFT	21.7	28.7		0.65	280
RIGHT		13.6	29.2	1.36 (NS)	149

CSCO指南——III期研究的回顾性研究的亚组分析表明

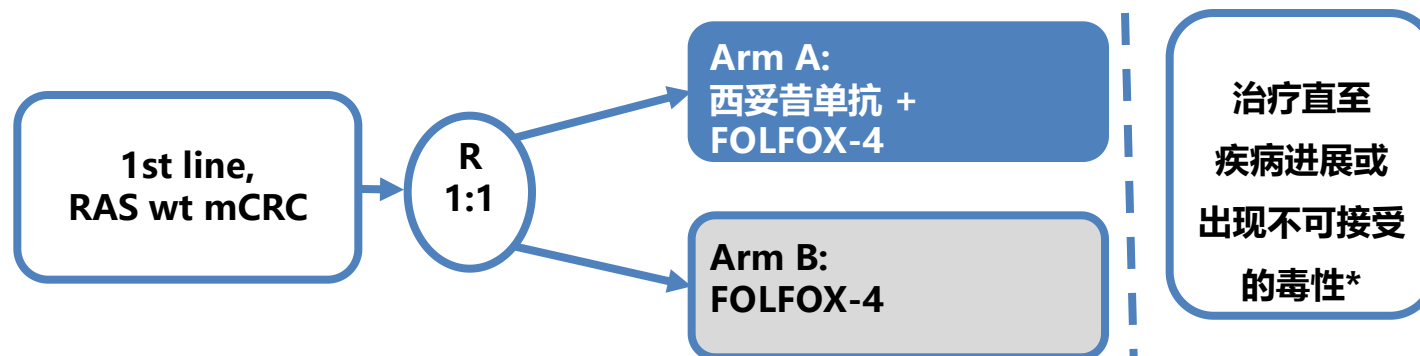
- RAS基因野生型患者，抗EGFR单抗（西妥昔单抗）的疗效与肿瘤部位存在明显的相关性，未观察到抗VEGF单抗（贝伐珠单抗）的疗效与部位存在明显关联
- 在左侧结直肠癌，西妥昔单抗在ORR和OS上均优于贝伐珠单抗；而在右侧结肠癌，西妥昔单抗虽然在ORR上可能存在一定优势，但在OS上不如贝伐珠单抗

说明4：西妥昔单抗的联合化疗方案

- **RAS野生型患者，联合西妥昔单抗时**
推荐FOLFOX/FOLFIRI
不推荐使用卡培他滨联合西妥昔单抗治疗
- **推荐FOLFOX的依据：**
CALGB 80405
TAILOR 研究（中国）

说明4: 西妥昔单抗联合FOLFOX

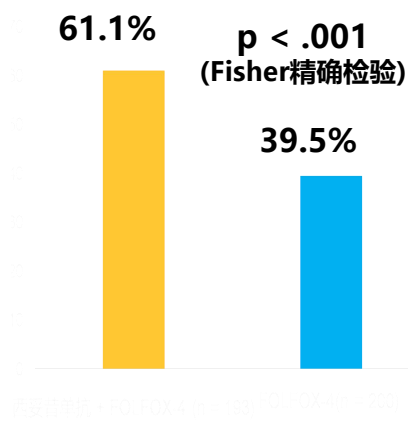
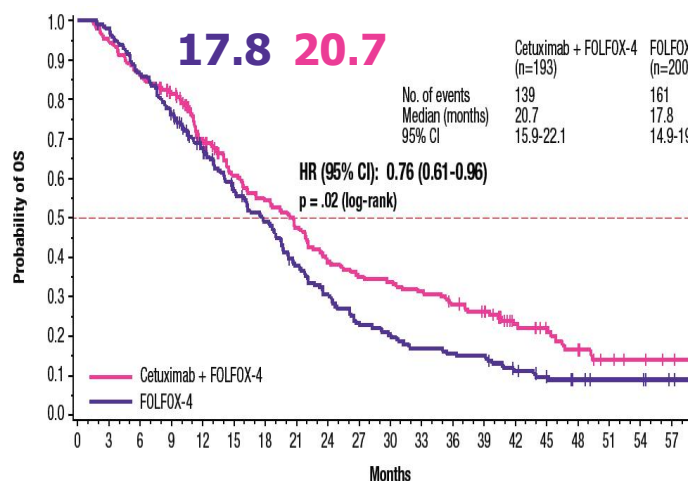
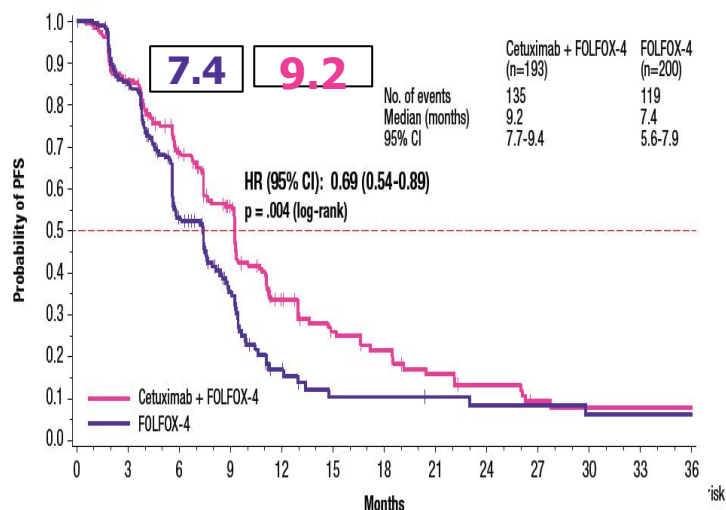
TAILOR研究



主要终点: PFS

次要终点: OS

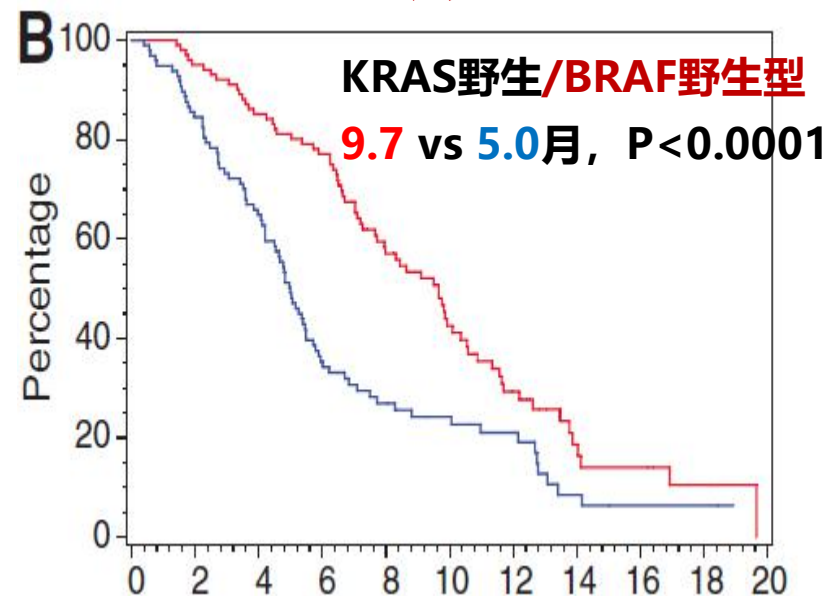
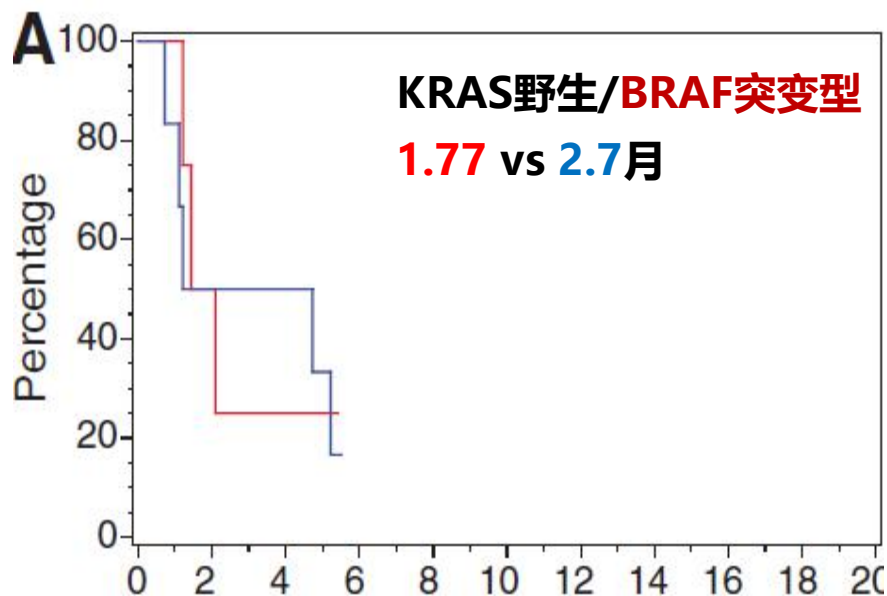
次要终点: ORR



说明5: 关于BRAF

BRAF突变患者不能从西妥昔单抗单药治疗中获益

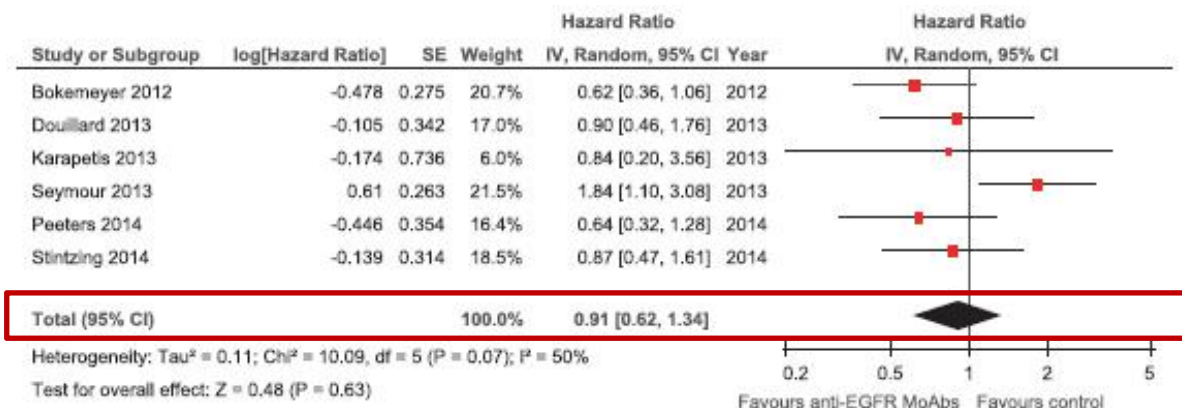
CO.17研究: OS



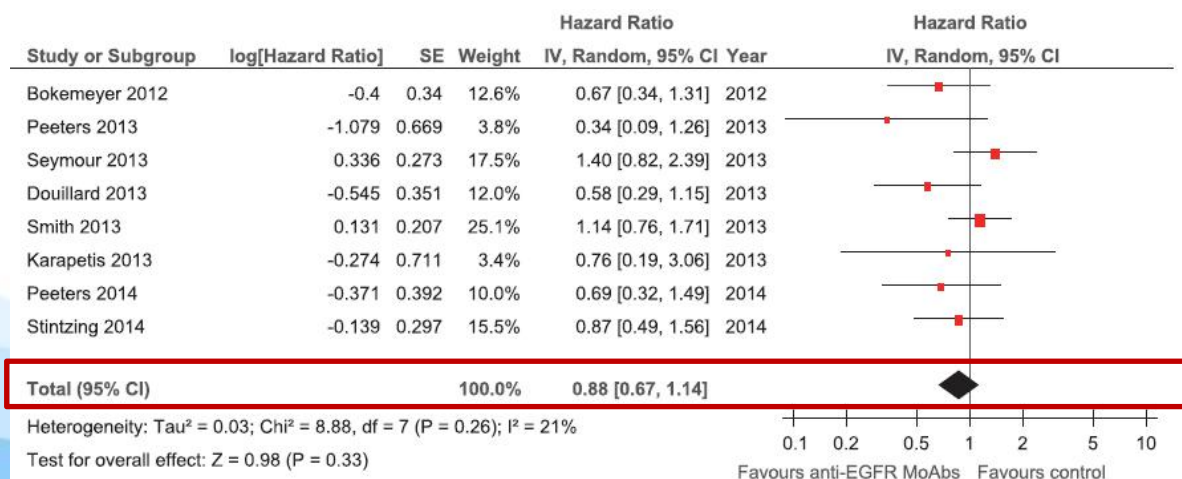
	KRAS野生/BRAF突变 n=4	KRAS野生/BRAF野生 N=101
ORR (%)	0	14

说明5：关于BRAF突变患者的姑息一线治疗

Meta分析： BRAF突变患者使用抗EGFR治疗无显著获益



OS
HR=0.91, 95% CI
[0.62-1.34], p=0.63



PFS
HR=0.88, 95% CI
[0.67-1.14], p=0.33

说明5：关于BRAF突变患者的姑息一线治疗

CSCO指南：

- BRAF突变患者姑息一线治疗不推荐西妥昔单抗治疗
- BRAF突变患者的最佳治疗方案尚不明确，以两药化疗±贝伐珠单抗为主
- 适合强烈治疗的患者可考虑三药化疗±贝伐珠单抗

说明6：维持治疗

CSCO指南：

- 以下情况可考虑进入维持治疗或暂停全身系统治疗，以降低持续高强度联合化疗的毒性反应：
 - 潜在可切除组如果接受转化治疗超过半年后转移灶仍无法R0切除
 - 姑息治疗组一线治疗3-6个月后疾病有效或稳定
- 维持治疗可采用毒性较低的5-FU/LV或卡培他滨单药联合靶向治疗。
- 靶向维持治疗中，贝伐珠单抗的数据比较完善。


可参考《转移性结直肠癌
维持治疗中国专家共识》



Xu et al. Chin J Cancer (2016) 35:13
DOI 10.1186/s40880-015-0067-x

Chinese Journal of Cancer

CONSENSUS
Open Access

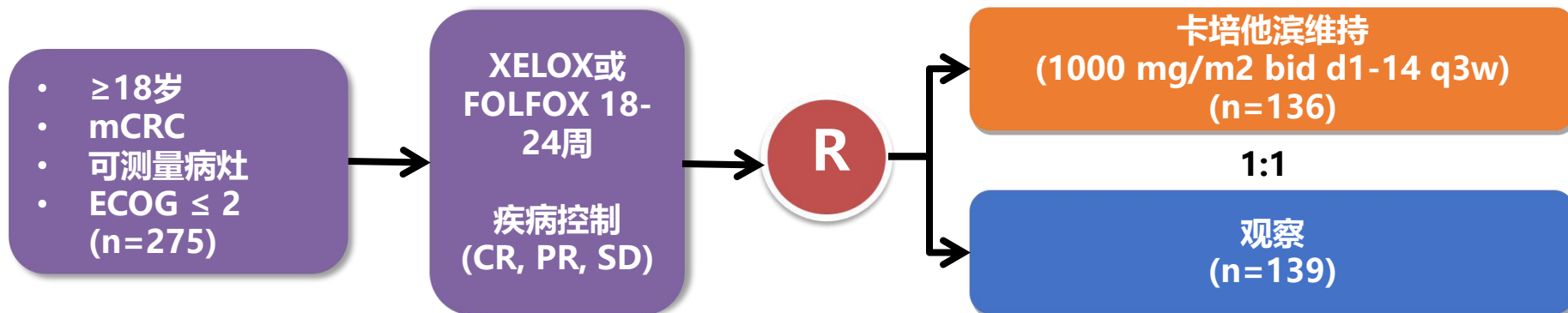


Expert consensus on maintenance treatment for metastatic colorectal cancer in China

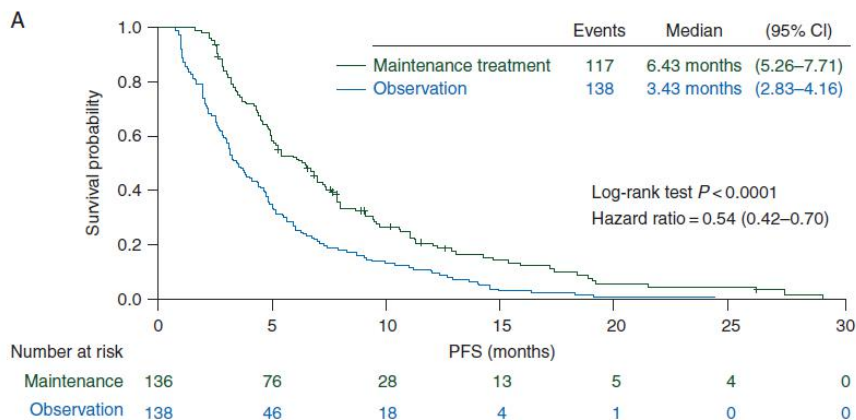
Rui-Hua Xu^{1,2*}, Lin Shen^{3†}, Jin Li⁴, Jian-Ming Xu⁵, Feng Bi⁶, Yi Ba⁷, Li Bai⁸, Yong-Qian Shu⁹, Tian-Shu Liu¹⁰, Yu-Hong Li^{1,2}, Chun-Mei Bai¹¹, Xiang-Lin Yuan¹², Jun Zhang¹³, Gong Chen^{1,14}, Ai-Ping Zhou¹⁵, Ying Yuan¹⁶, Xi-Jing Wang¹⁷, Xiao-Ping Qian¹⁸ and Yan-Hong Deng¹⁹

说明6: 维持治疗

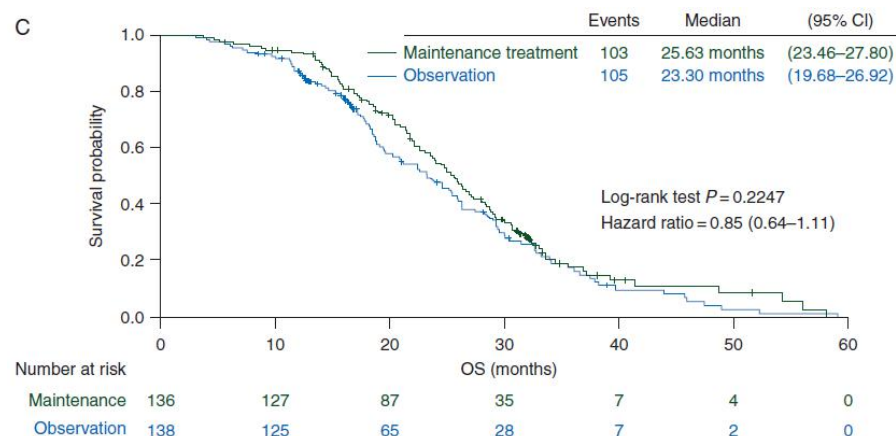
卡培他滨单药方案: 中国研究 (III期)



主要终点: PFS



次要终点: OS



说明7: 免疫治疗



Table 2. Objective Responses According to RECIST Criteria.

Type of Response	Mismatch Repair–Deficient Colorectal Cancer (N=10)	Mismatch Repair–Proficient Colorectal Cancer (N=18)	Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancer (N=7)
Complete response — no. (%)	0	0	1 (14)*
Partial response — no. (%)	4 (40)	0	4 (57)†
Stable disease at week 12 — no. (%)	5 (50)	2 (11)	0
Progressive disease — no. (%)	1 (10)	11 (61)	2 (29)
Could not be evaluated — no. (%)‡	0	5 (28)	0
Objective response rate (95% CI) — %	40 (12–74)	0 (0–19)	71 (29–96)
Disease control rate (95% CI) — %§	90 (55–100)	11 (1–35)	71 (29–96)
Median duration of response — wk	Not reached	NA¶	Not reached
Median time to response (range) — wk	28 (13–35)	NA¶	12 (10–13)

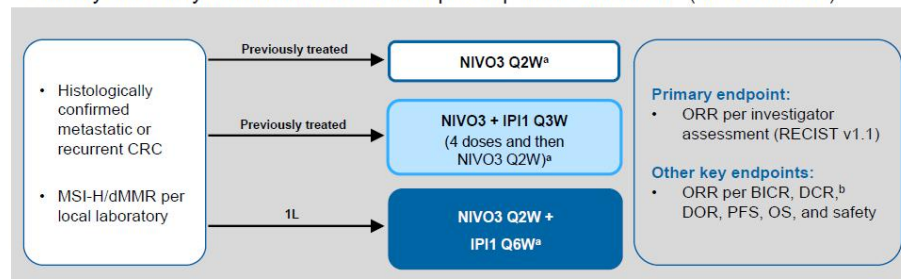
dMMR肠癌有效率40%

dMMR非肠癌为71%

pMMR肠癌为0%

CheckMate142

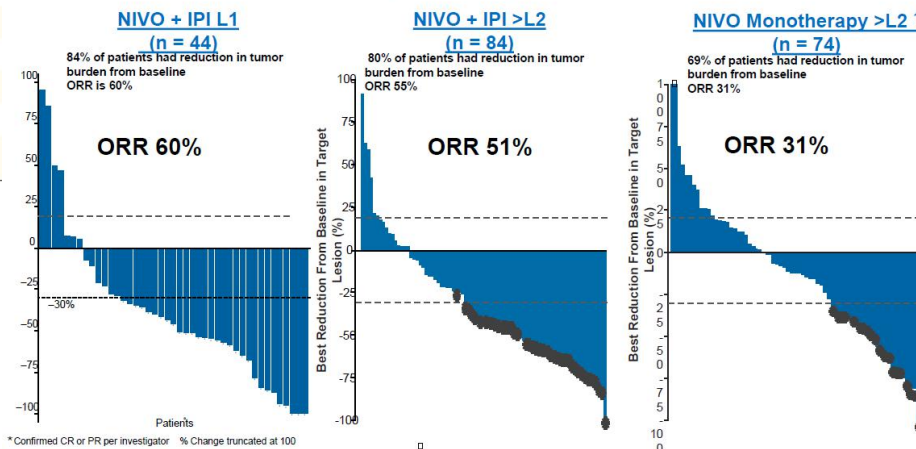
- CheckMate 142 is an ongoing, multi-cohort, nonrandomized phase 2 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab-based therapies in patients with mCRC (NCT02060188)



- Median follow-up for the 1L nivolumab plus low-dose ipilimumab cohort was 13.8 months (range, 9–19)^c

^aUntil disease progression or discontinuation in patients receiving study therapy beyond progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or the study end; ^bPatients with a CR, PR, or SD for ≥12 weeks divided by the number of treated patients; ^cTime from first dose to data cutoff
BICR = blinded independent central review; CR = complete response; CRC = colorectal cancer; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; IPI1 = ipilimumab 1 mg/kg; NIVO3 = nivolumab 3 mg/kg; PFS = progression-free survival; PR = partial response; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; Q6W = once every 6 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease

Best Change in Target Lesion Size



说明7：免疫治疗

	适用对象	推荐级别
不能耐受强烈治疗的 mCRC一线治疗	dMMR或MSI-H	II级
mCRC二线治疗	dMMR或MSI-H	II级
mCRC三线治疗	dMMR或MSI-H	II级

初始不可切除转移性结直肠癌：姑息化疗

- 一线治疗
- **二线治疗**
- 三线治疗

姑息治疗：二线方案

- ◆ 原则上一线治疗失败后建议更换化疗方案
- ◆ 对于stop and go的患者可以rechallenge原化疗方案
- ◆ 若一线未用靶向药物，二线可加用
- ◆ 若一线化疗联合贝伐珠单抗治疗，二线可考虑更换化疗方案联合继续贝伐珠单抗治疗
- ◆ 若姑息一线化疗联合西妥昔单抗，不推荐二线继续行西妥昔单抗治疗
- ◆ MSI-H或dMMR患者推荐免疫检查点抑制剂（一线未使用）
- ◆ BRAF V600E 突变，推荐西妥昔单抗+维莫非尼+伊立替康或
西妥昔单抗+达拉菲尼+曲美替尼（III级推荐）

• 标红为2020版增加内容

姑息治疗：二线方案 (RAS/BRAF野生)

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线接受奥沙利铂治疗 (RAS 和 BRAF 均野生型)	FOLFIRI±靶向药物 (西妥昔单抗 ^f 或贝伐珠单抗 ^f) (2A 类证据)	伊立替康±西妥昔单抗 ^f (2A 类证据)； 伊立替康+雷替曲塞 (氟尿嘧啶类不耐受) (2A 类证据)； 伊立替康+卡培他滨±贝伐珠单抗 ⁱ (1B 类证据)； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ¹ (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)
一线接受伊立替康治疗 (RAS 和 BRAF 均野生型)	FOLFOX±靶向药物 (西妥昔单抗 ^f 或贝伐珠单抗 ^f) (2A 类证据)； CapeOx±贝伐珠单抗 ^f (1A 类证据)	伊立替康+西妥昔单抗 ^f (2A 类证据)； 奥沙利铂+雷替曲塞 (氟尿嘧啶类不耐受) (2A 类证据)； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ¹ (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)

姑息治疗：二线方案 (RAS/BRAF突变)

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线接受奥沙利铂治疗 (RAS 或 BRAF 突变型)	FOLFIRI±贝伐珠单抗 ^f (1A 类证据)	伊立替康±贝伐珠单抗 ^f (2A 类证据)； 伊立替康+雷替曲塞 (氟尿嘧啶类不耐受) (2A 类证据)； 伊立替康+卡培他滨±贝伐珠单抗 ⁱ (1B 类证据)； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ¹ (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)； 伊立替康+西妥昔单抗+维莫非尼 (RAS 野生/BRAF V600E 突变) ² (2B 类证据)； 达拉菲尼+曲美替尼+西妥昔单抗 (RAS 野生/BRAF V600E 突变) (2B 类证据)²
一线接受伊立替康治疗 (RAS 或 BRAF 突变型)	FOLFOX/CapeOx±贝伐珠单抗 ^f (1A 类证据)	奥沙利铂+雷替曲塞 (氟尿嘧啶类不耐受) (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)； 达拉菲尼+曲美替尼+西妥昔单抗 (RAS 野生/BRAF V600E 突变) (2B 类证据)²
一线未接受伊立替康或奥沙利铂治疗	FOLFOX/FOLFIRI±靶向药物 (西妥昔单抗 ^{f, g} 或贝伐珠单抗 ^f) (2A 类证据)； CapeOx±贝伐珠单抗 ^f (2A 类证据)	伊立替康±靶向药物 (西妥昔单抗 ^{f, g} 或贝伐珠单抗 ^f) (2A 类证据)； 奥沙利铂或伊立替康+雷替曲塞 (氟尿嘧啶类不耐受) (2A 类证据)； 伊立替康+卡培他滨±贝伐珠单抗 ⁱ (1B 类证据)； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ¹ (2A 类证据)	其他局部治疗 (3 类证据)； 伊立替康+西妥昔单抗+维莫非尼 (RAS 野生/BRAF V600E 突变) ² (2B 类证据)； 达拉菲尼+曲美替尼+西妥昔单抗 (RAS 野生/BRAF V600E 突变) (2B 类证据)²

• 标红为2020版增加内容

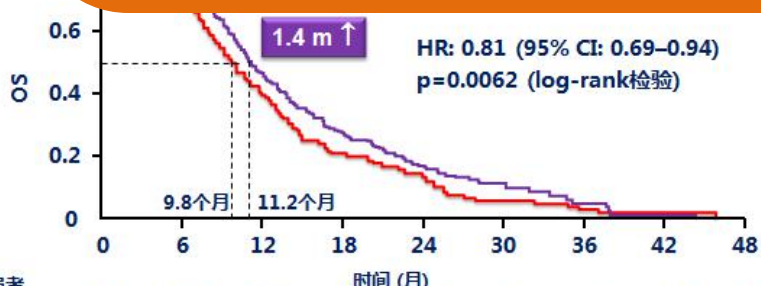
说明1：靶向药物的跨线使用

贝伐珠单抗跨线治疗提高OS：TML研究

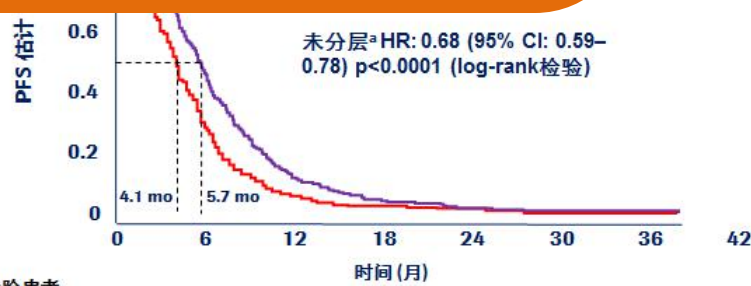
标准二线化疗 (以奥沙利铂为基础或以伊立替康为基础)直至PD

CSCO指南：

- 若一线化疗联合贝伐珠单抗治疗，二线可考虑更换化疗方案联合继续贝伐珠单抗治疗。
- 姑息一线化疗联合西妥昔单抗治疗，二线继续行西妥昔单抗治疗的依据不足。



处危险患者	0	6	12	18	24	30	36	42	48
CT	410	293	162	51	24	7	3	2	0
BEV+CT	409	328	188	64	29	13	4	1	0

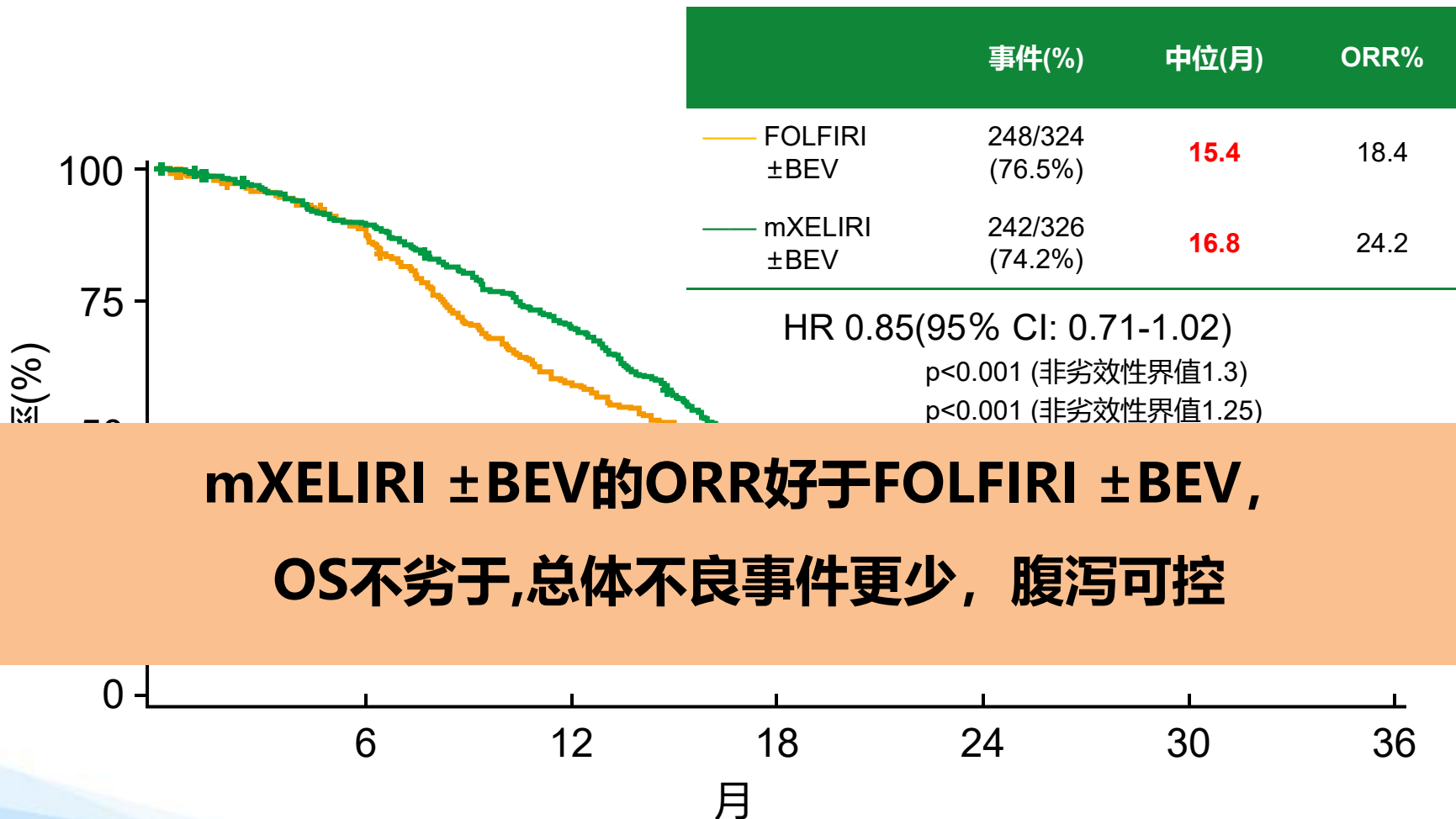


处危险患者	0	6	12	18	24	30	36	42
CT	410	119	20	6	4	0	0	0
BEV+CT	409	189	45	12	5	2	2	0

说明2 关于XELIRI±贝伐珠单抗



AXEPT研究：晚期二线治疗：mXELIRI ±BEV的OS非劣于FOLFIRI ±BEV



说明2 关于XELIRI±贝伐珠单抗

AXEPT研究：晚期二线治疗：mXELIRI ± BEV的OS非劣于FOLFIRI ± BEV

疗效、安全性、经济效益比

AXEPT研究中的改良之处：

- 三周方案
- 剂量 CPT-11 200mg/m² ,
- 减量卡培他滨800mg/m² BID

mXELIRI在一线治疗中的疗效尚无数据证实

贝伐珠单抗7.5mg/kg ivgtt, 第1天

每3周重复

对于UGT1A1 *28和*6为纯合变异型或双杂合变异型，伊立替康推荐剂量为 150 mg/m²

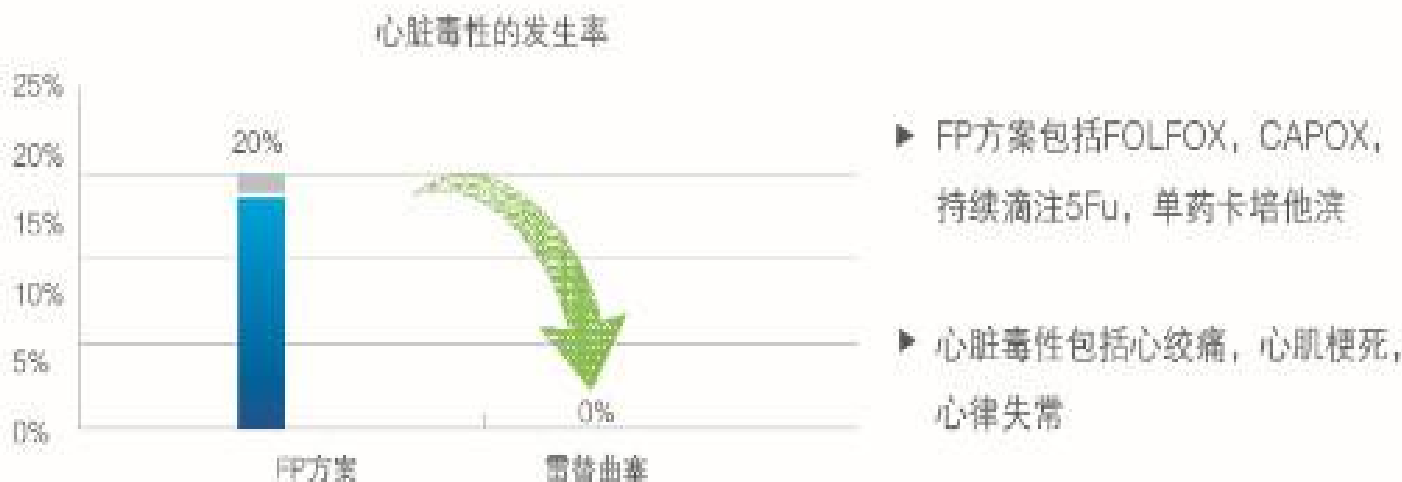
说明3：雷替曲塞的使用

2012年ESMO：ARCTIC试验

Results of Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Arctic study:

An international audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines (FP).

Arctic研究结果：关于氟尿嘧啶引起心脏毒性的国际性评估

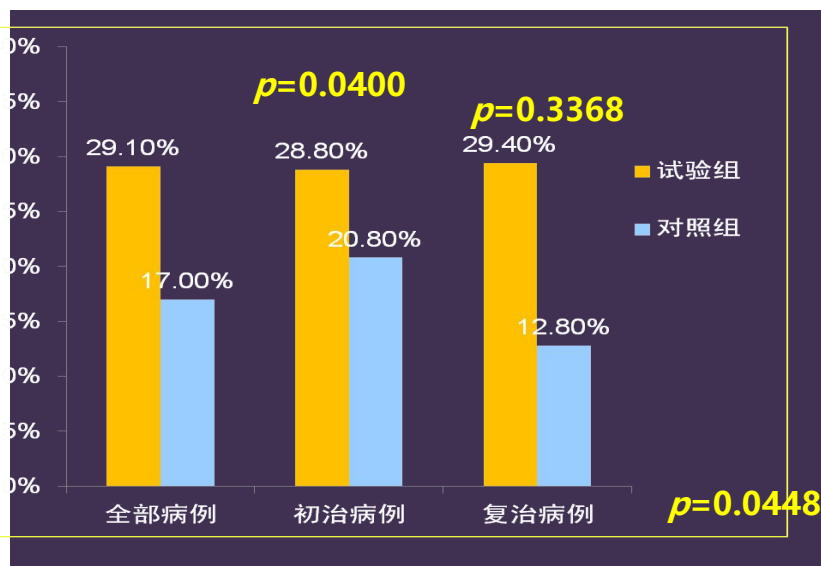


结论：对于FP方案引起的心脏毒性患者，改换雷替曲塞方案显著降低心脏毒性事件的发生率

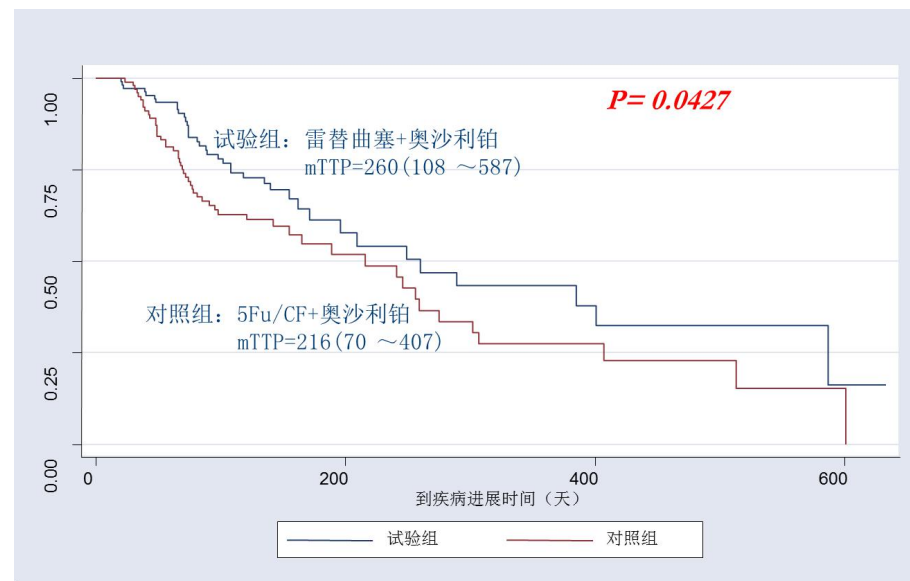
说明3：雷替曲塞的使用

中国III期研究研究

主要终点：ORR



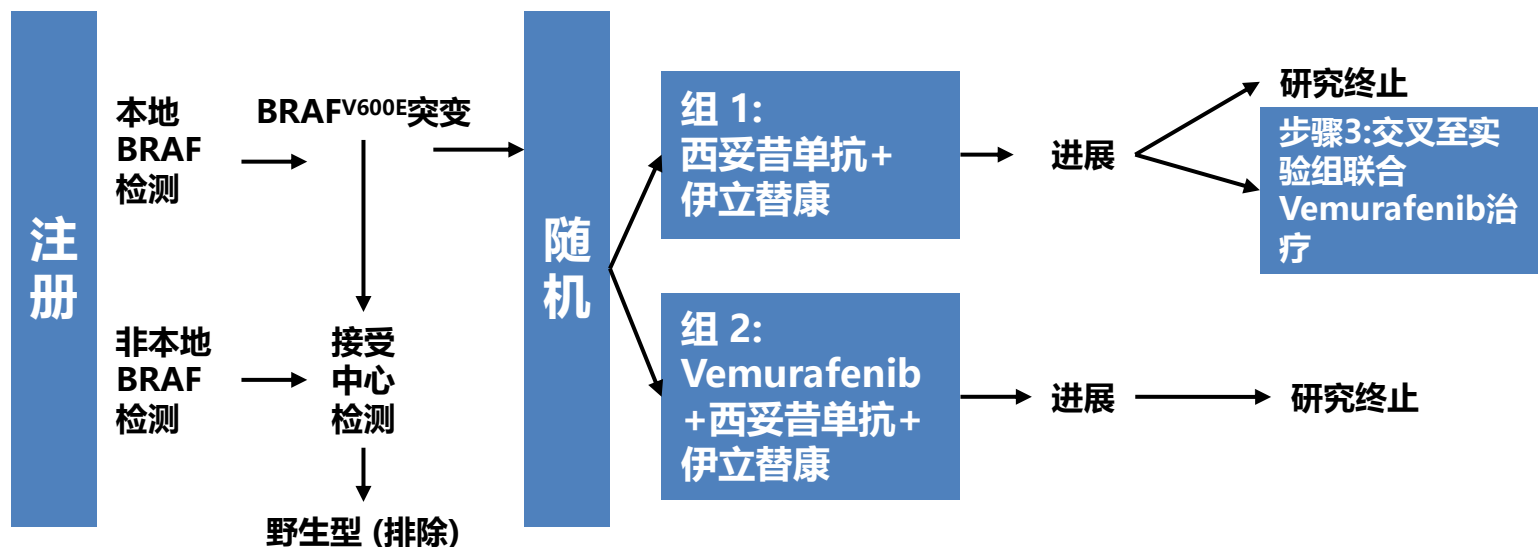
TTP (至疾病进展时间)



CSCO指南将雷替曲塞用于：

- 氟尿嘧啶类不耐受的患者；
- 姑息治疗二线
- 姑息治疗三线：既往未接受雷替曲塞治疗的患者（III级推荐）

说明4: BRAF突变患者的姑息二线治疗



主要入组标准:

- 可测量或不可测量的转移性疾病
- BRAFV600E突变且可获得用于中心检测的组织
- 扩展的RAS野生型
- 既往必须接受1或2次针对转移性疾病或局部晚期不可切除疾病的全身化疗
- 体力状态 0或1分

主要排除标准:

- 既往接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗
- 既往接受BRAF或MEK抑制剂治疗
- 注册14天内接受化疗

主要终点: PFS

次要终点:

- 治疗相关毒性的发生率和严重程度
- OS
- ORR(可测量疾病亚组患者经确认和未经确认的完全和部分缓解)

统计学:

- 目标入组105例以获得94例符合入组标准的患者
- 双侧1类错误5%
- 90%的统计学效力
- 目标HR=0.5, 即中位PFS 4.8 vs. 2.4个月
- 患者根据是否接受过伊立替康治疗分层

Vemurafenib 960mg PO bid连续给药
西妥昔单抗 500mg/m² IV q2w
伊立替康 180mg/m² IV q2w

Kopetz S, et al. 2017 ASCO-GI Abstract 520.

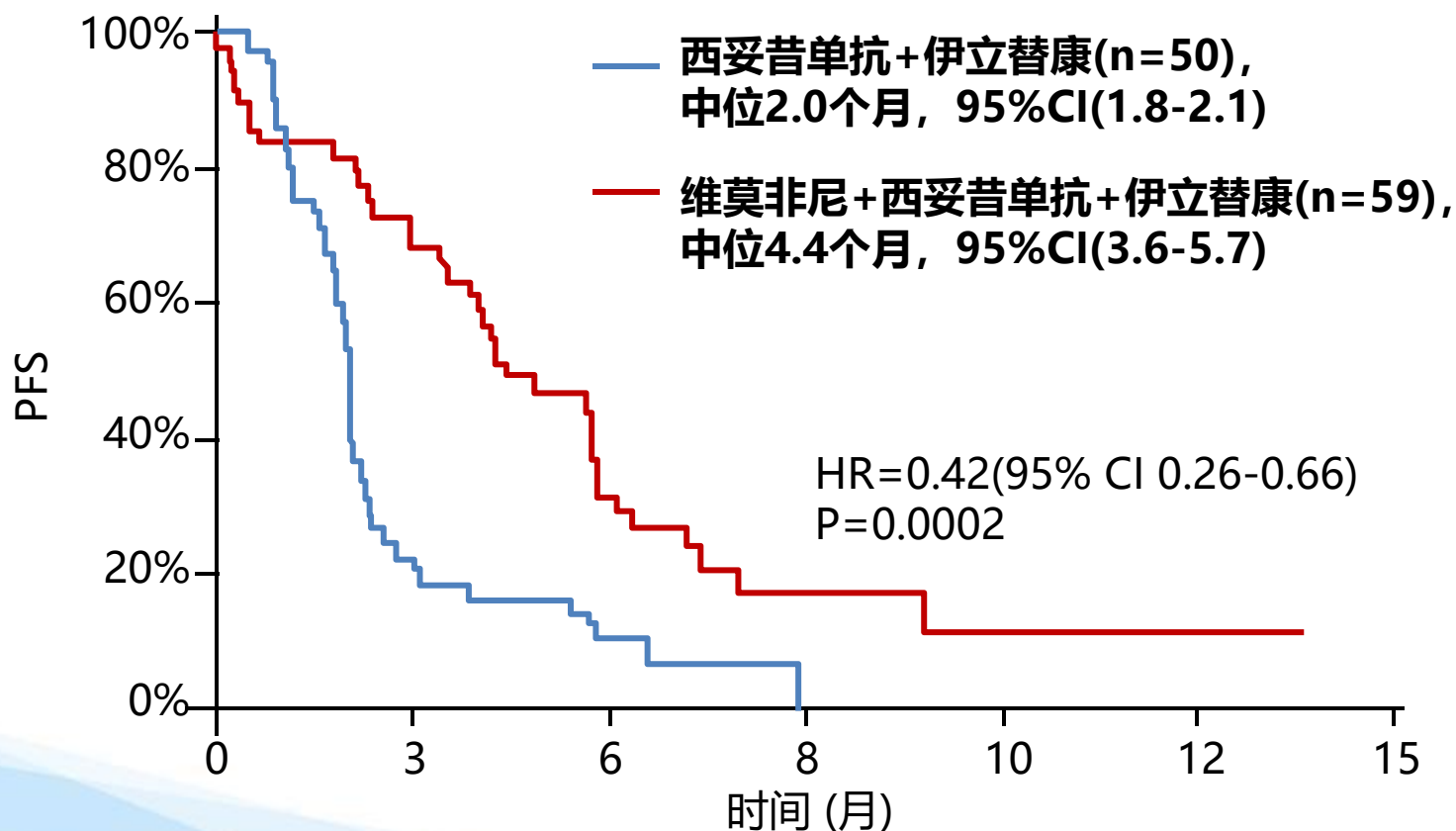
SWOG S1406

CSCO指南工作委员会

说明4: BRAF突变患者的姑息二线治疗

SWOG S1406

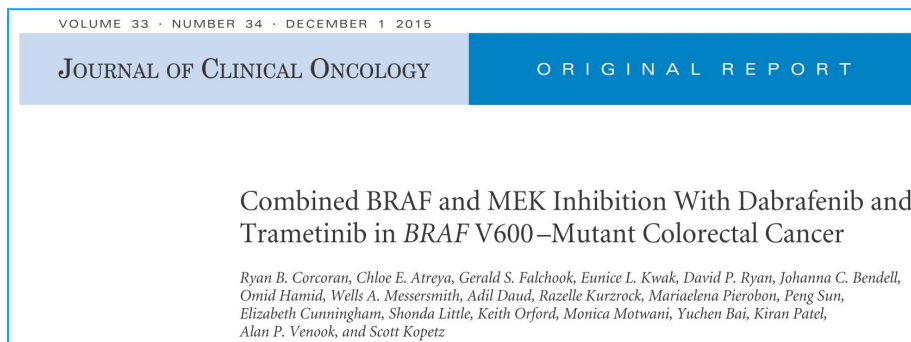
首要研究终点: PFS



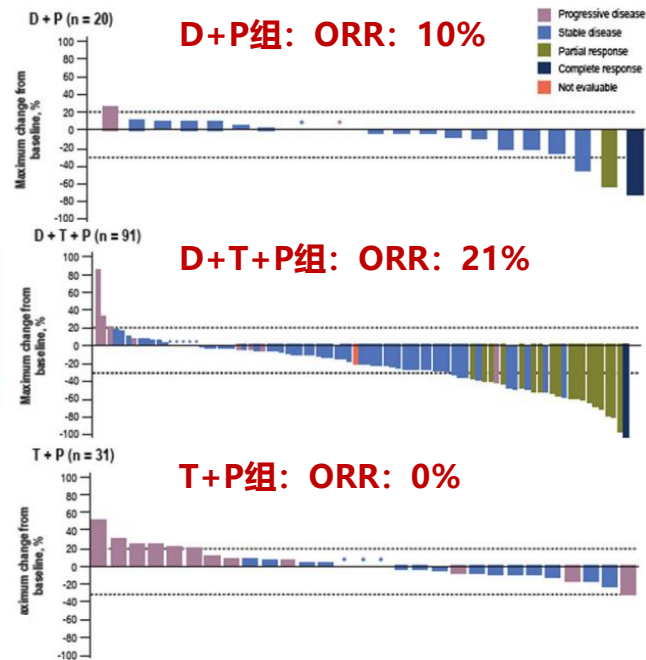
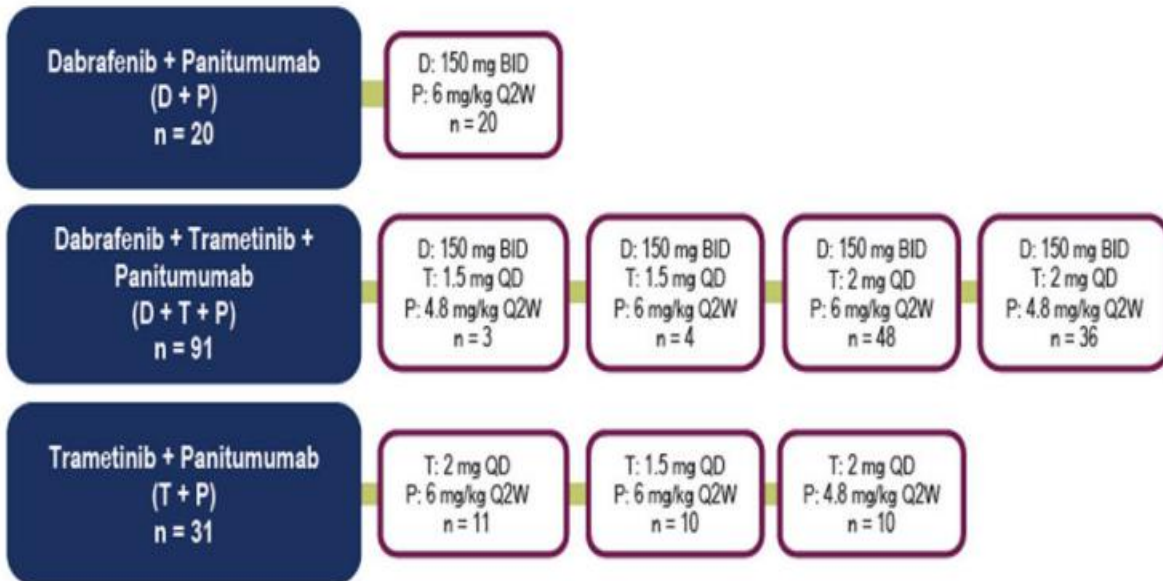
说明4: BRAF突变患者的姑息二线治疗

达拉菲尼和曲美替尼
将于今年在中国上市

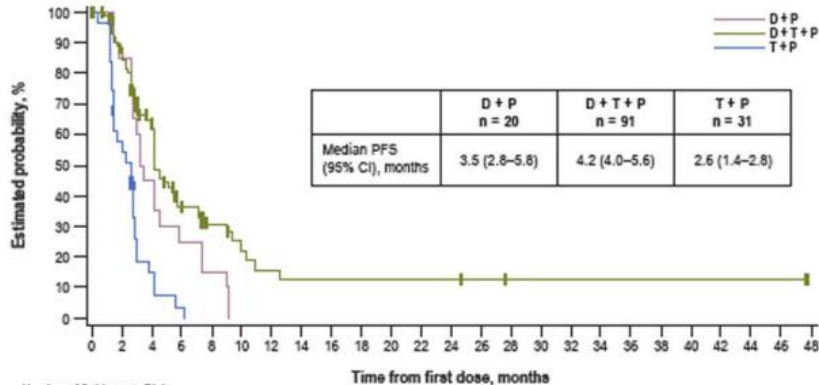
- 43例 BRAF V600E 突变mCRC
- ≥3线患者占51%， 2线患者33%
- 之前用过抗EGFR药物的患者占47%
- Dabrafenib (BRAF抑制剂) 150mg Bid + Trametinib (MEK抑制剂) 2mg qd
- ORR: 12% (其中2% 1例达到CR) , duration of response > 36个月
- SD: 56%
- 1例CR和2例PR患者均检出PIK3CA突变
- 3度以上不良反应: 贫血16%, 发热12%, 疲劳7%, 呕吐7%, 纳差5%, 恶心5%, 腹泻2%, 畏寒2%



说明4: BRAF突变患者的多靶点联合治疗



Progression-Free Survival by Treatment Arms



Number of Subjects at Risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
D + P	20	17	9	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D + T + P	91	70	43	21	11	7	5	4	4	4	4	4	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
T + P	31	16	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

D+P组: mPFS: 3.5m
D+T+P组: mPFS: 4.2m
T+P组: mPFS: 2.6m

说明4: BRAF突变患者的多靶点联合治疗

Adverse events occurring in > 30% of patients in any treatment arm^a

AE, n (%)	D + P (n = 20)		T + P (n = 51) ^b		D + T + P (n = 91)	
	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
Any event	20 (100)	9 (45)	50 (98)	34 (67)	91 (100)	64 (70)
Diarrhea	9 (45)	0	37 (73)	1 (2)	59 (65)	6 (7)
Dermatitis acneiform	12 (60)	0	27 (53)	9 (18)	54 (59)	9 (10)
Nausea	10 (50)	0	18 (35)	1 (2)	51 (56)	2 (2)
Dry skin	7 (35)	1 (5)	17 (33)	3 (6)	49 (54)	2 (2)
Fatigue	10 (50)	0	13 (25)	0	45 (49)	6 (7)
Pyrexia	7 (35)	0	20 (39)	0	44 (48)	4 (4)
Vomiting	6 (30)	0	15 (29)	1 (2)	39 (43)	2 (2)
Decreased appetite	5 (25)	0	12 (24)	0	36 (40)	2 (2)
Rash	3 (15)	0	16 (31)	3 (6)	28 (31)	10 (11)
Hypomagnesemia	8 (40)	1 (5)	12 (24)	2 (4)	26 (29)	1 (1)
Constipation	7 (35)	1 (5)	7 (14)	0	17 (19)	1 (1)

→ 3/4 腹泻: 7%
 → 3/4 痤疮样皮疹: 10%
 → 3/4 疲乏: 7%
 → 3/4 发热: 4%
 → 3/4 皮疹: 11%

初始不可切除转移性结直肠癌：姑息化疗

- 一线治疗
- 二线治疗
- **三线治疗**

说明

- ◆ 推荐积极参加临床试验
- ◆ 西妥昔单抗±伊立替康可作为既往未用过EGFR单抗、RAS野生型患者的选择
- ◆ 瑞戈非尼于2017年3月被中国CFDA批准作为标准治疗失败后的三线用药，第一周期可采用剂量滴定法：第一周80mg/日，第二周120mg/日，第三周160mg/日
- ◆ 呋喹替尼于2018年9月被中国CFDA批准作为标准治疗失败后的三线用药的另一个小分子抗血管生成靶向药物
- ◆ TAS-102于2019年8月被中国CFDA批准作为标准治疗失败后的三线用药
- ◆ 对于RAS/BRAF野生型伴HER2扩增结直肠癌推荐抗HER2的靶向治疗

• 标红为2020版增加内容

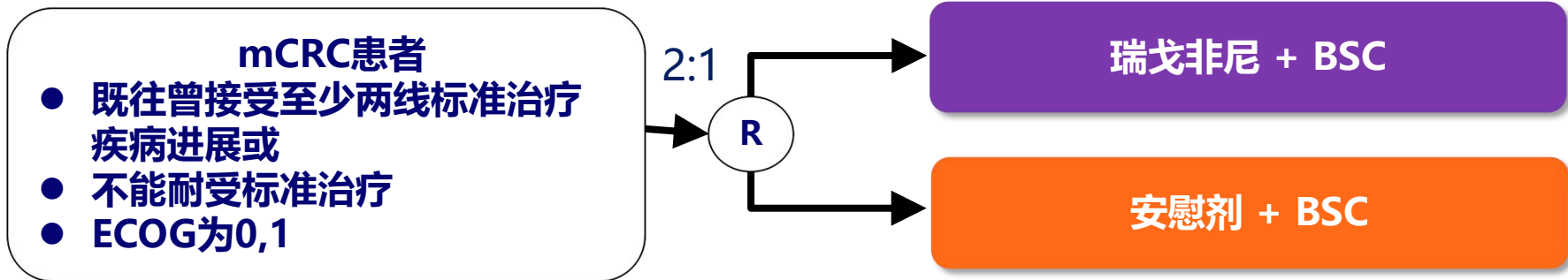
姑息治疗：三线方案



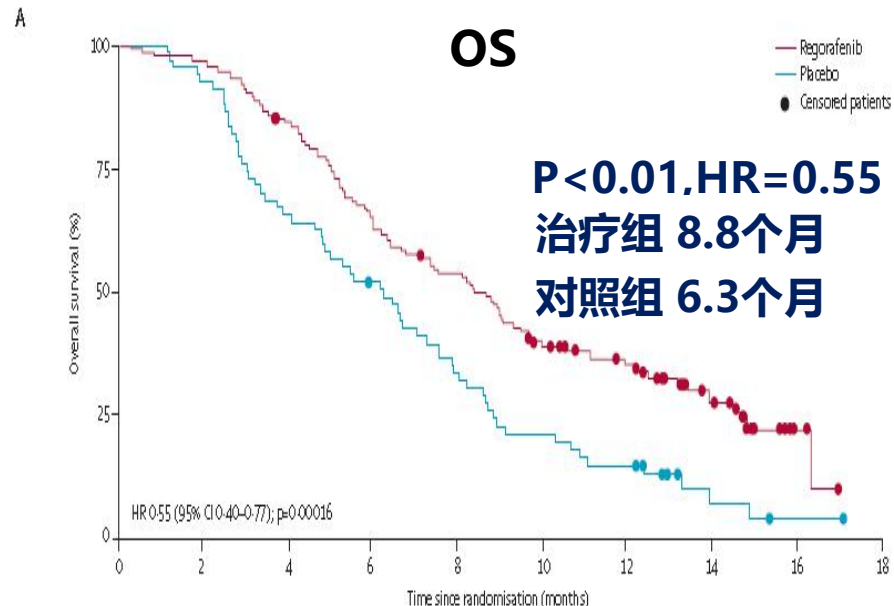
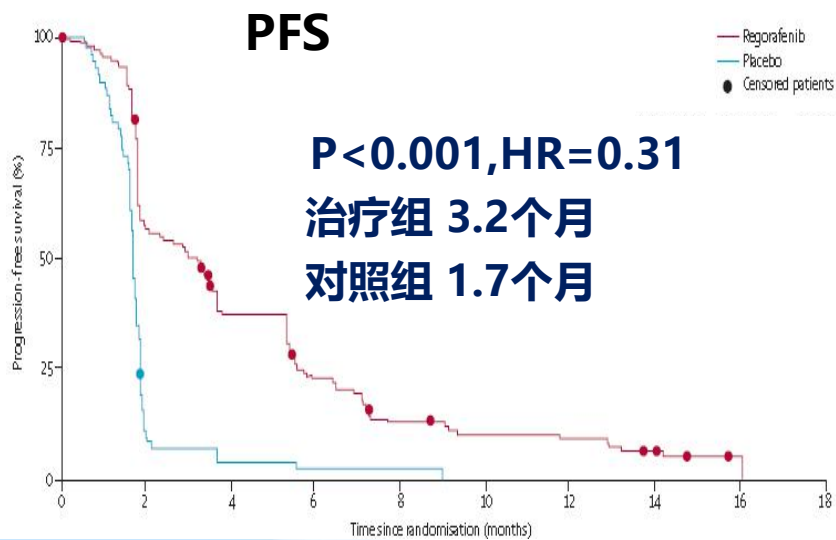
分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗（RAS 和 BRAF 均野生型）	西妥昔单抗±伊立替康（之前未行西妥昔单抗治疗）（1A 类证据）； 瑞戈非尼 ^b （1A 类证据）； 呋喹替尼 ^k （1A 类证据）； 曲氟尿苷替匹嘧啶^l（1A 类证据）	临床研究 ^j ； 免疫检查点抑制剂（PD-1 单抗）（MSI-H 或 dMMR） ^m （2A 类证据）	抗 HER2 治疗（HER2 扩增）^o（2B 类证据）； 雷替曲塞（既往未接受此治疗）（3 类证据）； 最佳支持治疗； 其他局部治疗（3 类证据）
已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗（RAS 或 BRAF 突变型）	瑞戈非尼 ^b （1A 类证据）； 呋喹替尼 ^k （1A 类证据）； 曲氟尿苷替匹嘧啶^l（1A 类证据）	临床研究 ^j ； 免疫检查点抑制剂（PD-1 单抗）（MSI-H 或 dMMR） ^m （2A 类证据）	雷替曲塞（既往未接受此治疗）（3 类证据）； 最佳支持治疗； 其他局部治疗（3 类证据）； 伊立替康+西妥昔单抗+维莫非尼（RAS 野生 / BRAF V600E 突变） ⁿ （2B 类证据）； 达拉菲尼+曲美替尼+西妥昔单抗（RAS 野生 / BRAF V600E 突变）（2B 类证据） ⁿ

• 标红为2020版增加内容

说明1：瑞戈非尼中国注册研究 CONCUR



40%左右的患者既往未接受任何靶向治疗药物



说明2：瑞戈非尼的起始剂量ReDOS研究

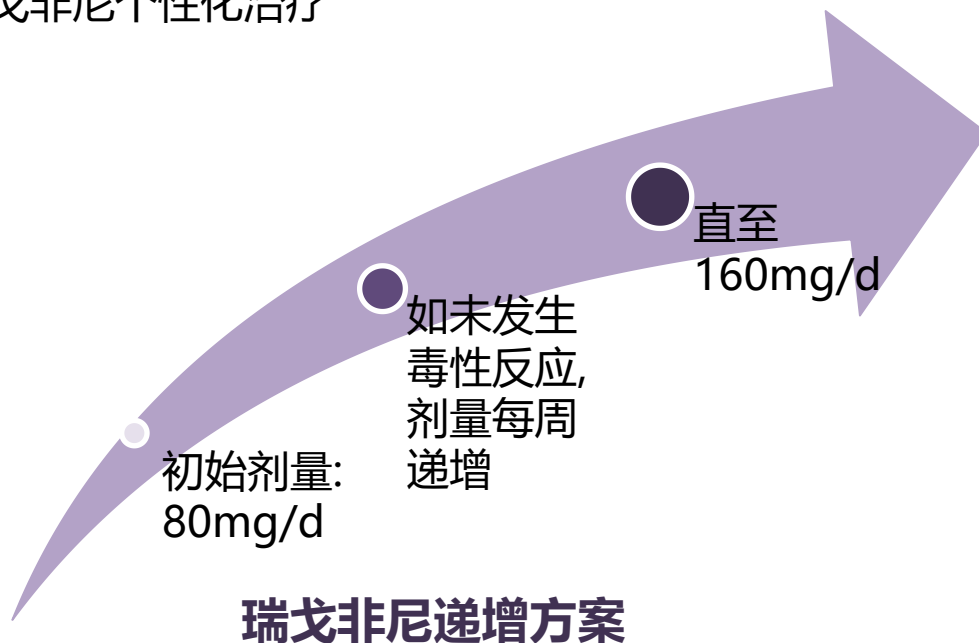
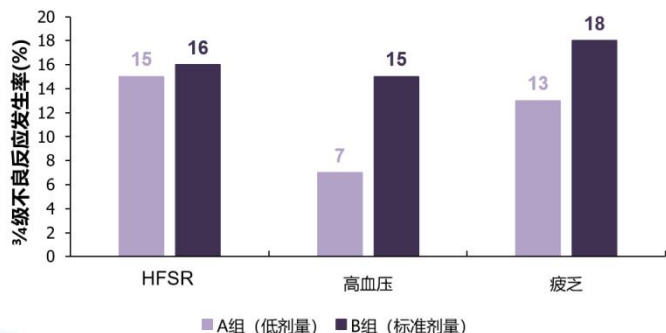


研究结论（与标准剂量组相比, 瑞戈非尼低剂量组）：

- 研究发现瑞戈非尼低剂量初始, 每周递增方案较标准方案(160mg/d)表现出了更好的患者依从性及更少的AE发生率
- 低剂量起始组较标准方案表现出更优的OS获益以及相结论似的PFS获益（更多地药物暴露总量？）
- 研究结果有助于确定更优的瑞戈非尼个性化治疗

与标准剂量组相比, 瑞戈非尼低剂量组:

- 在本研究中, 与标准剂量组相比, 瑞戈非尼低剂量组的3/4级毒性反应(HFSR, 高血压, 疲乏)总发生率更低



说明3： 呋喹替尼中国注册研究 FRESCO

入选标准

二线及以上标准化疗失败的晚期结直肠癌患者
入选患者：519例
随机分配 N=416

R
2:1

呋喹替尼 + BSC
5 mg qd, 4周一疗程
(N=278)

安慰剂 + BSC
(N=138)

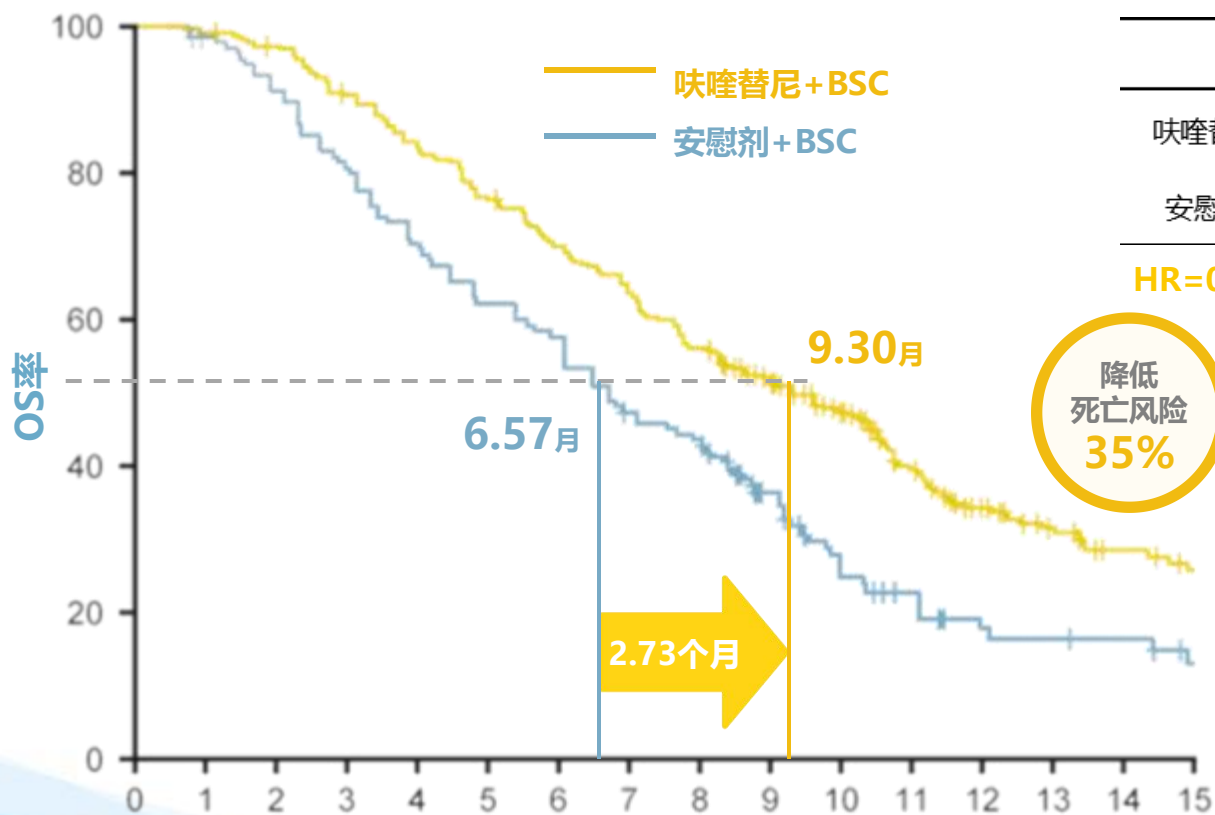
治疗直至疾病进展、毒性不能耐受、撤回知情等

每八周根据RECIST V 1.1进行疗效评估

- 多中心，随机，双盲安慰剂对照III期研究
- 分层因素：既往抗VEGF使用情况; *K-RAS*基因状态
- 脱落率1.8%*
- 主要终点：总生存期 (OS)
- 关键次要终点：无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、稳定持续时间 (DOS)、安全性

说明3： 呋喹替尼中国注册研究 FRESCO

- mOS: 呋喹替尼组和安慰剂组分别为9.30 vs 6.57个月, HR=0.65(p < 0.001)



	中位OS (月)	95% CI(月)
呋喹替尼组	9.30	8.18-10.45
安慰剂组	6.57	5.88-8.11

HR=0.65 [95%CI,0.51-0.83] P < 0.001

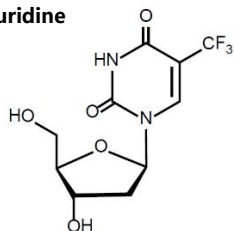
首要研究终点: OS

说明4：姑息治疗组三线方案增加曲TAS-102 (1A类证据)

朗斯弗® (曲氟尿苷替匹嘧啶片)

**抗肿瘤成分
FTD
(三氟胸苷)**

Trifluridine

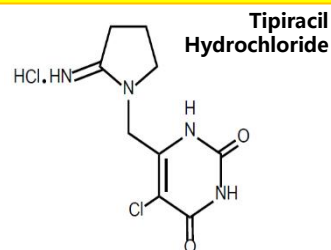


1

**掺入DNA
导致其功能障碍
发挥抗肿瘤作用**

+
:
摩尔比

**TP抑制剂
TPI
(盐酸替匹嘧啶)**



0.5

**抑制TP酶
阻止FTD降解
提高抗肿瘤药物浓度
抵抗5-FU耐药**

说明4：姑息治疗组三线方案增加曲TAS-102 (1A类证据)

国际RECURSE¹

n=800

转移性结直肠癌

- 既往接受过两种以上方案的治疗（含辅助化疗）；
- 对下列药物无反应或不耐受；
 - 氟嘧啶
 - 伊立替康
 - 奥沙利铂
 - 贝伐单抗
 - KRAS野生型的EGFR单抗
- ECOG PS 0-1
- 年龄 ≥18岁

R
2:
1

朗斯弗®
35mg/m², po., bid.,
d1-5, d8-12, q4wk

安慰剂

亚太TERRA²

n=406

转移性结直肠癌

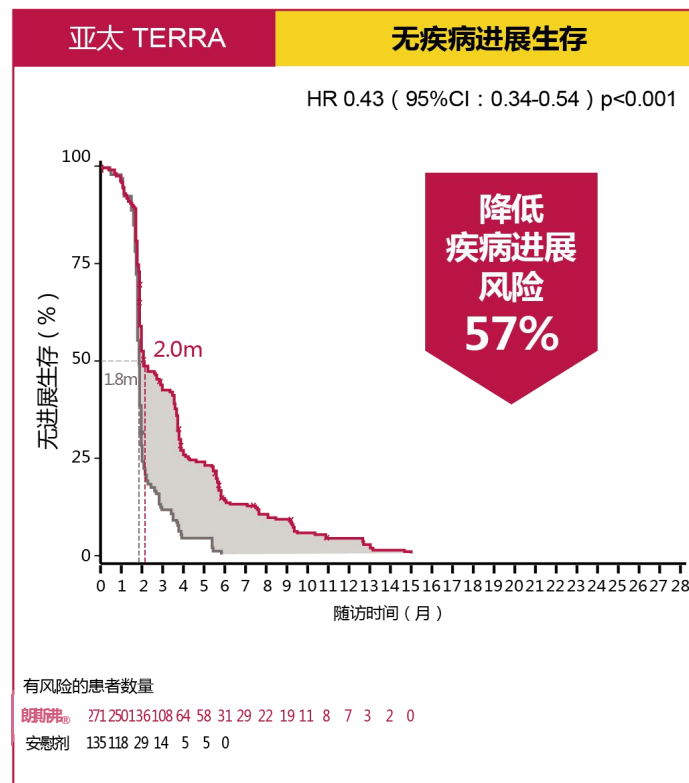
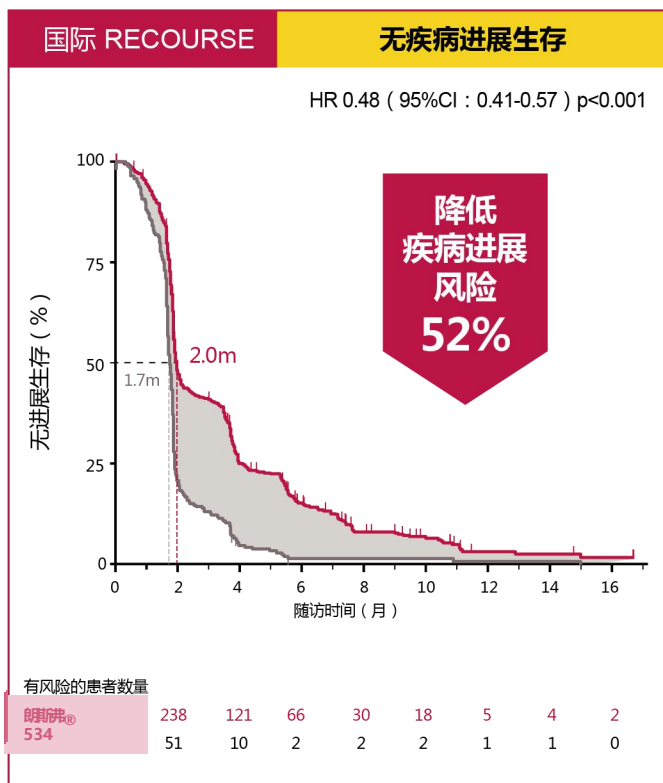
- 之前接受过两种或更多方案的治疗；
- 对下列药物无反应或不耐受；
 - 氟嘧啶
 - 伊立替康
 - 奥沙利铂
- ECOG PS 0-1
- 年龄 ≥18岁

R
2:
1

朗斯弗®
35mg/m², po., bid.,
d1-5, d8-12, q4wk

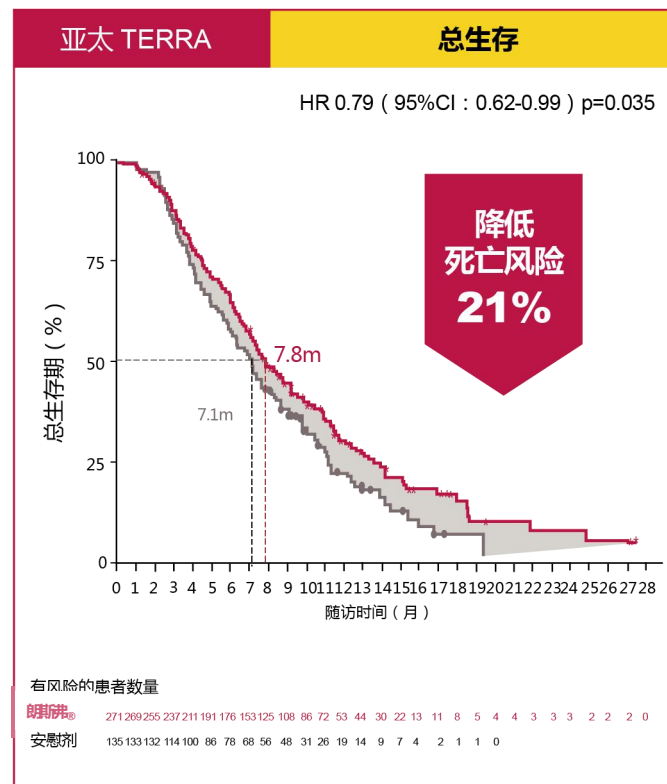
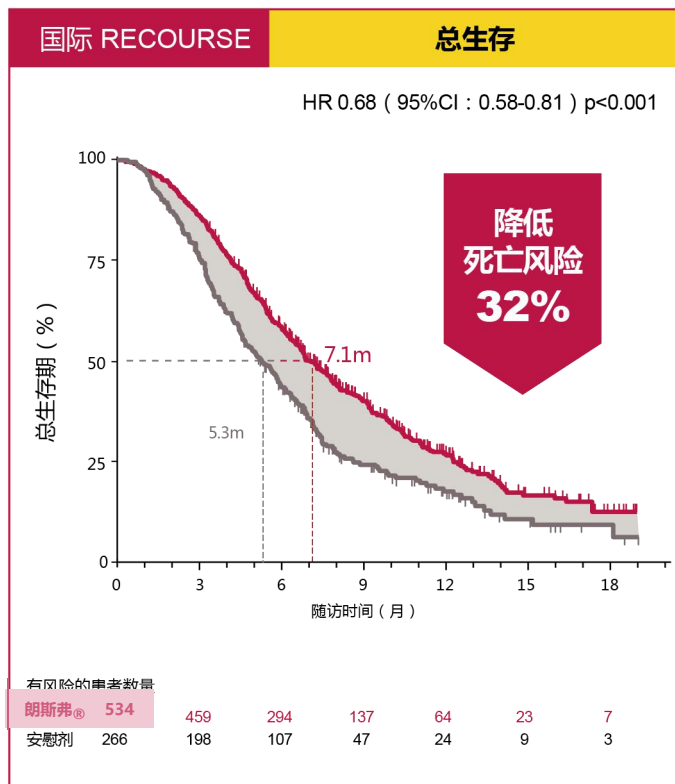
安慰剂

说明4：姑息治疗组三线方案增加曲TAS-102 (1A类证据)



国际RECOURSE和亚太TERRA研究显示：TAS-102显著降低进展风险

说明4：姑息治疗组三线方案增加曲TAS-102 (1A类证据)



国际RECURSE和亚太TERRA研究显示：TAS-102显著降低死亡风险

说明4：姑息治疗组三线方案增加曲TAS-102 (1A类证据)

国际 RECURSE	不良事件 (摘录)			
	TAS-102组 (n=533)		安慰剂组 (n=265)	
	所有级别	≥3级以上	所有级别	≥3级以上
血液学, n (%)				
白细胞减少症	407 (77%)	113 (21%)	12 (5%)	0
中性粒细胞减少症	353 (67%)	200 (38%)	2 (<1%)	0
贫血	404 (77%)	96 (18%)	87 (33%)	8 (3%)
非血液学(自觉症状), n (%)				
恶心	258 (48%)	10 (2%)	63 (24%)	3 (1%)
呕吐	148 (28%)	11 (2%)	38 (14%)	1 (<1%)
食欲下降	208 (39%)	19 (4%)	78 (29%)	13 (5%)
疲倦	188 (35%)	21 (4%)	62 (23%)	15 (6%)
腹泻	170 (32%)	16 (3%)	33 (12%)	1 (<1%)
乏力	97 (18%)	18 (3%)	30 (11%)	18 (3%)
口腔炎	43 (8%)	2 (<1%)	17 (6%)	0
手足综合征	12 (2%)	0	6 (2%)	0
心脏缺血	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

亚太 TERRA	不良事件 (摘录)			
	TAS-102组 (n=271)		安慰剂组 (n=135)	
	所有级别	≥3级以上	所有级别	≥3级以上
血液学, n (%)				
白细胞减少症	190 (70.1%)	56 (20.7%)	4 (3.0%)	0
中性粒细胞减少症	182 (67.2%)	90 (33.2%)	1 (0.7%)	0
贫血	209 (77.1%)	48 (17.7%)	52 (38.5%)	8 (5.9%)
非血液学(自觉症状), n (%)				
恶心	98 (36.2%)	2 (0.7%)	15 (11.1%)	0
呕吐	50 (18.5%)	2 (0.7%)	5 (3.7%)	0
食欲下降	67 (24.7%)	2 (0.7%)	10 (7.4%)	0
疲倦	55 (20.3%)	4 (1.5%)	9 (6.7%)	0
腹泻	40 (14.8%)	2 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
乏力	20 (7.4%)	2 (0.7%)	5 (3.7%)	0
口腔炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
高血压	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
肝功能损害	1 (0.4%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

国际RECURSE和亚太TERRA研究显示：TAS-102主要是血液学毒性

说明5：抗HER2治疗之HERACLES研究

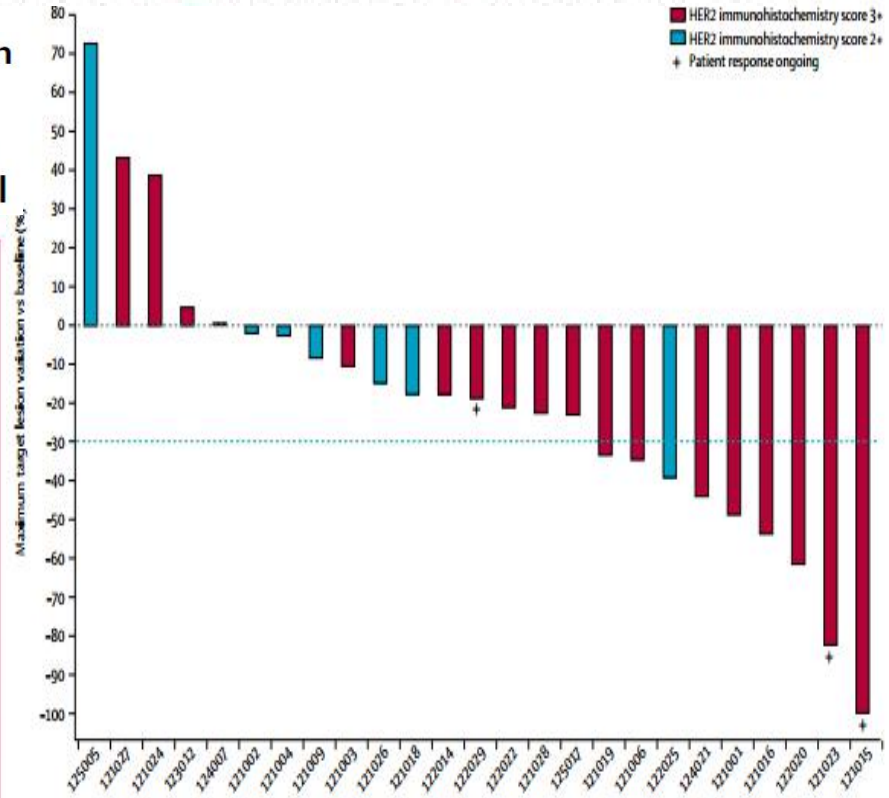
HER2 Amplification for Colo-Rectal Cancer Enhanced Stratification

Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial

	Patients given trastuzumab and lapatinib (n=27)
Complete response	1 (4%, -3 to 11)
Partial response	7 (26%, 9 to 43)
Stable disease ≥16 weeks*	8 (30%, 13 to 47)
Stable disease <16 weeks	4 (15%, 1 to 27)
Objective response	8 (30%, 14 to 50)
Disease control†	16 (59%, 39 to 78)
Duration of response (weeks)	38 (24 to 94+)
Time to response (weeks)	8 (3 to 16)

Data are n (% , 95% CI) or median (range). Response data are best response according to RECIST 1.1. RECIST=Response Criteria Evaluation in Solid Tumors.
*Including one unconfirmed partial response according to RECIST 1.1. †Defined as complete plus partial responses plus stable disease >16 weeks.

Table 2: Responses to treatment

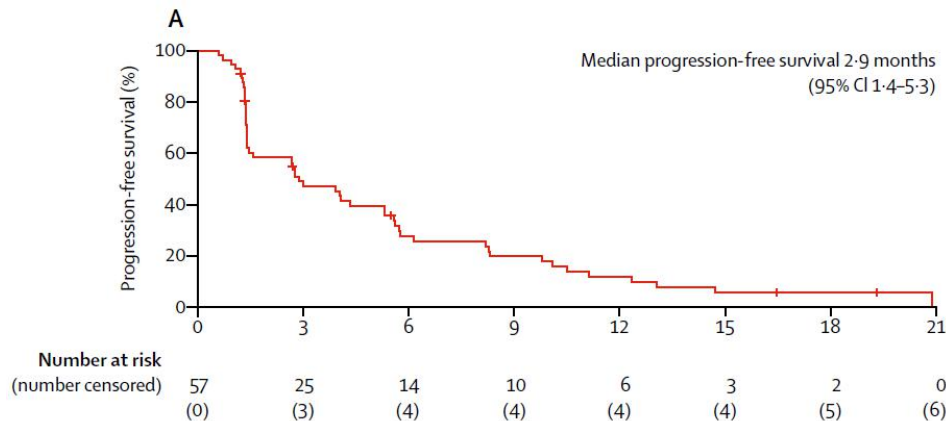


客观有效率：30%
中位PFS：21周

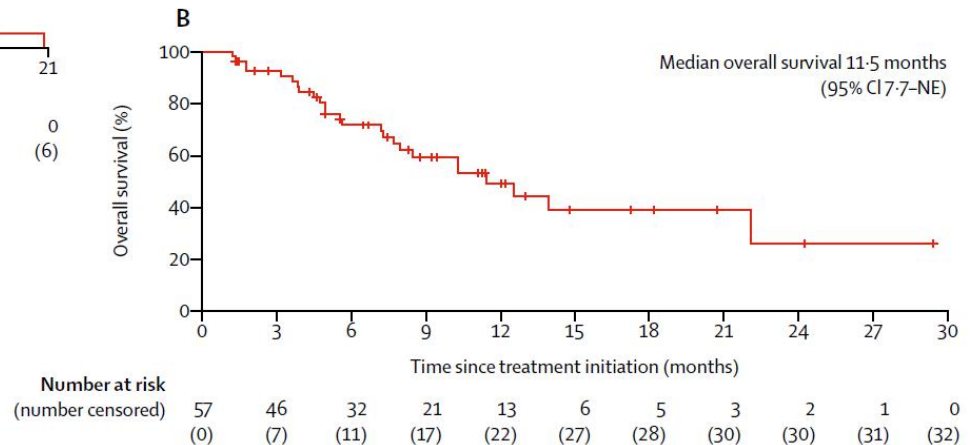
说明5：抗HER2治疗之MyPathway研究



Pertuzumab plus trastuzumab for *HER2*-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study



中位OS：11.5月
中位PFS：2.9月



Targeting Her-2...

研究	药物	N	ORR	DCR	PFS (月)	OS (月)
HERACLES	曲妥珠 +拉帕替尼	23	34.7%	78%	TTP: 5.5m HER-2 3+: 7.3m HER-2 2+: 4.2m	
My pathway	曲妥珠 +帕妥珠	57	32%	---	PFS: 2.9m KRAS野生: 5.3m KRAS突变: 1.4m	11.5m KRAS野生: 14.0m KRAS突变: 8.5m
HERACLES-B (LBA 35)	帕妥珠 +T-DM1	30	10%	80%	4.9m HER-2 3+: 5.7m HER-2 2+: 1.9m	---
TRIUMPH (526PD)	曲妥珠 +帕妥珠	18	35.3%	64.7%	4.0m	---
MOUNTAINEER (527PD)	曲妥珠 +突卡替尼	23	52.2%	91%	8.1m	18.7m

注释

添加关于HER2和NGS内容，鼓励患者参加临床研究

伊立替康+卡培他滨方案，但该方案的最适剂量和用法还有待进一步确定。对于UGT1A1*28和*6为纯合变异型或双杂合变异型的患者应降低伊立替康的剂量。

j. 标准治疗失败后或入组临床试验前，患者可考虑 HER2 免疫组化检测及在有资质的检测机构行二代测序（NGS）帮助指导后续药物治疗选择。鉴于目前药物治疗疗效仍存在不少局限，建议鼓励患者在自愿的前提下参加与其病情相符的临床试验。

k. 呋喹替尼^[12]是2018年9月获得中国CFDA（国家食品药品监督管理总局）批准的另一个晚期结直肠癌的小分子抗血管生成靶向药物。适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗、抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌患者。

转移性结肠癌的治疗

- **同时性转移性结肠癌**（见指南第3.2.1节）
 - 初始可切除患者的治疗原则（见指南第3.2.1.1节）
 - 初始不可切除患者的治疗原则（见指南第3.2.1.2节）
- **术后复发转移性结肠癌的治疗**（见指南第3.2.2节）
- **结肠癌的随访**

术后复发转移性结肠癌的治疗

- **可切除患者的治疗**

- 该组患者不存在原发瘤的问题，治疗原则参见“3.2.1.1 初始可切除患者的治疗原则”中“原发灶无症状”部分。

- **不可切除患者的治疗**

- 治疗原则参见“3.2.1.2 初始不可切除转移性结肠癌的治疗”中“原发灶无症状”部分。

转移性结肠癌的治疗

- **同时性转移性结肠癌**（见指南第3.2.1节）
 - 初始可切除患者的治疗原则（见指南第3.2.1.1节）
 - 初始不可切除患者的治疗原则（见指南第3.2.1.2节）
- **术后复发转移性结肠癌的治疗**（见指南第3.2.2节）
- **结肠癌的随访**

结肠癌的随访

目的 ^{a,b}	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I-III 期疾病的术后随访	1. 随访频率 I 期：每 6 个月一次，共 5 年； II-III 期：每 3 个月一次，共 3 年； 然后每 6 个月一次，至术后 5 年； 5 年后每年一次随访	较 I 级专家推荐更频密的随访频率	
	2. 随访内容（无特指时即为每次） a) 体格检查，强调肛门指诊 b) 血 CEA c) 肝脏超声检查（I-II 期） d) 每年一次胸腹盆 CT（III 期或 CEA、超声异常时） e) 结肠镜检查 ^c	胸腹盆腔增强 CT 曾经升高过的标志物	肝脏超声造影 ^d PET/CT ^e
IV 期转移瘤 R ₀ 切除/毁损后	1. 随访/监测频率：头 3 年每 3 个月一次，然后 6 个月一次至 5 年。5 年后 1 年一次	较 I 级专家推荐更频密的随访频率	
	2. 随访/监测内容 a) 体检 b) 血 CEA c) 每 6-12 月一次胸腹盆增强 CT	腹部盆腔 B 超检查 胸部 X 线照片 结肠镜检查 ^c 曾经升高过的标志物	肝脏超声造影 ^d PET/CT ^e

说明：原则

- 随访/监测的主要目的是发现那些还可以接受潜在根治为目的治疗的转移复发
- 没有高级别循证医学证据来支持什么样的随访/监测策略是最佳的
- 如果患者身体状况不允许接受一旦复发而需要的抗癌治疗，则不主张对患者进行常规肿瘤随访/监测
- 肠镜检查：推荐术后1年内进行结肠镜检查，如果术前因肿瘤梗阻无法行全结肠镜检查，术后3-6个月检查
- PET/CT仅推荐用于临床怀疑复发，但常规影像学阴性的时候，比如持续CEA升高；不推荐将PET列为常规随访/监测手段

2020版CSCO结直肠癌诊疗指南

如您对指南有任何反馈意见，请发送邮件至
colorectal@cSCO.org.cn

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南

组长：张苏展

副组长：李进、蔡三军、徐瑞华、章真

秘书：袁瑛、陈功、王晰程

专家组成员（按姓氏拼音排序）（*为执笔人）

蔡木炎	中山大学附属肿瘤医院病理科	任 黎*	复旦大学附属中山医院普外科
蔡三军	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	盛伟琪*	复旦大学附属肿瘤医院病理科
陈 功*	中山大学附属肿瘤医院结直肠外科	王 屹*	北京大学人民医院放射科
高远红	中山大学附属肿瘤医院放疗科	王晰程*	北京大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科
来茂德	浙江大学医学院病理学和病理生理学系	许剑民	复旦大学附属中山医院普外科
李 进	同济大学附属东方医院肿瘤内科	徐瑞华	中山大学附属肿瘤医院内科
李桂超*	复旦大学附属肿瘤医院放疗科	袁 瑛*	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科
李心翔*	复旦大学附属肿瘤医院大肠外科	张苏展	浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科
梁后杰	第三军医大学第一附属医院肿瘤科	章 真	复旦大学附属肿瘤医院放疗科
南克俊	西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科	周爱萍*	中国医学科学院附属肿瘤医院肿瘤内科

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

主要内容

指南总则、MDT原则、筛查和遗传学

影像学诊断与病理学诊断

非转移性结肠癌的治疗原则

转移性结肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗原则

直肠癌的治疗

- **非转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1节)**
 - 直肠腺瘤治疗原则 (见指南第4.1.1节) (略)
 - c T1-2N0直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1.2节)
 - cT3 / CT4 N + 患者的治疗 (见指南第4.1.3节)
- **转移 / 复发性直肠癌的治疗 (见指南第4.2节)**
 - 同时性转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.2.1节)
 - 术后复发转移性直肠癌的治疗 (见指南第4.2.2节)
- **直肠癌的随访 (见指南第4.3节)**

直肠癌的治疗

- **非转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1节)**
 - 直肠腺瘤治疗原则 (见指南第4.1.1节) (略)
 - **c T1-2N0直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1.2节)**
 - cT3 / CT4 N + 患者的治疗 (见指南第4.1.3节)
- **转移 / 复发性直肠癌的治疗 (见指南第4.2节)**
 - 同时性转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.2.1节)
 - 术后复发转移性直肠癌的治疗 (见指南第4.2.2节)
- **直肠癌的随访 (见指南第4.3节)**

c T1-2N0直肠癌的治疗原则

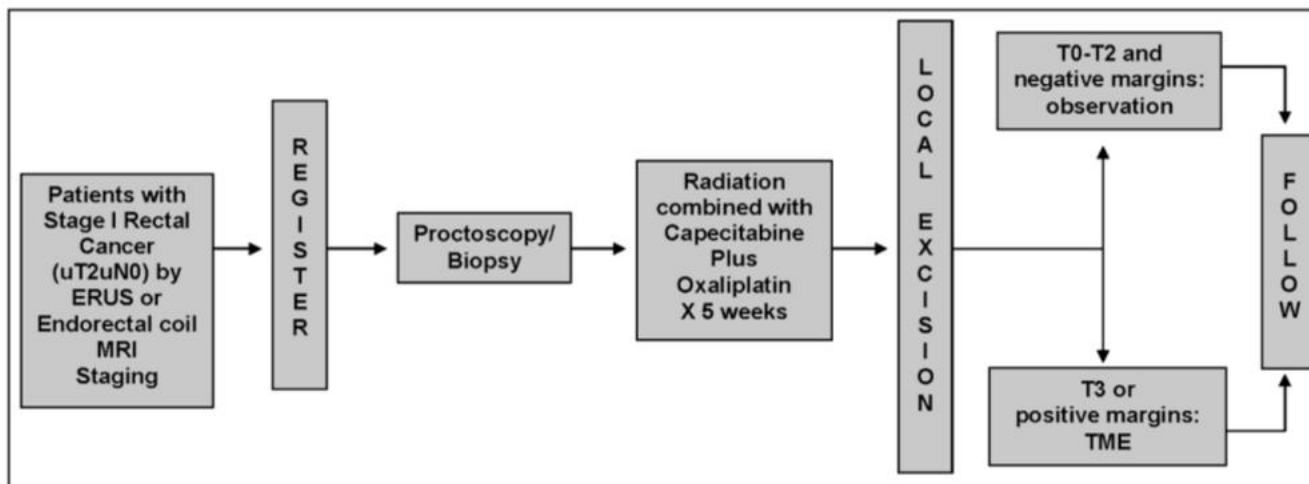
分期	分层	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
cT ₁ N ₀	保留肛门括约肌有困难 ^a	经肛门局部切除 ^c 直肠癌根治术 ^b	如患者有强烈保肛意愿： 术前同步放化疗，然后： 临床完全缓解（cCR） ^d - 观察等待 ^e	
	保留肛门括约肌无困难	直肠癌根治术 ^b	1. 内镜下切除 ^c 2. 经肛门局部切除（含TEM） ^c	
cT ₂ N ₀	保留肛门括约肌有困难 ^a	直肠癌根治术 ^b	如患者有强烈保肛意愿： 术前同步放化疗，然后： 临床完全缓解（cCR） ^d - 观察等待 ^e ycT1-经肛门局部切除 ycT2-直肠癌根治术 ^b	
	保留肛门括约肌无困难	直肠癌根治术 ^b		
cT _{1,2} N ₀	存在无法手术切除的医学因素		同步放化疗 ^f +密切随访	短程放疗 ⁱ +/-化疗 ^{h,j}

说明 1:

- ◆ 治疗原则：根治性手术
- ◆ 考虑点：肛门括约肌是否保留-保肛有困难，患者对保肛有强烈愿望
 1. c T1N0：经肛门局部切除：cCR-观察等待
 2. c T2N0：术前同步放化疗后
 - cCR-观察等待
 - ycT1-经肛门局部切除
 - ycT2-直肠癌根治术
- ◆ 局部切除术后病理检查具有以下情况之一时，需要挽救性直肠癌根治术
 1. 肿瘤组织学分化差、脉管浸润、切缘阳性、肿瘤浸润超过黏膜下肌层外1/3 (sm3级) SM>1mm, 或T2期肿瘤
 2. 如不接受挽救性手术，应行放化疗

说明 1:

cT2N0 ACOSOG Z6041

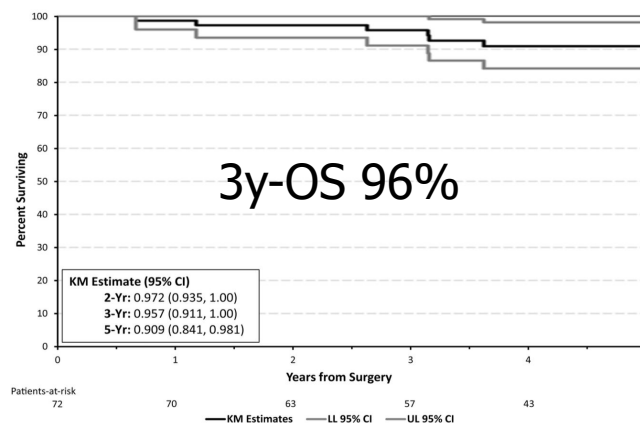
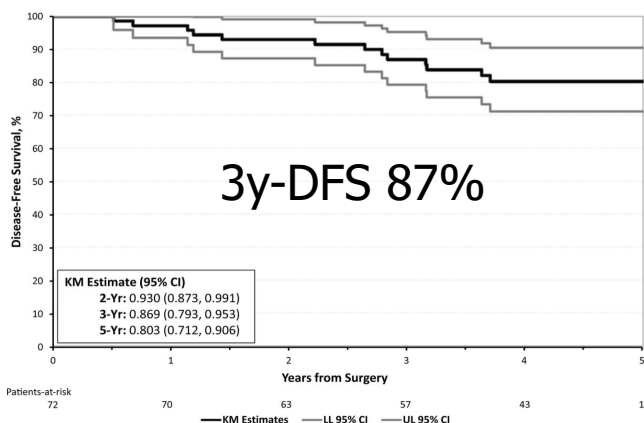


49% ypT0/Tis

14%ypT1

31%ypT2

4%ypT3



说明 2:

◆ 临床完全缓解 cCR 共识:

1. 肛门指诊：原肿瘤区域正常，无肿瘤性肿块可触及；
2. 内窥镜：白色、扁平的黏膜瘢痕，伴周围毛细血管扩张，无肿瘤性溃疡或结节，黏膜活检为癌细胞阴性
3. 盆腔高分辨率MRI：
 - T2加权：黑，无中等强度的T2信号
 - 无肿大的淋巴结征象；
 - DW图像在B800-B1000期间无可视化信号，伴或不伴ADC图上无信号或低信号
 - 肿瘤区域的肠管肠壁表现为均质、线性的信号

◆ 等待观察 (watch and wait) : 因诊断的局限性, 属于探索方法

1. 需要与病人有充分沟通-告知cCR与pCR之间的判断符合率不高, 复发风险高于标准治疗, 但复发后挽救成功率较高
2. 需要放疗后较高频度的随访: 出现复发的高危时间在2年内, 建议2年内每1-2个月随访

直肠癌的治疗

- **非转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1节)**
 - 直肠腺瘤治疗原则 (见指南第4.1.1节) (略)
 - cT1-2N0直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1.2节)
 - **cT3 / CT4 N+ 患者的治疗 (见指南第4.1.3节)**
- **转移 / 复发性直肠癌的治疗 (见指南第4.2节)**
 - 同时性转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.2.1节)
 - 术后复发转移性直肠癌的治疗 (见指南第4.2.2节)
- **直肠癌的随访 (见指南第4.3节)**

cT3 / CT4 N + 直肠癌 · 多学科综合治疗策略

此章节内容适用于经MRI评估肿瘤下极距肛缘10cm以下的中低位直肠癌

分期	分层	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
cT3N0	有腹膜覆盖的中位直肠	同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c (1A类证据)	短程放疗 ^d +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c (1B类证据)	经腹切除 ^b +/-辅助化疗 ^{c,e,f}
	无腹膜覆盖的中位直肠或低位直肠	同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c (1A类证据)	短程放疗 ^d +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c (1B类证据)	
cT4, 任何N或任何cT, N1-2或局部不可切除	无	同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c (1A类证据)	化疗 ^g +同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +/-化疗 ^h (2A类证据)	
cT _{3,4} 或N ₊	存在无法手术切除的医学因素	同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +辅助化疗 ^c (1A类证据)	化疗 ^g +同步放化疗 ^a +经腹切除 ^b +/-化疗 ^h (2A类证据)	
cT _{3,4} N ₀ /任何T, N ₊ , 存在综合治疗禁忌或其他原因未行术前放疗者	经腹切除pT ₁₋₂ N ₀	观察		
	经腹切除pT ₃₋₄ N ₀ 或任何pT, N ₁₋₂	再评估: 辅助化疗 ^c +辅助放化疗 ^a +辅助化疗 ^c (1A类证据)	再评估: 辅助放化疗 ^a +辅助化疗 ^c (1B类证据)	
<u>cT_{3,4}或N₊</u>	<u>保肛有困难且有强烈保肛意愿的患者, 经新辅助放化疗后cCR者</u>		<u>观察等待</u> (2B类证据)	

解读内容

局部进展期直肠癌的术前术后治疗（8点说明）

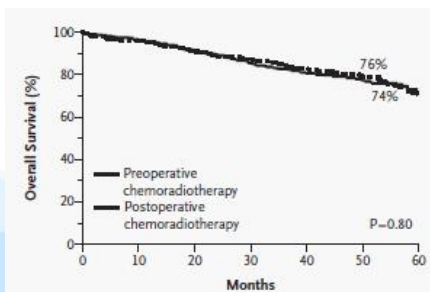
1. 术前同步放化疗
2. 分层治疗
3. 放疗方式：长程与短程
4. 术前放化疗的药物选择
5. 放疗-手术间期
6. 放疗技术
7. 辅助化疗
8. 保肛意愿强烈之新辅助放化疗

说明 1：术前新辅助放化疗

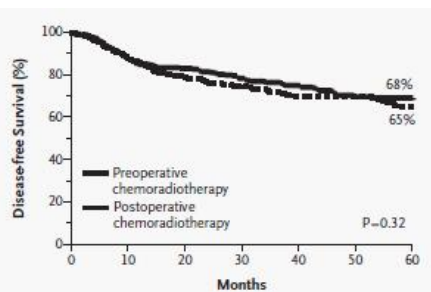
1. 术前放化疗优于术后放化疗
2. 术后放化疗仅在术前因综合治疗禁忌等原因未行新辅助放化疗者

	术前放化疗	术后放化疗	P值
5年总生存	76%	74%	0.80
局部复发	6%	13%	0.006
远处复发	36%	38%	0.84
3-4级毒性	27%	40%	0.001
长期毒性	14%	24%	0.01
保肛率	39%	19%	0.04

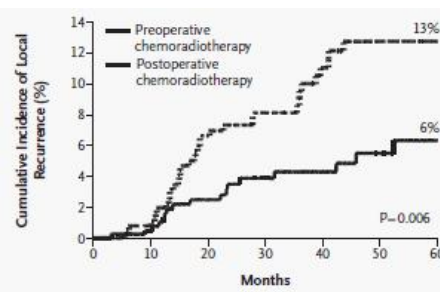
OS



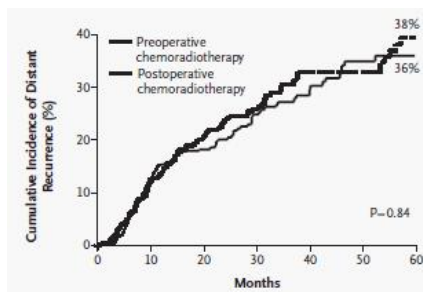
DFS



局部复发



远处复发



说明 2: 分层治疗-参考ESMO危险度分层

考虑条件:

1. 具有成熟MDT综合治疗的中心
2. 是在有高质量MRI影像及放射诊断医师进行分期

风险组	TN亚分期	可能的治疗选择	进一步考量
极早期	cT1 sm1 N0 (ERUS和MRI证实)	局部切除(TEM) 若为pT1期且无不良特征, TEM即已足够; 若存在不良病理组织学特征(sm \geq 2, G3, V1, L1), 则需要进行标准根治性切除(TME)	若存在病理学不良特征, 作为一种替代选择, 可采用TEM加挽救性(或辅助性)CRT来治疗存在围手术期高风险的患者(但尚未证实对于局部复发风险较高的pT2期患者有获益)
早期(好)	cT1-cT2; 中/高位的cT3a/b, cN0(或高位的也可cN1), MRF-, EMVI-	直接手术(TME)是标准治疗方式。若伴有意料之外的病理组织学征象(CRM+, 淋巴结外受累/N2), 则考虑进行术后CRT/CT(参见表7的术后推荐)	对于虚弱、手术高风险或者拒绝根治性手术的患者, 可行CRT后评估, 然后局部切除, 或如果达到cCR, 则进行“观察与等待”, 予以器官保留
中期	非常低位的cT3a/b, 提肛肌清晰, MRF清晰, 或中/高位cT3a/b, cN1-2 (非结外受累), 无EMVI	仅当确保可行高质量TME术时(并且局部复发 \leq 5%)时, 直接手术(TME)是标准治疗; 否则, 行术前SCPRT(5 \times 5 Gy)或CRT, 然后TME	若给予CRT后获得cCR, 手术高风险患者则可考虑“观察与等待”
差	cT3c/d或极低位, 提肛肌高危受累, MRF清晰; 中位cT3c/d, cN1-N2(结外受累), EMVI+, 局限性cT4aN0	术前SCPRT(5 \times 5Gy)或CRT, 然后行TME, 这取决于对肿瘤消退情况的需求	若给予CRT后获得cCR, 手术高风险患者则可考虑“观察与等待”
晚期(极差)	cT3伴任何MRF受累, 任何cT4a/b, 侧方淋巴结+	术前CRT后行手术(TME, 若肿瘤范围较大, 则可采取更广泛的手术), 或者术前SCPRT(5 \times 5 Gy), 然后FOLFOX化疗, 延迟手术	对于虚弱患者/老年人或者存在无法耐受CRT的严重合并症的患者, 作为一种替代选择, 单独使用5 \times 5Gy放疗并延迟手术。

说明3：长程放疗与短程放疗

基本概念

- **长程放疗(Long-course radiotherapy, LR)**

45-50.4Gy / 25-28F / 35-42d

放疗后4-6周手术治疗

少数欧洲国家,美国标准治疗

- **短程放疗(Short-course radiotherapy, SR)**

25Gy / 5F / 7d (5Gy × 5d)

放疗后1周内手术治疗

北欧国家标准治疗

说明3：长程放疗与短程放疗

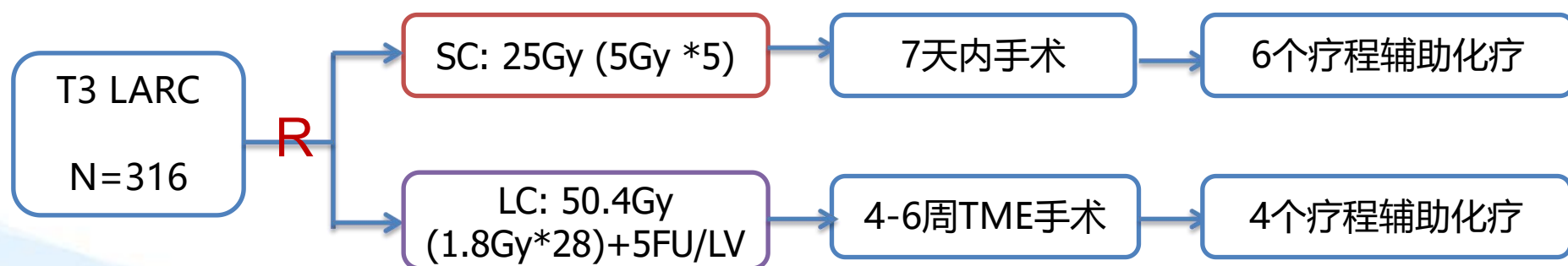
Trans-Tasman Radiation Oncology Group : Trial 01.04

VOLUME 30 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

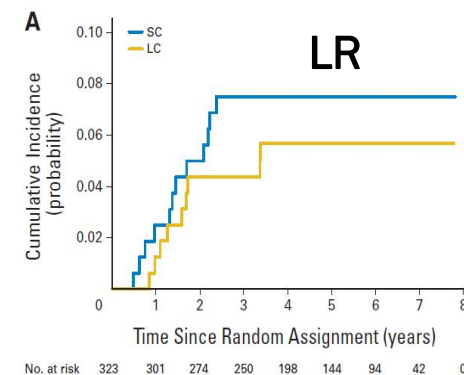
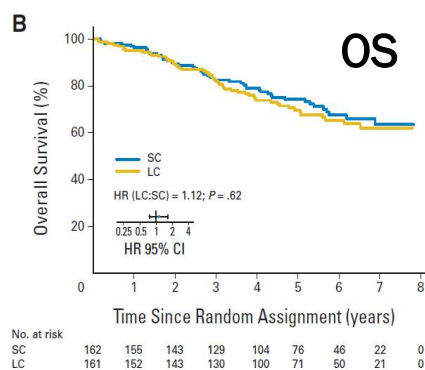
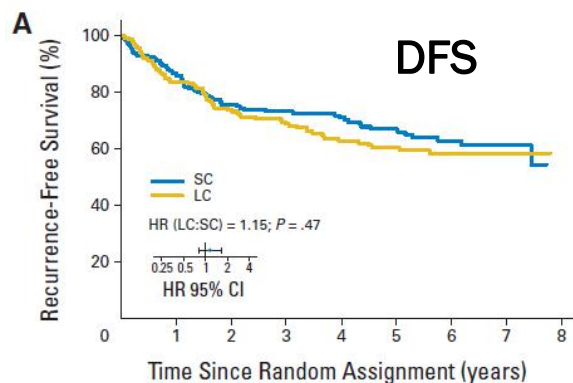
Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer:
Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04



说明3：长程放疗与短程放疗

Trans-Tasman Radiation Oncology Group : Trial 01.04

1. 治疗目标人群：MRI或超声分期的T3
2. 无复发生存率、总生存率无明显差异
3. 局部复发 :7.5% vs 4.4% P=0.24, 低位:($<5\text{cm}$) 6/48 vs 1/31



说明3：长程放疗与短程放疗

Trans-Tasman Radiation Oncology Group: Trial 01.04

1. 肿瘤降期：长程 > 短程

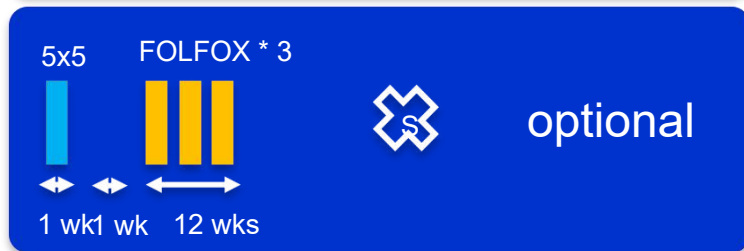
2. 毒性相似

因素	手术发现	SC		LC		p 值
		No. of Pts	%	No. of Pts	%	
距肛距离	0- 5cm	48	30	30	19	0.017
	5- 10 cm	86	54	87	55	
	10-12 cm	24	15	40	25	
ypT	0	2	1	24	15	<0.001
	1	7	4	4	3	
	2	35	22	43	27	
	3	106	67	82	52	
	4	8	5	4	3	
T降期	降期 ypT0-2	44	28	71	45	0.002
	未改变 ypT3	106	67	40	25	
	升期 ypT4	8	5	4	3	

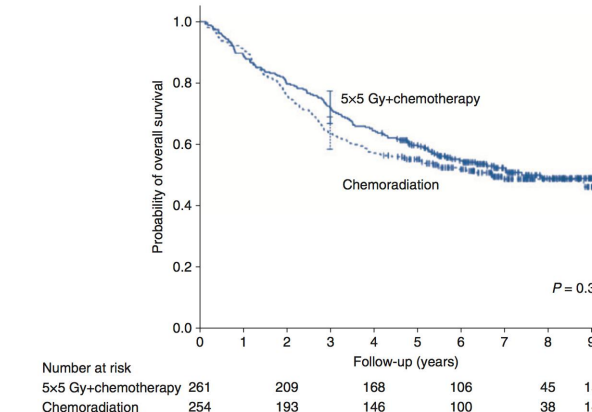
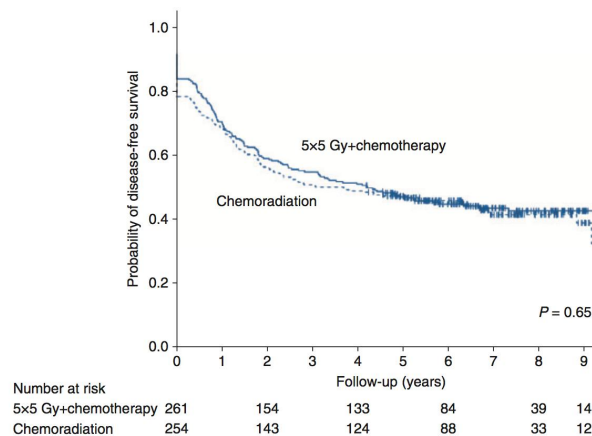
说明3：长程放疗与短程放疗

Polish II

Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study



pCR: 16% vs 12%, p=0.17



B. Ciseł, Annals of Oncology 30: 1298–1303, 2019

说明3：长程放疗与短程放疗

CSCO指南

- **建议行多学科讨论是否采用短程放疗，主要考虑其降期的必要性和可能的长期毒性反应**
 - **短程放疗：相对局限的肿瘤、淋巴结无转移**
 - **长程放疗：期望通过放疗降期后获得R0切除**

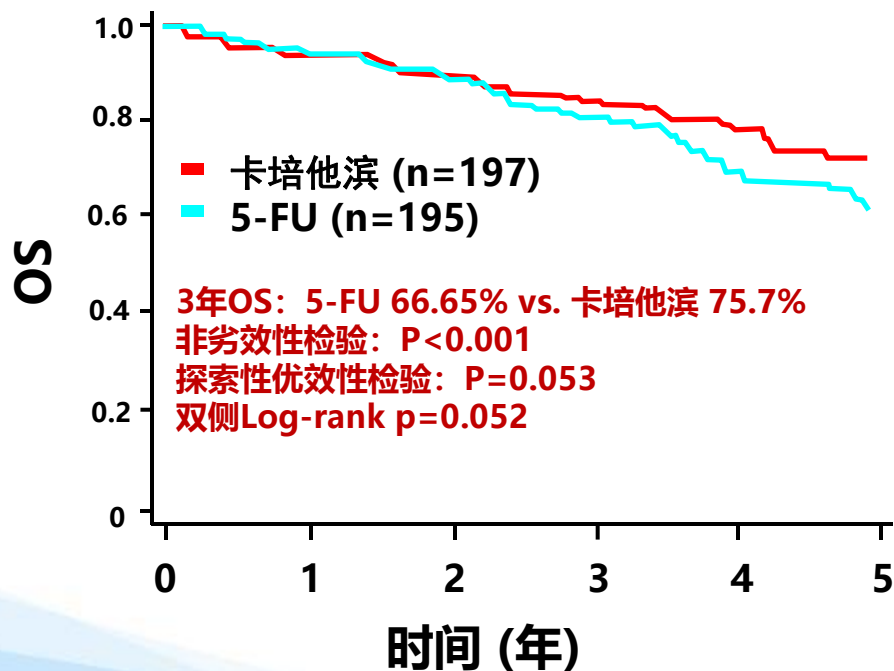
说明4：术前放化疗中的药物选择

1. 5-FU / 卡培他滨
2. 奥沙利铂
3. 伊立替康

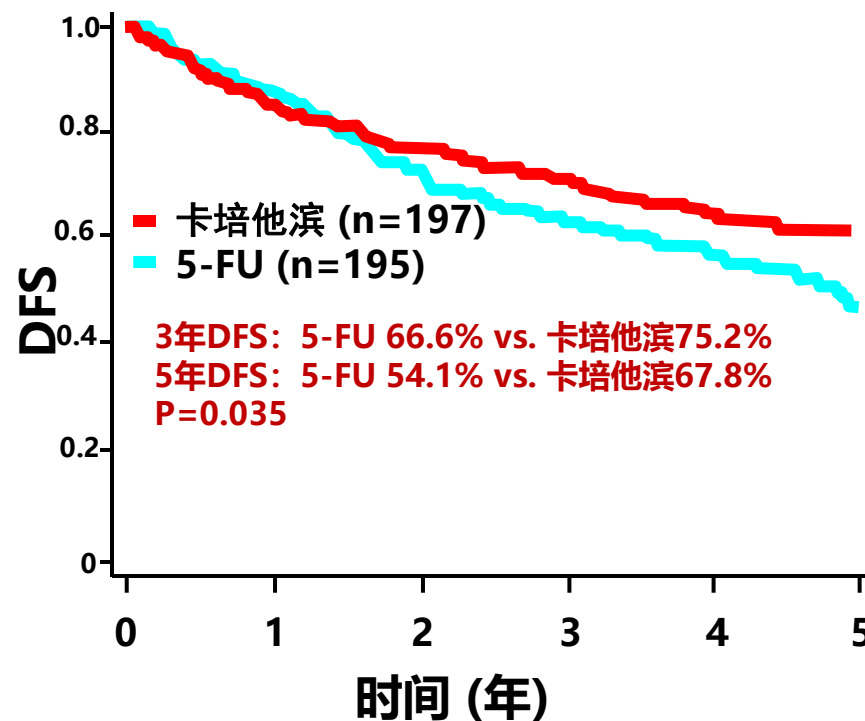
说明4：术前放化疗中的药物选择

5-FU vs 卡培他滨 德国III期随机研究

OS (主要终点)



DFS (次要终点)



说明4：术前放化疗中的药物选择

— 5-FU vs 卡培他滨：NSABP R04研究(Ⅲ期)

结论：5-Fu与CAPE疗效与毒副反应相当

Table 2. Comparison of FU With CAPE: NSABP R-04

End Point	FU (± OX)			CAPE (± OX)			P
	No. of Patients	%	95% CI (%)	No. of Patients	%	95% CI (%)	
pCR	138 of 777	17.8	15.1 to 20.6	161 of 779	20.7	17.9 to 23.7	.14
SSS	463 of 780	59.4	55.8 to 62.8	462 of 779	59.3	55.8 to 62.8	.98
SD	43 of 202	21.3	15.9 to 27.6	44 of 209	21.1	15.7 to 27.2	.95
Grade 3-5 diarrhea*	75 of 639	11.7	9.3 to 14.5	75 of 641	11.7†	9.3 to 14.4	1.0

Abbreviations: CAPE, capecitabine; FU, fluorouracil; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OX, oxaliplatin; pCR, pathologic complete response; SSS, sphincter-sparing surgery; SD, surgical downstaging.
 *Restricted to the postamendment population, groups 3-6.
 †Two patients in the CAPE + OX arm died as a result of diarrhea.

- CSCO指南：对5-FU和卡培他滨推荐等级相同
- 卡培他滨口服方案在同步放化疗中使用较为便利

说明4：术前放化疗中的药物选择

奥沙利铂

奥沙利铂在LARC术前CRT的研究荟萃

Study	# Pts	ChemoRT Regimen	ypCR Rate (%)
ACCORD 12 (JCO 2010)	291	Cape+RT	14
	293	Cape + Oxali 50mg/m ² wkly+RT	19 (p=0.09) 5.3% ↑
STAR-01 (JCO 2011)	379	FU CI+RT	16
	368	FU CI + Oxali 50mg/m ² wkly+RT	16 (p=NS)
CAO/ARO/AIO-04 (Lancet Oncol 2012)	623	FU CI+RT	13
	613	FU CI + Oxali 50mg/m ² wkly+RT	17 (p=0.04)* 4.0% ↑
PETACC-5 (PASC0, 2013)	547	Cape+RT	12
	547	Cape + Oxali 50mg/m ² wkly+RT	14 (p=0.27)
NSABP R-04 (JCO 2014)	636	FU/Cape+RT	18
	640	FU/Cape + Oxali 50mg/m ² wkly+RT	20 (p=0.42)

- 5个CRT使用奥沙利铂RCT：
- 仅CAO/ARO/AIO-04研究加入奥沙利铂后显著提高了pCR率
- 加入奥沙利铂显著提高了毒性
- 部分研究仍需等待长期结果

CSCO指南

- 不建议临床试验以外直肠癌放疗同时应用奥沙利铂

说明4：术前放化疗中的药物选择

- 伊立替康
 - II期临床研究，提示在直肠癌术前同步放化疗取得了满意的疗效，但仍没有III期研究结果
- 靶向药物

CSCO指南

- 不建议临床试验以外直肠癌放疗同时应用下列四药：
伊立替康、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗

说明5：新辅助放疗后至手术的间隔时间

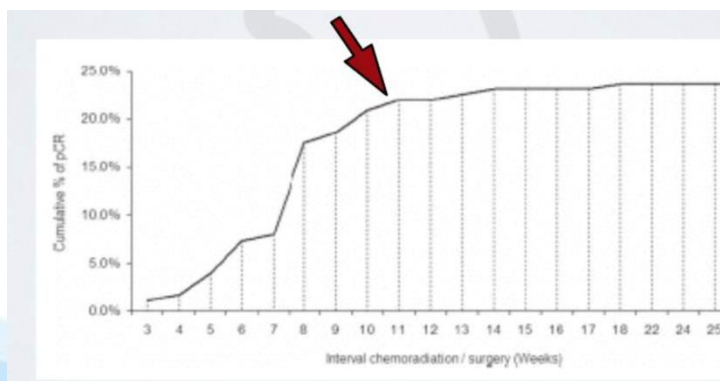
- 回顾性研究
 - 延长放化疗后-手术的时间间隔, pCR提高
 - 放疗后12周左右, 出现坪台期

ORIGINAL ARTICLES

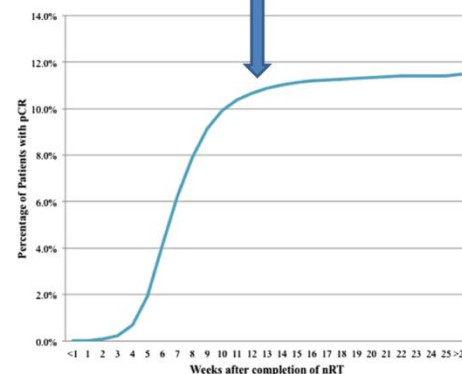
Ann Surg 2009

Predictive Factors of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer

Matthew F. Kalady, MD,*[†] Luiz Felipe de Campos-Lobato, MD,* Luca Stocchi, MD,* Daniel P. C. David Dietz, MD,* Ian C. Lavery, MD,* and Victor W. Fazio, MD*



Observational



Probst CJ Am Coll Surg 2015;221:430-440

说明5：新辅助放疗后至手术的间隔时间

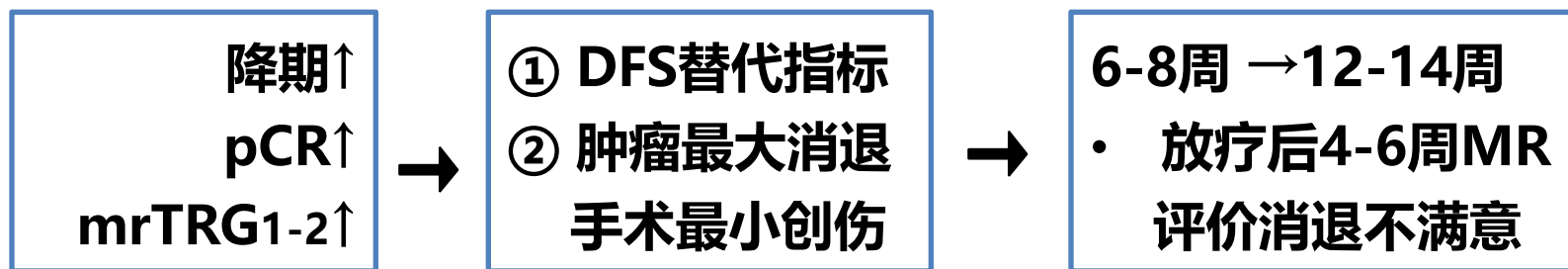
研究	病例数	间期	结果
Lyon 90-01 (1999)	201	4w 8w	7% 14%
Tulchinsky (2008)	132	<7w >7w	17% 35% (pCR + near pCR)
Kalady (2009)	306	<8w >8w	16% 31%
GRECCAR-6 (2016)	265	7W 11W	15% 17.4%
Adams (2016)	237	6W 12W	9% 20%

J Clin Oncol 1999; 17: 2396.
 Annals of Surgical Oncology 15(10):2661–2667.
 Ann Surg. 2009 Oct;250(4):582-9.
 JCO 2016; 34: 3773
 ESMO 2016

说明5：新辅助放疗后至手术的间隔时间

ESMO 2016

A Longer Interval Between Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery Urged in Locally Advanced Rectal Cancer



CSCO指南

- 长程放化疗后，等待5-12周再行手术治疗
 - 术前放化疗毒性得到充分的恢复
 - 术前放化疗降期效应充分的显现

说明6：放疗技术 调强放疗（IMRT）与三维放疗（3D-CRT）

IMRT靶区的剂量分布优于3DCRT

Table 1 Dosimetric summary of target volumes

		D ₉₅ (Gy)			D _{min} (Gy)			D _{max} (Gy)		
		c3DCRT	f3DCRT	IMRT	c3DCRT	f3DCRT	IMRT	c3DCRT	f3DCRT	IMRT
GTV	mean	47.5	47.5	46.9	46.7	46.6	45.1	50.2	50.3	51.6
	SD	0.6	0.7	2.3	0.4	0.6	2.0	1.0	1.0	2.7
	<i>p</i>	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref	<i>p</i> ₁ = 0.2	<i>p</i> ₂ = 0.3	Ref
PTV	mean	47.1	46.9	45.7	39.5	42.2	39.2	51.1	51.2	54.0
	SD	0.5	0.5	0.8	4.2	1.2	1.7	0.6	0.5	2.6
	<i>p</i>	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref	<i>p</i> ₁ = 0.4	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref

Table 2 Homogeneity and Conformity Index of Target Volumes

		HI			CI		
		c3DCRT	f3DCRT	IMRT	c3DCRT	f3DCRT	IMRT
GTV	mean	0.8	0.8	1.1			
	SD	0.2	0.2	0.3			
	<i>p</i>	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref			
PTV	mean	1.1	1.1	1.6	0.5	0.6	0.8
	SD	0.1	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1
	<i>p</i>	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref	<i>p</i> ₁ < 0.05	<i>p</i> ₂ < 0.05	Ref

说明6：放疗技术 调强放疗（IMRT）与三维放疗（3D-CRT）

正常组织受照射体积：高剂量（小），低剂量（大）

Table 3 OARV Parameters

		D ₅ (Gy)			V ₄₀ (cc)		
		c3DCRT	f3DCRT	IMRT	c3DCRT	f3DCRT	IMRT
BLADDER	mean	48.8	48.4	46.2	94.7	60.9	34.4
	SD	0.5	0.5	4.1	66.2	26.5	24.9
	p	p ₁ < 0.05	p ₂ = 0.06	Ref	p ₁ < 0.05	p ₂ < 0.05	Ref
SMALL BOWEL	mean	49.2	49.0	46.2	178.3	140.3	68.9
	SD	0.5	0.8	4.1	136.6	120.7	63.5
	p	p ₁ < 0.05	p ₂ < 0.05	Ref	p ₁ < 0.05	p ₂ < 0.05	Ref
RECTUM	mean	50.7	50.8	50.6	162.3	157.7	157.7
	SD	0.6	0.6	2.3	55.7	56.5	54.8
	p	p ₁ = 0.8	p ₂ = 0.7	Ref	p ₁ = 0.8	p ₂ = 0.9	Ref

Table 4 Irradiated Body Volume

	c3DCRT	f3DCRT	IMRT
V5 (cc)	11484	10302	12164
	p ₁ = 0.43	p ₂ < 0.05	Ref
V10 (cc)	9419	8416	9232
	p ₁ = 0.9	p ₂ = 0.1	Ref
V20 (cc)	7781	6881	5764
	p ₁ < 0.05	p ₂ < 0.05	Ref

急性反应（腹泻、直肠炎、膀胱炎）发生率：IMRT低于3DCRT

Toxicity rates reported in published clinical studies.

Study (year) (ref)	No. of patients (IMRT vs 3DCRT)	Concurrent chemo type	Toxicity	Grade ≥ 2 toxicity		p
				IMRT (%)	3DCRT (%)	
Samuelian et al. (2012) [17]	92 (31 vs 61)	5-FU or capecitabine	Diarrhea	7 (23)	29 (48)	0.02
			Proctitis	3 (10)	11 (18)	0.37
			Urinary	5 (16)	13 (21)	0.78
Jabbour et al. (2012) [15]	86 (30 vs 56)	5-FU or capecitabine	Diarrhea	1 (3) [*]	5 (9) [*]	0.31
			Proctitis	2 (4) [*]	1 (3) [*]	0.72
			Urinary	0 (0) [*]	1 (2) [*]	0.65
Parekh et al. (2013) [16]	48 (28 vs 20)	5-FU or capecitabine	Diarrhea	2 (10)	12 (43)	0.014
			Proctitis	0 (0)	1 (4)	1.0
			Urinary	0 (0)	2 (7)	0.5
Hong et al. (2015) [21]	51 (All IMRT)	Capecitabine and oxaliplatin	Diarrhea	24 (47)	-	-
			Proctitis	4 (8)	-	-
			Urinary	-	-	-
Current study	301 (203 vs 98)	5-FU or capecitabine	Diarrhea	20 (10)	22 (22)	0.004
			Proctitis	44 (22)	31 (32)	0.07
			Urinary	12 (6)	13 (13)	0.04

Abbreviations: Ref = reference; IMRT = intensity modulated radiotherapy; 3DCRT = 3D conformal radiotherapy; chemo = chemotherapy.

* Grade ≥ 3 toxicity reported in study.

说明6：放疗技术 调强放疗（IMRT）与三维放疗（3D-CRT）

- **结论：根据物理剂量学、临床急性反应的研究，IMRT较3DCRT具有一定优势，但尚无远期结果**

CSCO指南

- **同等推荐3D-CRT或IMRT，有条件者可选择IMRT**

(与NCCN指南等不完全一致)

说明7： 新辅助放化疗后的术后辅助化疗

- **直肠癌术前同步放化疗后、术后辅助化疗价值不明确**
 - 回顾性研究结论不一致
 - 前瞻性研究少、呈现阴性结果，主要参照结肠癌
 - 接受术前新辅助放化疗的患者，应接受术后辅助化疗，总的辅助治疗推荐为6个月

说明7：新辅助放化疗后术后辅助化疗

III期临床研究结果汇总

研究	例数	治疗方案	辅助化疗	足量化疗 (%)	5年DFS (%)	5年OS (%)	检验效能
I-CNR-RT	324 310	CRT+S+CT CRT+S	5-FU	58.4%	63.6 60.8	66.9 67.9	N
PROCTOR-CRIPT	216 221	CRT/RT+S+CT CRT/RT+S	5-FU/CAP	73.6%	62.7 55.4	79.2 80.4	N
EORTC 22921	506 505	CRT/RT+S+CT CRT/RT+S	5-FU	<43%	47.0* 43.7*	51.8* 48.4*	N
CHRONICLE	59 54	CRT+S+CT CRT+S	XELOX	48.1%	77.5** 71.3**	87.8** 88.8**	N

*10年结果； **3年结果

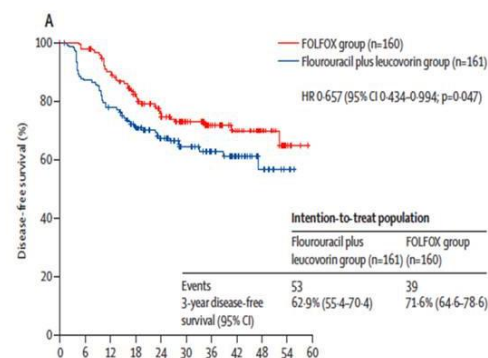
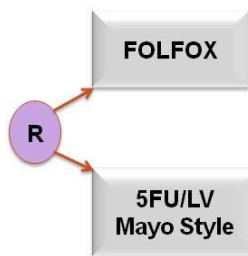
说明7：新辅助放化疗后术后辅助化疗

术前放化疗 - 辅助化疗 单药vs 联合

3y DFS	5-Fu	FOLFOX	差异	HR
AIO-04	71.2%	75.9%	4.6%	0.79
PETACC6	74.5%	73.9%	-0.6%	1.04
ADORE	62.9%%	71.6%	8.7%	0.66

ADORE

cT3/T4
or N+
rectal
ca post
TME/
chemo
RT



说明7：新辅助放化疗后的术后辅助化疗

CSCO指南

- 参考结肠癌治疗策略，推荐围手术期化疗6个月
- 已行术前新辅助放化疗者，总辅助治疗时间推荐为6个月
- 接受新辅助放化疗，术后病理显示退缩程度大于ypStagell的患者，与患者充分沟通后，可考虑氟尿嘧啶类单药辅助化疗

- 直肠癌单纯切除术后，有研究和荟萃分析提示5-FU为基础的辅助化疗可以提高DFS和OS，但是获益要比结肠癌少。
- 但是术前放疗后，部分研究单药5-FU辅助化疗无效。
- 加入奥沙利铂后，可能提高DFS，但是仍有争议。
- II期研究提示对于CRT后无降期的这种高危直肠癌患者，mFOLFOX6可以提高RFS和OS。
- T和N的降期更多是预后因素。

- **期待高质量的直肠癌术后辅助化疗III期临床研究**

说明8：保肛意愿强烈之新辅助放化疗

保肛有困难且有强烈保肛意愿的患者，经新辅助放化疗后cCR者
---可采用等待观察治疗策略

提高新辅助治疗肿瘤退缩方案

1. 强化同期化疗

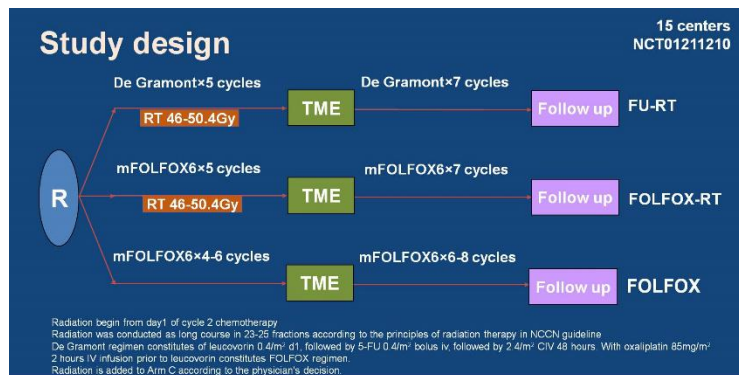
1. FOWARC
2. CinClare

2. 巩固化疗

1. TNT

说明8：保肛意愿强烈之新辅助放化疗

FORWARC

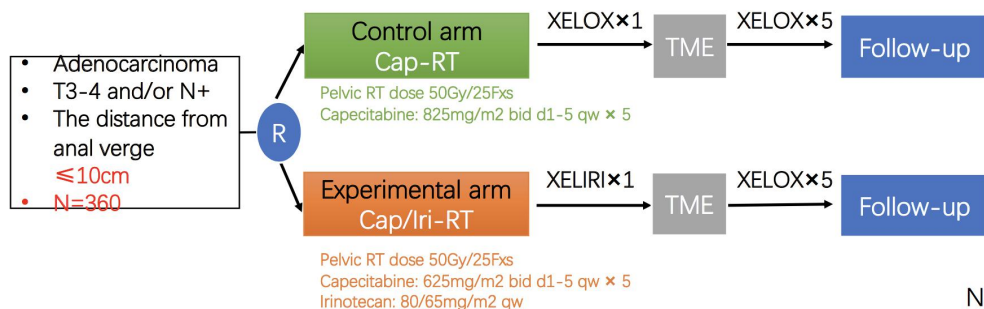


Pathological results

	FU-RT n = 130	FOLFOX-RT n = 141	FOLFOX n = 145
pCR (%)	17 (13.1)	41 (29.1)	10 (6.9)
ypT0-2N0 (%)	47(36.2)	80 (56.8)	53 (36.6)
TRG 0-1 (%)	63 (48.4)	97 (68.8)	48 (33.1)

说明8：保肛意愿强烈之新辅助放化疗

CinClare



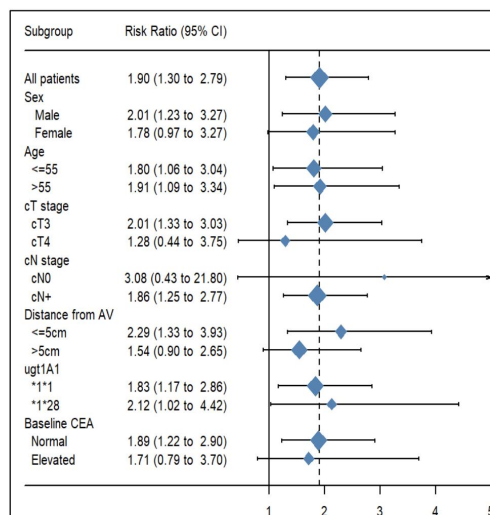
- Higher CR rate correlated with combination of Irinotecan and more cycles of weekly used
- Consistent results shown in all subgroup analyses for CR

	Cap-RT	Cap/Iri-RT	p value
pCR	27/154 (17.5%)	53/157 (33.8%)	0.001
CR(pCR+cCR)	31/178 (17.4%)	59/178 (33.1%)	0.001

Cycles of IRI	CR	Cases	CR rate	p value
1-2	3	16	18.8%	
3	7	33	21.2%	
4-5	48	125	38.4%	0.078
Overall	58	174	33.3%	

- Most common acute toxicities during CRT

	Cap-RT	Cap/Iri-RT	p value
Leukopenia	3.4%	25.3%	0.000
neutropenia	1.7%	19.7%	0.000
Diarrhea	1.7%	13.5%	0.000



说明8：保肛意愿强烈之新辅助放化疗

TNT

Research

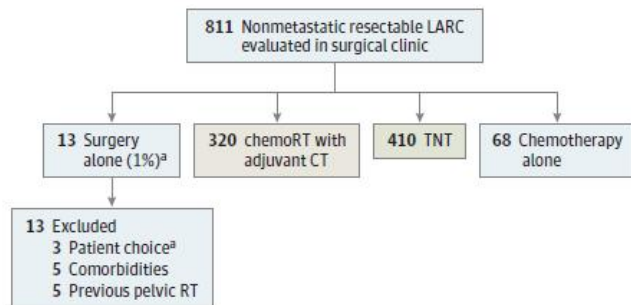
JAMA Oncology | Original Investigation

Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer

Andrea Cecek, MD, Campbell S.D. Roeburgh, MD, PhD, Paul Stromborg, MD, J. Joshua Smith, MD, PhD, Larissa K.F. Temple, MD, Garrett M. Nash, MD, Jose G. Guillem, MD, Philip B. Paty, MD, Rona Yaeger, MD, Zofia K. Stadler, MD, Kenneth Seier, MS, Mihai Gonen, PhD, Neil H. Segal, MD, PhD, Diane L. Reidy, MD, Arna Varghese, MD, Jirru Shia, MD, Ehsava Vakiani, MD, PhD, Abraham J. Wu, MD, Christopher H. Crane, MD, Marc J. Gollub, MD, Julio Garcia-Aguilar, MD, PhD, Leonard B. Saltz, MD, Martin R. Weiser, MD

Figure. Treatment Pathways

A Total patients



CR= pCR or sustained cCR(12 months)

Table 2. Responses to Treatment

Treatment Group ^a	All Patients, No.	All Patients, Sustained cCR, No. (%) ^b	Surgery Within 12 Months, No.	Surgery Within 12 Months, pCR, No. (%) ^b	Complete Response (pCR and Sustained cCR) at 12 Months, No. (%)
ChemoRT with planned adjuvant chemotherapy					
Stage II	94	9 (9.6)	82	14 (17.1)	23 (24.5)
Stage III	226	10 (4.4)	214	35 (16.4)	45 (19.9)
Total	320	<u>19 (5.9)</u>	296	49 (16.6)	<u>68 (21.3)</u>
TNT					
Stage II	43	23 (53.5)	20	0	23 (53.5)
Stage III	265	44 (16.6)	215	43 (20.0)	87 (32.8)
Total	308	<u>67 (21.8)</u>	235	43 (18.3)	<u>110 (35.7)</u>



TNT cohort with **higher CR rate**

直肠癌的治疗

- **非转移性直肠癌的治疗原则（见指南第4.1节）**
 - 直肠腺瘤治疗原则（见指南第4.1.1节）（略）
 - cT1-2N0直肠癌的治疗原则（见指南第4.1.2节）
 - cT3 / CT4 N + 患者的治疗（见指南第4.1.3节）
- **转移 / 复发性直肠癌的治疗（见指南第4.2节）**
 - **同时性转移性直肠癌的治疗原则（见指南第4.2.1节）**
 - 术后复发转移性直肠癌的治疗（见指南第4.2.2节）
- **直肠癌的随访（见指南第4.3节）**

同时性转移性直肠癌的治疗原则

分层 ^b		I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
原发灶	转移瘤			
可切除, ≤中度 复发风险	可切除	同3.2.1.1 初始可切除转移性结肠癌的治疗原则		
	不可切除	同3.2.1.2 初始不可切除转移性结肠癌的治疗原则		
可切除, 高度及 极高度复发风险	可切除	同步放化疗 ^c +全身治疗 ^d +手术 ^e	全身治疗 ^d ±同步放化疗 ^c +手术 ^e	
	不可切除	全身治疗 ^d MDT评估可切除性	短程放疗+全身治疗 ^d	
不可切除	可切除	全身治疗 ^d +同步放化疗 ^c MDT评估可切除性	全身治疗 ^d ±放疗 ^c	
	不可切除	全身治疗 ^d ±放疗 ^c		

说明1：基本治疗原则

- **同时性转移性直肠癌：**
 - **直肠原发肿瘤、远处转移瘤同时并存。针对原发瘤的局部治疗和针对远处转移的全身治疗都是必须的**
 - **MDT框架下讨论安排局部、全身治疗的顺序**
 - **对健康威胁最大的优先处理**

说明2：治疗选择

- **MDT讨论如有治愈可能，局部治疗**
 - 转移瘤的处理标准，参见结肠癌部分
 - 直肠原发灶处理参见4.1.3局部进展期直肠癌的治疗原则
- **全身系统治疗，参见结肠癌的相关部分**
- **转移灶的局部处理，包括手术，放疗（SBRT），射频微波消融等**
- **直肠原发瘤与远处转移瘤：同期切除、或分期切除**

直肠癌的治疗

- **非转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1节)**
 - 直肠腺瘤治疗原则 (见指南第4.1.1节) (略)
 - c T1-2N0直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1.2节)
 - cT3 / CT4 N + 患者的治疗 (见指南第4.1.3节)
- **转移 / 复发性直肠癌的治疗 (见指南第4.2节)**
 - 同时性转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.2.1节)
 - **术后复发转移性直肠癌的治疗 (见指南第4.2.2节)**
- **直肠癌的随访 (见指南第4.3节)**

1. 局部复发的诊断和评估

目的	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
术后复发的诊断	临床症状 ^a 、体征 ^b 肛门指诊（女性含经阴道指诊） 血 CEA、CA199 电子结肠镜+活检 ^c 盆腔增强 MRI 胸腹增强 CT	盆腔增强 CT 直肠腔内超声 盆腔/会阴肿物穿刺活检 ^c	PET/CT 手术探查活检 ^c
术后复发的分类与评估	MDT 综合讨论 ^d Leeds 分类法 ^e 手术切除性的评估 ^f		

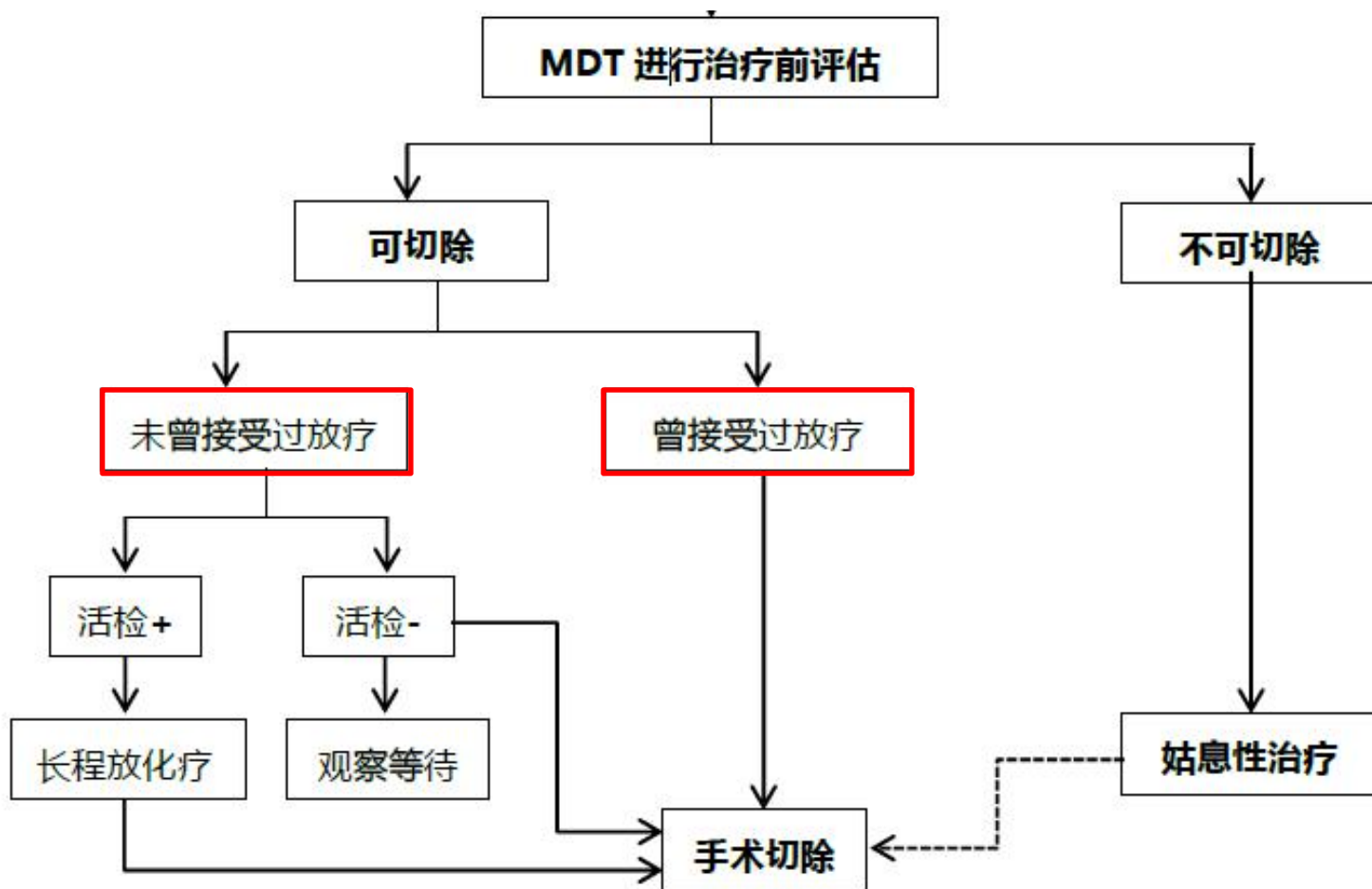
复发后的病理活检：

- 如果患者确诊后有可能接受器官毁损性的根治性手术切除者（例如盆腔脏器廓清术），则必须要有病理学证实为肿瘤复发

2. 治疗策略

目的	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
不伴远处转移的局部复发的治疗 (可切除 ^f , 未接受过放化疗)	同步放化疗, 然后手术±术后化疗; 直接手术 (不耐受放化疗者); 单纯放化疗 (不耐受手术者)	手术±术后放疗/化疗	
不伴远处转移的局部复发的治疗 (可切除 ^f , 接受过放化疗)	直接手术±术后化疗; 单纯化疗 (不耐受手术者)	姑息性治疗	
不伴远处转移的局部复发的治疗 (不可切除 ^f)	既往接受过放化疗者: 姑息性治疗; 既往未接受过放化疗者: 放化疗; 所有患者应治疗后评估再次切除可能性	姑息性治疗	
直肠癌局部复发伴远处转移的治疗	参见“4.2.1 同时性转移性直肠癌的治疗原则”		

3. 治疗总体流程



直肠癌的治疗

- **非转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1节)**
 - 直肠腺瘤治疗原则 (见指南第4.1.1节) (略)
 - c T1-2N0直肠癌的治疗原则 (见指南第4.1.2节)
 - cT3 / CT4 N + 患者的治疗 (见指南第4.1.3节)
- **转移 / 复发性直肠癌的治疗 (见指南第4.2节)**
 - 同时性转移性直肠癌的治疗原则 (见指南第4.2.1节)
 - 术后复发转移性直肠癌的治疗 (见指南第4.2.2节)
- **直肠癌的随访 (见指南第4.3节)**

直肠癌的随访

目的 ^{a,b}	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I-III 期疾病的术后随访	1. 随访频率 I 期: 每 6 个月一次, 共 5 年; II-III 期: 每 3 个月一次, 共 3 年; 然后每 6 个月一次, 至术后 5 年; 5 年后每年一次随访	较 I 级专家推荐更频密的随访频率	
	2. 随访内容 (无特指时即为每次) a) 体格检查, 强调肛门指诊 b) 血 CEA c) 肝脏超声检查 (I-II 期) d) 每年一次盆腔增强 MRI e) 每年一次胸腹增强 CT (III 期或 CEA、B 超异常时) f) 结肠镜检查 ^{c, d}	腹部增强 CT 曾经升高过的标志物	肝脏超声造影 ^e PET/CT ^f
IV 期转移瘤 R ₀ 切除/毁损后	1. 随访/监测频率: 头 3 年每 3 个月一次, 然后 6 个月一次至 5 年。5 年后 1 年一次	较 I 级专家推荐更频密的随访频率	
	2. 随访/监测内容 a) 体检 b) 血 CEA c) 每 6-12 月一次胸腹增强 CT、盆腔增强 MRI	胸部 X 线照片 腹部盆腔 B 超检查 曾经升高过的标志物 结肠镜检查 ^{c, d}	肝脏超声造影 ^e PET/CT ^f

说明：原则

- 随访/监测的主要目的是发现那些还可以接受潜在根治为目的治疗的转移复发
- 没有高级别循证医学证据来支持什么样的随访/监测策略是最佳的
- 如果患者身体状况不允许接受一旦复发而需要的抗癌治疗，则不主张对患者进行常规肿瘤随访/监测
- PET不推荐为常规随访/监测，仅推荐于临床怀疑复发，但常规影像学阴性的时候，比如，持续CEA升高
- cCR的随访参见4.1.2节

2020版CSCO结直肠癌诊疗指南

如您对指南有任何反馈意见，请发送邮件至
colorectal@cSCO.org.cn