

指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.07.02

2024 年 V2 版《美国国家综合癌症网络结肠癌
临床实践指南》更新解读

李心翔,张瑞嘉

【摘要】 2024 年 V2 版《美国国家综合癌症网络结肠癌临床实践指南》的更新涵盖了诊断和治疗的多个领域,特别注重分子诊断技术的进步、免疫治疗的最新进展以及综合治疗方案的调整。在分子检测方面,指南推荐对疑似或已确诊的转移性腺癌病人进行更全面的基因分析,包括罕见基因突变/融合如 *POLE/POLD1*、*RET* 和 *NTRK* 的检测,并继续关注 *HER2*、*RAS*、*BRAF* 等基因突变。对于循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的应用,指南持保守态度,建议仅在临床试验中使用,并在 II、III 期及接受辅助治疗的病人中谨慎使用 ctDNA 监测。治疗更新方面,推荐携带 *POLE/POLD1* 突变及错配修复功能缺陷(dMMR)/微卫星高度不稳定(MSI-H)的病人接受免疫治疗,尤其适用于存在不可切除转移的情况。同时,取消了抗表皮生长因子受体治疗对左半结肠肿瘤的限制,拓宽至所有适合的 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型病人,并将曲妥珠单抗的使用从 *RAS* 和 *BRAF* 野生型病人中解除限制,扩展到所有 *HER2* 扩增的结肠癌病人。此外,针对 dMMR/MSI-H 型病人的术后辅助化疗也进行了重组和更新建议,明确了辅助化疗在提升生存率方面的潜在限制。

【关键词】 美国国家综合癌症网络;结肠癌;指南;解读
中图分类号:R6 文献标志码:A

Interpretation of the updated NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer(version 2.2024)

LI Xin-xiang, ZHANG Rui-jia. Department of Colorectal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Corresponding author:LI Xin-xiang,E-mail:xinxiangli@fudan.edu.cn

Abstract The 2024 V2 guideline update encompasses multiple fields of diagnosis and treatment, with a particular focus on advancements in molecular diagnostic techniques, the latest developments in immunotherapy, and adjustments to comprehensive treatment regimens. In molecular testing, the

guideline recommends a more comprehensive genetic analysis for patients with suspected or confirmed metastatic adenocarcinoma, including rare gene mutations/fusions such as *POLE/POLD1*, *RET*, and *NTRK*, and keep monitoring gene mutations like *HER2*, *RAS*, and *BRAF*. Regarding the application of circulating tumor DNA (ctDNA), the guideline adopts a conservative stance and suggests its usage in clinical trials, with special caution in stage II or III patients and those undergoing adjuvant therapy. In treatment updates, patients with *POLE/POLD1* mutations and dMMR/MSI-H are recommended to receive immunotherapy, particularly in cases of unresectable metastases. The restriction of anti-EGFR therapy on left-sided colon tumors has been deleted, broadening its application to all eligible *KRAS/NRAS/BRAF* wild-type patients. Meanwhile, the use of trastuzumab has also been expanded for all *HER2*-amplified colon cancer patients. Additionally, the guideline has restructured and updated recommendations for adjuvant chemotherapy in dMMR/MSI-H patients, clarifying the potential limitations of adjuvant chemotherapy in improving survival rates.

Keywords National Comprehensive Cancer Network; colon cancer; guideline; interpretation

全球结直肠癌(colorectal cancer)流行病学数据显示,每年有 1 931 590 例新确诊的结直肠癌病例,而相关的死亡例数高达 935 173 例^[1]。2023 年,美国新增 153 020 例结直肠癌病例和 52 550 例死亡病例^[2]。根据我国国家癌症中心统计,2022 年结直肠癌发病率在城市地区癌症发病中居第 3 位,在农村地区癌症发病中居第 2 位^[3]。这些数据不仅反映了结直肠癌的高发趋势,也表明了急需采取更有效的预防和治疗措施。在结肠癌临床研究和探索持续推进的过程中,如何及时准确地将风险评估、免疫治疗、靶向治疗等最新研究成果转化为临床实践至关重要,直接影响临床疗效和病人生活质量。鉴于此,本文解读和分析 2024 年 V2 版《美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)结肠癌临床实践指南》(以下简称 2024.V2 版指南)的更新内容^[4],供临床参考。

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81972260, No.82003060)

作者单位:复旦大学附属肿瘤医院大肠外科,上海 200032

通信作者:李心翔,E-mail:xinxiangli@fudan.edu.cn

1 结肠癌的诊断

1.1 分子检测更新 2024.V2版指南推荐疑似或被证实的转移性腺癌病人进行更广泛的基因分析,除了*RAS*突变、*BRAF*突变、*HER2*扩增、错配基因修复(MMR)/微卫星不稳定(MSI)状态的检测,推荐将罕见的基因突变/融合也包括在内,如*POLE/POLD1*、*RET*和*NTRK*。此外,不建议在已知*RAS/RAF*突变存在时省略*HER2*检测。

2024.V2版指南建议对接受靶向治疗的病人再次进行分子检测,但不重复对接受细胞毒性化疗的病人进行检测。具体原因是,接受细胞毒性化疗的病人很少观察到显著的分子变化,但靶向治疗肿瘤分子特征的改变较常见,而靶向治疗主要针对癌细胞中活跃的特定遗传变异或生物途径,已有研究指出治疗后可能存在耐药性突变或其他生物途径的改变,影响癌症的进展和后续治疗的响应^[4-6]。

对于转移性结肠癌病人,2024.V2版指南推荐进行高通量测序技术(NGS)检测,从而明确*RAS*(包括*KRAS*和*NRAS*)及*BRAF*突变类型,*BRAF*^{V600E}突变也可以通过免疫组化方法进行检测。*KRAS*、*NRAS*和*BRAF*突变的检测应仅在根据1988年临床实验室改进修正案(CLIA-88)认证、有资格执行高复杂性临床实验室(分子病理学)检测的实验室进行,此处2024.V2版指南未推荐具体的检测技术(如测序或杂交)。在结肠癌的原发病灶及转移病灶样本中,以上突变具有相似性^[7]。因此,该检测方案对于原发病灶及转移病灶均适用。

1.2 新增 *POLE/POLD1* 突变板块 2024.V2版指南强调了*POLE/POLD1*突变的重要性,推荐使用NGS检测*POLE/POLD1*突变及肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB),准确捕捉突变位点和TMB情况。聚合酶基因*POLE/POLD1*所编码的蛋白具备校对及修正DNA复制过程的功能,以识别和纠正DNA复制过程中错误嵌入的碱基,位于*POLE/POLD1*核酸外切酶结构域内的胚系致病性变异会导致校对功能丧失,获得大量单核苷酸变异,易诱发结直肠癌和腺癌,导致聚合酶校对相关息肉病(polymerase proofreading-associated polyposis, PPAP)^[8]。体细胞*POLE*致病性变异发生在2%~8%以微卫星稳定(MSS)/错配修复功能完整(pMMR)为主的结直肠癌病人中,而体细胞*POLD1*致病性变异极其罕见^[8-10]。研究结果发现,携带*POLE/POLD1*突变的病人预后较好,并且常表现为极高的TMB>100 mut/Mb(每百万碱基的突变个数)^[9-11],该数值远高于常规定义的高TMB阈值(>10 mut/Mb),高TMB意味着这些肿瘤细胞可能表达更多的候选肽,并因此呈递更多新抗原激发免疫应答^[12-13]。Aggarwal等^[14]进行了一项多中心的多癌种(>8种)免疫治疗临床研究,结果显示,在接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗的403例病人中,高TMB的病人在总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)表现更佳,强调了TMB作为预测生存期的生物标记物的重要性,以及在晚期癌症治疗中,特别是使用ICIs时,高TMB病

人较低TMB病人有更好的预后。因此,*POLE/POLD1*突变病人因携带高TMB特征,可能对ICIs治疗反应良好。

1.3 循环肿瘤DNA检测的应用 2021.V2版指南认为,目前没有足够的证据推荐在临床试验之外对II~IV期以及接受辅助治疗的病人常规使用循环肿瘤DNA(ctDNA)检测,但鼓励参加临床试验;而2024.V2版指南更新为:目前没有足够的证据推荐在临床试验之外对II~III期以及接受辅助治疗的病人常规使用ctDNA检测,鼓励参加临床试验。

2 结肠癌的治疗

2.1 免疫治疗更新要点

2.1.1 抗表皮生长因子受体治疗 对于携带任何已知*KRAS*突变(外显子2、3、4)或*NRAS*突变(外显子2、3、4)的病人,2024.V2版指南不建议使用抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)治疗,包括西妥昔单抗(cetuximab)及帕尼单抗(panitumumab),但可作为*KRAS*^{G12C}突变治疗方案的一部分。研究结果表明,*BRAF*^{V600E}突变病人对帕尼单抗或西妥昔单抗的反应率显著低于非突变病人,与*BRAF*抑制剂联合使用时有一定改善^[15-17]。因此,2024.V2版指南不推荐*BRAF*^{V600E}突变病人使用抗EGFR治疗,携带除V600E位点突变的其余*BRAF*突变的病人可考虑接受抗EGFR治疗。2024.V2版指南不再将左半结肠肿瘤作为不可切除的转移性*KRAS/NRAS/BRAF*野生型抗EGFR治疗的唯一适应证。既往研究结果表明,左半结肠癌的发生发展常与抑癌基因(如*APC*、*P53*、*SMAD4*)失活、*KRAS*基因突变和胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)岛甲基化表型(G-CIMP)有关^[18-19];而右半结肠癌则更多关联到癌基因激活、*BRAF*基因突变、*MLH1*基因甲基化失活,以及MSI阳性表达^[19]。这些分子和临床的差异影响了治疗策略和预后。既往将适应证限定在*KRAS/NRAS/BRAF*野生型左半结肠癌,可能是考虑到左右半结肠癌表现出来的分子突变特征差异,2024.V2版指南更新立足于分子突变类型,删除左半结肠肿瘤的限定,目的是采用最适宜的药物进行精准治疗,以期达到最佳的疗效。

2.1.2 抗*HER2*治疗 2024.V2版指南取消了应用德喜曲妥珠单抗(fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, T-DXd)时对*RAS*和*BRAF*野生型的限定,适应证更新为所有*HER2*扩增的结肠癌病人,使用剂量修订为“首日5.4 mg/kg,每21 d重复1次”。除西妥昔单抗外的抗*HER2*治疗的使用条件中保留了“*RAS*和*BRAF*野生型”的限定。对免疫组化(immunohistochemistry, IHC)诊断*HER2*扩增型病人的方法作出了严格定义,即>50%的肿瘤细胞显示*HER2*(3+)。“3+”染色被定义为强烈的膜染色,可以是环形、基底侧或侧面。指南认为,T-DXd的使用仅限于*HER2*(IHC 3+)扩增型病人^[20]。

2.2 综合治疗更新要点

2.2.1 错配修复功能缺陷/微卫星高度不稳定 2024.V2版指南调整了错配修复功能缺陷(dMMR)/微卫星高度不稳

定(MSI-H)型结肠癌病人的术后辅助化疗病理分组:建议T1~4aN0M0(0~Ⅱb期)病人术后等待观察;T4bN0M0(Ⅱc期)病人术后等待观察或采用低风险Ⅲ期结肠癌化疗方案。2024.V2版指南指出,对Ⅱc期dMMR/MSI-H型病人实施辅助化疗所提高的生存率<5%。因此,该类病人选择辅助化疗时需要考虑以下因素:(1)术后检出淋巴结数目<12枚。(2)出现不良预后特征,如分化差的组织学特征(除MSI-H外)、淋巴和血管侵犯、肠梗阻、周围神经浸润、局部穿孔、近距、不确定或阳性切缘、高级别肿瘤出芽。(3)其他合并症及预期寿命评估。

2.2.2 POLE/POLD1突变 2024.V2版指南将携带POLE/POLD1突变的病人也列为免疫治疗的关键对象。该类病人存在不可切除的异时性转移时,推荐接受免疫治疗;存在同时性转移时,无论是否手术,均首选免疫治疗。若dMMR/MSI-H型或POLE/POLD1突变的病人不适用于免疫治疗,或在免疫治疗过程中出现不可耐受的毒副反应,或在接受免疫治疗后疾病进展,指南建议按照pMMR/MSS型病人的治疗方案进行管理。

2.3 二线治疗方案更新要点 2024.V2版指南在结肠癌二线治疗方案中,取消了以下三类病人选择抗EGFR单抗治疗时仅用于左半结肠肿瘤的限定,保留了KRAS/NRAS/BRAF野生型的限定条件:(1)既往接受过奥沙利铂但未接受伊立替康治疗。(2)既往接受过伊立替康但未接受奥沙利铂治疗。(3)既往既接受过奥沙利铂又接受过伊立替康治疗。对既往未接受过奥沙利铂或伊立替康治疗的KRAS/NRAS/BRAF野生型病人,推荐中新增FOLFIRI(氟尿嘧啶+亚叶酸+伊立替康)联合西妥昔单抗或帕尼单抗,或西妥昔单抗或帕尼单抗联合伊立替康的治疗方案。此外,2024.V2版指南新增CAPEOX(卡培他滨+奥沙利铂)联合西妥昔单抗和CAPEOX联合帕尼单抗方案,但未标注CAPEOX联合抗EGFR单抗的用法用量。对于CAPEOX联合抗EGFR单抗的应用时机,2024.V2版指南中未做具体推荐,仅在正文中提到,基于现有研究,该方案可作为FOLFOX(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)联合抗EGFR单抗治疗进展性或转移性结肠癌的替代方案。

3 总结与展望

2024.V2版指南更新涵盖了诊断和治疗的多个领域,特别注重分子诊断技术的进步、免疫治疗的最新进展以及综合治疗方案的调整。在分子检测方面,指南推荐对疑似或已确诊的转移性腺癌病人进行更全面的基因分析,包括罕见基因突变和融合如POLE/POLD1、RET和NTRK的检测,并继续关注HER2、RAS、BRAF等基因突变。对于ctDNA的应用,指南持保守态度,建议仅在临床试验中使用,并在Ⅱ/Ⅲ期及接受辅助治疗的病人中谨慎使用ctDNA监测。在治疗方面,推荐POLE/POLD1突变和dMMR/MSI-H型病人接受免疫治疗,尤其适用于存在不可切除转移的情况。同时,取消了抗EGFR治疗对左半结肠肿瘤的限制,

拓宽至所有适合的KRAS/NRAS/BRAF野生型病人,并将曲妥珠单抗的使用从RAS和BRAF野生型病人中解除限制,扩展到所有HER2扩增的结肠癌病人。此外,针对dMMR/MSI-H型病人的术后辅助化疗也进行了重组和更新建议,明确了辅助化疗在提升生存率方面的潜在限制,体现了指南对于实现精准医疗和提高治疗效果的不追求。

结肠癌治疗和管理的未来发展将持续依赖于精准医学的进展,特别是在分子诊断和个体化治疗策略上^[21]。随着分子标记物的不断发现和应用,预计未来的治疗方案将更加个体化,能够根据病人的具体基因特征制定最合适的治疗计划^[22]。此外,随着新技术的发展,如ctDNA等非侵入性检测方法,未来可能在常规监测和早期诊断中发挥更大作用^[23]。在治疗方面,随着免疫治疗和靶向治疗的不断进步和新药的开发,结肠癌的治疗效果预期将会进一步提高。结肠癌的管理需要继续开展临床研究来验证新的治疗方法和方案,确保能够为病人提供最有效的治疗选择。未来的研究还需要关注治疗后病人的生活质量和长期生存率,以实现全面的疾病管理和病人护理。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer (Version 2.2024) [EB/OL]. [2024-06-01]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>.
- [5] Ke X, Shen L. Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect [J]. Frontiers in Laboratory Medicine, 2017, 1(2): 69-75.
- [6] Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(10): 1626-1634.
- [7] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLF-FOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 369(11): 1023-1034.
- [8] Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(15): 4830-4835.
- [9] Mur P, Garcia-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer [J]. Genet Med, 2020, 22(12): 2089-2100.

- tocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (7): S1401.
- [23] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, double-blind, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1434-1443.
- [24] Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 559-568.
- [25] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A phase III, randomized clinical trial (LAUNCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-127.
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(4): 361-386.
- [27] Cheng AL, Qin S, Itheda M, et al. IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): ix186-ix187.
- [28] Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (suppl3): LBA432.

(2024-06-12收稿)

(上接732页)

- [10] Mur P, Viana-Errasti J, García-Mulero S, et al. Recommendations for the classification of germline variants in the exonuclease domain of POLE and POLD1 [J]. *Genome Med*, 2023, 15 (1): 85.
- [11] Forgó E, Gomez AJ, Steiner D, et al. Morphological, immunophenotypical and molecular features of hypermutation in colorectal carcinomas with mutations in DNA polymerase ϵ (POLE) [J]. *Histopathology*, 2020, 76(3): 366-374.
- [12] Fenizia F, Wolstenholme N, Fairley JA, et al. Tumor mutation burden testing: a survey of the International Quality Network for Pathology (IQN Path) [J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(6): 1067-1072.
- [13] Wood MA, Weeder BR, David JK, et al. Burden of tumor mutations, neoepitopes, and other variants are weak predictors of cancer immunotherapy response and overall survival [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 33.
- [14] Wang P, Chen Y, Wang C. Beyond tumor mutation burden: Tumor neoantigen burden as a biomarker for immunotherapy and other types of therapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672677.
- [15] Aggarwal C, Ben-Shachar R, Gao Y, et al. Assessment of tumor mutational burden and outcomes in patients with diverse advanced cancers treated with immunotherapy [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(5): e2311181.
- [16] di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35): 5705-5712.
- [17] Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10): 1466-1475.
- [18] Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A Meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(5): 587-594.
- [19] Wang C, Sandhu J, Tsao A, et al. Presence of concurrent TP53 mutations is necessary to predict poor outcomes within the SMAD4 mutated subgroup of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3644.
- [20] Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 125-136.e3.
- [21] Raghav KPS, Siena S, Takshima A, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl16): 3501.
- [22] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(6): 602-630.
- [23] Kiran NS, Yashaswini C, Maheshwari R, et al. Advances in precision medicine approaches for colorectal cancer: From molecular profiling to targeted therapies [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(4): 967-990.
- [24] Adhikari KK, Wanjari A, Menon S, et al. Liquid biopsy: An evolving paradigm for non-invasive disease diagnosis and monitoring in medicine [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e50176.

(2024-06-10收稿)