

结直肠癌肝转移的多学科综合治疗

潘志忠¹, 王志强²

华南肿瘤学国家重点实验室、中山大学肿瘤防治中心¹结直肠科,²内科(广州 510060)



作者简介 潘志忠,医学博士、主任医师、教授、博士研究生导师。1986年毕业于中山医科大学医疗系。现任中山大学肿瘤防治中心结直肠科主任、广东省抗癌协会大肠癌专业委员会主任委员、中国抗癌协会大肠癌专业委员会副主任委员、中国抗癌协会大肠癌专业委员会肝转移学组组长、广东省医学会胃肠外科学分会副主任委员和广东省健康管理学会肿瘤防治专业委员会副主任委员。获1997年度广东省科技进步奖3等奖;承担省、厅级科研课题4项,参与多项国际多中心肿瘤治疗研究。发表专业论著112篇。主编专著3部,副主编2部。

结直肠癌(colorectal cancer)是人类最常见的恶性肿瘤之一,根据世界卫生组织(WHO)统计,2012年全球结直肠癌新发病例136万,居男性恶性肿瘤第3位,居女性恶性肿瘤第2位;同年死亡病例69.4万,占有恶性肿瘤死亡的8.5%。结直肠癌肝转移极为常见,在初次确诊时已有20%~25%患者伴有肝转移;在原发灶根治性切除后,异时性肝转移发生率高达30%左右,亦即结直肠癌疾病过程中约50%患者最终发生肝转移。结直肠癌肝转移的预后较差,其自然生存期在6个月左右。近30年来,随着影像学技术的发展、对肝外科解剖的认识提高、新的外科器械技术的应用、对肿瘤生物学认识的加深、术前肝功能储备的评估、残肝的准确测量以及识别预后因素,加上其他学科(肿瘤内科、放疗科和介入科等)的配合,使结直肠癌肝转移治疗效果大大提高。通过多学科综合治疗,结直肠癌肝转移切除的病死率<3%,5年生存率达33%~58%,10年生存率达22%~28%。

1 结直肠癌肝转移的可切除性

结直肠癌肝转移治疗的核心在于肝转移瘤能否R0切除。肝转移瘤可R0切除的标准一直在变。既往业界曾对肝转移瘤的可切除性做出了严格的规定^[1-2]:例如要求转移数目小于4个、大小不超过5 cm、没有两肝叶同时受累以及没有肝外转移等。而目前技术上可切除的标准明显放宽^[3],包括:能满足阴性切缘的要求,能切除所有肝脏及肝外病灶,能保留相邻2个肝段,进出肝的血流及胆管均能保留,足够多的切除后残余肝体积。然而,除了技术上可切除性的判断外,还需从肿瘤的生物学行为方面判断肝转移瘤切除后的获益和风险。在判断是否进行切除时应该参考预后因素及肿瘤的生物学行为,包括肿瘤的数目、是否存在肝外转移、对化疗的反应、同时性或异时性肝转移等。

结直肠癌肝转移潜在可切除的判断相对较主观,这类患者特别需要由肝胆外科和影像科医生共同阅读影像学资料并最终达成共识。对于肿瘤与肝脏重要结构(血管)关系密切,切除后不能获得满意切缘,或者肿瘤切除后不能保留足够的残余肝体积的结直肠癌肝转移,这一类是真正意义上的潜在可切除。另一类由于转移数目太多,暂时不适合手术,但在全身治疗后如肿瘤获得良好的控制后可能从手术中获益。这类患者是多学科讨论中经常存在争议的人群,实际上在治疗前其肝转移也可能可以手术切除,只是转移瘤数目太多提示肿瘤生物学行为不良,需要在手术前给予全身治疗以观察其生物学行为。

2 可切除的结直肠癌肝转移的多学科综合治疗

2.1 外科手术 对于原发肿瘤不严重,但肝转移瘤进展迅速的患者,因影响患者生存的主要因素是转移瘤并非

原发肿瘤,可先行肝切除术处理转移瘤,后行原发灶切除。如果患者伴有结直肠癌相关的严重并发症,例如严重的肠梗阻、出血、肠穿孔等,应优先切除原发肿瘤。部分合并肠梗阻的患者可以通过内置结肠支架,而缓解肠梗阻,避免急诊手术。部分患者还可考虑同时切除原发肿瘤和肝转移瘤。目前,在行原发灶根治术的同时可以切除多大范围肝组织,还没有共识,应综合患者的多种因素,按个体化原则决定。这些因素包括:年龄、一般状况、伴发病、原发灶手术的复杂性、医疗条件和医生的经验等。一般来说,分期手术较同期切除会增加患者手术时间、住院时间和经济负担。因此,同时性结直肠癌肝转移的手术治疗时机和方案除了需要考虑治疗效果、肿瘤特点等因素之外,还应当考虑患者对不同治疗方案的心理接受程度以及经济情况,避免因无法接受二次手术或因经济压力放弃治疗而影响总体生存获益。

对于术前评估残肝容积太小,而不适合切除肝转移瘤的患者,可考虑使用门静脉栓塞和联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术的方法,从而增加残肝容积,提高肝转移瘤外科切除率。

2.2 全身治疗 对于初始可以手术切除的结直肠癌肝转移患者,为了尽可能消除微转移灶,延长患者生存期,建议患者应尽可能接受共为期6个月的化疗。但对于手术与化疗的最佳顺序,目前仍有争议。这类患者可以考虑先行肝切除术,然后给予术后辅助治疗;另外一种治疗模式则是应用围手术期化疗(新辅助化疗+术后辅助化疗)^[4-5]。新辅助治疗的潜在优点包括:及早治疗微小转移灶,判断肿瘤对化疗的反应,对那些早期进展的患者避免过度局部治疗。而新辅助治疗的潜在缺点包括:错过了“手术机会的窗口期”,可能因为肿瘤早期进展,也可能因为化疗获得完全缓解而使手术切除范围的确定变得异常困难^[6-8],另外还存在化疗导致的肝脏损伤问题。因此在新辅助化疗过程中十分关键的一点是进行频繁的肿瘤评估,寻找最佳的手术干预时机。新辅助化疗的疗程一般限于2~3个月^[9]。

化疗方案的选择方面,若患者先切除了原发灶及肝转移灶,则推荐术后辅助化疗6个月(mFOLFOX6 12个疗程或CapeOX 8个疗程)^[10-11]。另外,对于同时性肝转移,患者可以先行2~3个月的新辅助化疗(即:FOLFOX或CapeOX),然后同期或分期切除原发灶及肝转移瘤;或先行原发灶切除,然后新辅助化疗(同上),随后分期切除肝转移瘤。基于目前的循证医学证据,不推荐贝伐珠单抗和西妥昔单抗用于可切除肝转移瘤的新辅助治疗^[12]。

确诊为直肠癌伴有同时性可切除肝转移的患者,其治疗方法与相似分期的结肠癌有所不同,具体不同主要在于如何兼顾肝转移瘤和直肠原发灶的处理。针对此类群体如何决策最佳治疗模式,现有循证医学证据依然十分有限,需根据具体情况进行个体化治疗。

2.3 介入治疗 肝转移瘤切除术中联合射频或微波消融术适合肿瘤多发或位置较深的患者,因预期术后残余肝脏体积过小而无法手术切除时,可选择先切除部分较大的肝转移灶,对剩余直径小于3cm的转移病灶进行消融治疗,既可提高根治切除率,也可降低术后并发症风险。

3 初始不可切除结直肠癌肝转移的多学科综合治疗

3.1 潜在可切除结直肠癌肝转移的治疗 对于初始不可切除肝转移,如果多学科会诊评估患者肝转移瘤属于潜在可转化为可切除,应该考虑使用高效率的转化治疗方案,尽可能提高肝转移切除率,争取治愈的可能。目前的临床证据显示,对于RAS基因野生型的患者,在FOLFOX或FOLFIRI方案化疗的基础上,联合西妥昔单抗治疗,可明显提高有效率和R0切除率。另外有研究^[13-14]表明三药方案(FOLFOXIRI方案)较两药方案(FOLFIRI方案)明显提高R0切除率;而FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗也是转化治疗可选择的方案之一。此外,肝动脉灌注化疗可以实现将化疗药物长时间、可控制地泵入肝动脉,大大提高了肝转移瘤组织中化疗药物浓度,而全身不良反应较轻。目前有随机对照试验正在探索肝动脉灌注联合全身化疗治疗结直肠癌肝转移的疗效。

在转化治疗开始后2个月内应重新评估可切除性,如果仍不能手术切除,则继续化疗每2个月再次评估,一旦可以手术则立即手术切除。如果转化治疗中使用了贝伐珠单抗,那么最后一次贝伐珠单抗治疗结束和手术的间隔应该最少6周,术后6~8周后方可再次使用贝伐珠单抗。转移瘤转化为可切除的患者应行同期或分期结肠切除及肝转移瘤切除,然后应用术前化疗方案进行辅助化疗,推荐的术前加术后化疗总疗程为6个月。如果转化性化疗6个月后肝转移瘤仍然无法转化为可切除,则进入姑息治疗阶段。

3.2 不可切除结直肠癌肝转移的治疗 对于不可切除肝转移,治疗目标是延长生存时间,提高生活质量。治疗方案的选择主要取决于患者肿瘤负荷,体力状态、脏器功能状态、年龄,既往治疗的方式、时限以及治疗方案构成中各种药物的不良反应谱等。对于初始适合接受高强度治疗,且肿瘤负荷大不可切除肝转移的2类患者(ESMO

分类)患者,也尽可能使用高有效率的方案,以便迅速退宿肿瘤,缓解症状。此时可优先选择 FOLFIRI/FOLFOX ± 西妥昔单抗(RAS 基因野生型)、FOLFOXIRI ± 贝伐珠单抗。而对于肿瘤负荷不大、无临床症状的患者,则优先选择 FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI ± 贝伐珠单抗或西妥昔单抗(RAS 基因野生型)等作为初始治疗方案。如果在充分的上述初始治疗后肿瘤达到稳定或部分缓解,则可考虑给予维持治疗。若初始治疗未包括靶向药物,维持治疗可考虑选择卡培他滨或 5-氟尿嘧啶(5-FU)输注/亚叶酸钙^[15-16]。若初始治疗包括贝伐珠单抗,维持治疗可考虑选择贝伐珠单抗 ± 卡培他滨或 5-FU 输注/亚叶酸钙^[17-19]。目前绝大多数维持治疗的研究结果显示维持治疗延长了无进展生存期,而总生存期没有获益。维持治疗失败后应根据维持时间和不良反应等选择后续治疗方案。如果患者不能耐受高强度的初始治疗,可以使用输注 5-FU/LV 或卡培他滨,联合或不联合贝伐珠单抗进行一线治疗^[20-25]。经过上述非高强度治疗后如果患者一般状况没有得到改善,应该给予最佳支持治疗。

3.3 局部治疗 对于不可切除肝转移患者,在全身治疗期间还应注意有无进行局部处理的可能性。热消融治疗是通过影像导向(CT 及超声等引导)单个位点一次消灭直径 3~5 cm 范围内的肿瘤组织,对于局部病变达到 0 级动力学杀灭,有精准、微创、可重复性的优点。在充分的全身治疗基础上,对于肝脏病灶可考虑进行热消融治疗。

4 结直肠癌肝转移多学科综合治疗的发展趋势

首先,应重视结直肠癌肝转移的基础研究,寻找肝转移发生发展过程中的分子标志物,探索潜在的治疗靶点。其次,应大力推进结直肠癌肝转移多学科综合治疗团队(multidisciplinary team)建设,制订多学科综合治疗团队临床操作指南,在各级医院推广应用。再次,应积极开展针对结直肠癌肝转移的临床试验,对目前存在争议的问题进行临床研究,进一步提高治疗效果。

5 小结

对于结直肠癌肝转移,能否较好地应用多学科综合治疗手段是治疗成败的关键。临床医生应根据患者的治疗目标、体力状态和脏器功能状态、影像学特征、社会经济条件和肿瘤的生物学特征,选择合适的患者,制定合适的治疗策略及合理安排各种治疗手段,并在治疗过程中根据疗效和不良反应等及时进行修正,从而达到个体化治疗,以达到最大程度地延长患者的生存时间甚至治愈、提高生活质量的目的。

参考文献

- [1] ARE C, GONEN M, ZAZALI K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(2): 295-300.
- [2] NUZZO G, GIULIANTE F, ARDITO F, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience[J]. *Surgery*, 2008, 143(3): 384-393.
- [3] SCHMOLL H J, VAN CUTSEM E, STEIN A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2479-2516.
- [4] ARAUJO R, GONEN M, ALLEN P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4312-4321.
- [5] BILCHIK A J, POSTON G, ADAM R, et al. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33): 5320-5321.
- [6] KEMENY N. Management of liver metastases from colorectal cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2006, 20(10): 1161-1176, 1179.
- [7] LEONARD G D, BRENNER B, KEMENY N E, et al. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 2038-2048.
- [8] VAN VLEDDER M G, DE JONG M C, PAWLK T M, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(11): 1691-1700.
- [9] BILCHIK A J, POSTON G, CURLEY S A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9073-9078.
- [10] NORDLINGER B, SORBYE H, GLIMELIUS B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9617): 1007-1016.
- [11] SCHMOLL H J, CARTWRIGHT T, TABERNERO J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1): 102-109.
- [12] PRIMROSE J, FALK S, FINCH JONES M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 601-611.

- [13] FALCONE A, RICCI S, BRUNETTI I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1670-1676.
- [14] SOUGLAKOS J, ANDROULAKIS N, SYRIGOS K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG)[J]. Br J Cancer, 2006, 94(6): 798-805.
- [15] CHIBAUDEL B, MAINDRAULT GOEBEL F, LLEDO G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5727-5733.
- [16] XU R, LI Y, LUO H, et al. Continuing single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15 Suppl): 1.
- [17] SIMKENS L H, VAN TINTEREN H, MAY A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. Lancet, 2015, 385(9980): 1843-1852.
- [18] ARNOLD D, GRAEVEN U, LERCHENMULLER C A, et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207)[C]. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2014: 3503.
- [19] DIAZ RUBIO E, GOMEZ ESPANA A, MASSUTI B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study[J]. Oncologist, 2012, 17(1): 15-25.
- [20] ANDRE T, LOUVET C, MAINDRAULT GOEBEL F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(9): 1343-1347.
- [21] HURWITZ H I, FEHRENBACHER L, HAINSWORTH J D, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3502-3508.
- [22] KABBINAVAR F F, HAMBLETON J, MASS R D, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16): 3706-3712.
- [23] VAN CUTSEM E, HOFF P M, HARPER P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials[J]. Br J Cancer, 2004, 90(6): 1190-1197.
- [24] VAN CUTSEM E, TWELVES C, CASSIDY J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(21): 4097-4106.
- [25] HOCHSTER H S, HART L L, RAMANATHAN R K, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3523-3529.

(收稿日期:2015-07-31 编辑:庄晓文)

网络期刊及网络公告的著录格式

网络文献在论文中出现频率逐年增加,著录存在的问题也较多。本刊网络文献的著录是按照中华人民共和国国家标准 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》执行,现举例如下:

网络期刊中的析出文献

[序号] 析出文献主要责任者.析出文献题名[J/OL].期刊名,年,卷(期):页码[引用日期].获取和访问路径.

例:[1] SCARMEAS N, LUCHSINGERJA, SCHUPF N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease[J/OL]. JAMA, 2009,302(6):627-637[2009-08-20]. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/302/6/627>.

网络公告

[序号] 主要责任者.题名:其他题名信息[EB/OL].出版地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问路径.

例:[2] WHO. Avian influenza - situation in Egypt - update 21[EB/OL]. (2009-8-11)[2009-8-20]. http://www.who.int/csr/don/2009_08_11a/zh/index.html.