

结直肠癌肝转移 转化治疗研究新进展

▲ 北京大学肿瘤医院肝胆胰外一科 邢宝才

对于结直肠癌肝转移（CRLM），手术切除是唯一有治愈可能的手段，但80%的患者初始时已没有手术切除的机会。如何通过转化性化疗使更多CRLM患者获得手术切除机会是提高生存率的关键。

目前针对转移性结直肠癌（mCRC）的治疗方案以奥沙利铂（Oxa）和伊立替康（Iri）两药为基础，联合靶向药物如贝伐单抗（Bev）或西妥昔单抗（Cet），而这些药物的不同组合、不同的使用顺序，直接影响肿瘤的客观缓解率（ORR）以及长期生存。

两项 Meta 分析

一项纳入3项RCT研究的Meta分析结果显示，针对全RAS野生型患者，联合Cet组客观缓解率（ORR）明显较高，总生存期（OS）显著延长。另一项共纳入23项研究

的Meta结果显示，当与抗-EGFR联合时，Iri为主的化疗方案在OS及无进展生存期（PFS）的获益均优于Oxa，且获得最高的ORR；与抗-VEGF联合，含Oxa或Iri的方案OS及PFS均无显著差异。

上述两项研究表明，对于RAS野生型的CRLM患者，一线选择靶向药物应首选Cet，可带来更高的早期缓解率并增加手术切除机会，且Iri为主的方案与其联合在OS以及ORR方面更有优势。RAS突变型患者靶向药物应首选Bev，无论Oxa或者Iri与其联合均可，但Oxa方案在氟尿嘧啶给药方式上应首选静脉泵入，其效果优于推注或者口服卡培他滨。

MAVERICC 研究

MAVERICC研究共入组376例患者。结果显示，FOLFIRI联合Bev

组中位无病生存期（DFS）和OS有一定的获益趋势，但统计学无差异，其结果可能与FOLFIRI组患者进行了更多周期Bev化疗有关。该研究提示，对于CRLM患者，一线选择mFOLFOX6+Bev与FOLFIRI+Bev无显著差异。

STEAM 研究

STEAM是美国一项II期临床试验，旨在探讨对于mCRC患者进行同步三药（FOLFOXIRI）或序贯三药（FOLFOX与FOLFIRI交替）联合Bev对比两药（FOLFOX）联合Bev的有效性。该研究分为3组：同步三药+Bev、序贯三药+Bev、FOLFOX+Bev组。共入组280例患者。初步结果显示：ORR方面，同步和序贯三药组无显著差别，分别为60.2%、62%，但明显优于两药组（47%）。中

期生存分析显示，同步及序贯三药组比FOLFOX+Bev组分别改善了2.4、1.4个月的PFS。切除率方面，同步三药组比FOLFOX+Bev组增加1倍（15.1%和7.4%），序贯三药组为9.8%。不良反应方面，同步三药组不良事件发生明显较高，研究中断的比例达15%，序贯三药组（3%）及FOLFOX组（6%）则显著较低，且同步三药组3/4级高血压发生率更高。该研究是TRIBE研究的有力补充，证实了同步三药+Bev较两药能明显提高CRLM患者的切除率及无进展生存。

必须强调，同步三药联合靶向的方案只适用于身体情况较好的患者，并且这部分患者亟需一个较大的化疗反应以尽快达到可切除标准。



邢宝才 教授



曾昭冲 教授



刘自民 副教授

肝癌化疗 路漫漫其修远兮

▲ 青岛大学附属医院肿瘤四科 刘自民
北京大学国际医院肿瘤内科 梁军

20世纪80年代起，多种化疗药物均曾用于肝癌化疗，但有效率低，肿瘤缓解率均未超过20%，生存率未有明显改善。新一代化疗药物在肝癌治疗中进行了尝试，但多为小样

本II期临床观察，疗效不尽人意。但少数复发转移或不可切除晚期肝癌患者也看到了化疗效果。且一项III期临床试验得出了阳性结果，给晚期肝癌化疗带来了一丝曙光。

晚期肝癌化疗进展

一项63例小样本回顾性研究探讨了卡培他滨单药治疗晚期肝癌疗效，结果显示，卡培他滨客观有效率为1%，1例患者获CR，其OS为10.1月。另一项研究比较了卡培他滨在肝癌术后辅助治疗中的作用。结果显示，肝癌术后卡培他滨辅助化疗可减少复发风险，并有改善肝癌术后生存趋势。

病例约占80%，能取得如此结果已非常不易。吉西他滨联合奥沙利铂是另一种常用的两药联合治疗方案。2011年，ASCO会议报道AGEO研究，共入组204例患者。结果ORR为22%，疾病控制率（DCR）为66%，PFS、疾病进展时间（TTP）和OS分别为4.5月、8月和11个月。获客观有效的患者OS比无反应患者OS长两倍以上。约8.5%的患者可接受进一步根治性治疗。

EACH研究是目前唯一获得阳性结果的晚期肝癌联合化疗的临床研究，首次证明含奥沙利铂的联合方案治疗肝癌安全有效。目前该方案已写入卫计委《原发性肝癌诊疗规范》，用于不适合手术切除或局部治疗的晚期或转移的肝细胞癌的治疗。另外该研究入组的患者，乙型肝炎病毒感染率约90%，且BCLC分期C期

基于AGEO和EACH研究，有些II期临床试验还探索了奥沙利铂联合卡培他滨，顺铂联合卡培他滨，或吉西他滨联合顺铂治疗肝癌的有效性，结果有效且毒副作用可耐受，但样本量小，仍需进一步III期临床试验验证。

化疗联合靶向进展

化疗联合分子靶向药物索拉非尼也进行了临床探索。一项研究，探讨了晚期肝癌索拉非尼联合吉西他滨和奥沙利铂的疗效。索拉非尼400mg，bid，吉西他滨1000mg/m²，d1，奥沙利铂85mg/m²，d2，双周方案，共化疗六个周期。上述方案治疗无疾病进展患者，使用索拉非尼维持治疗，直到病情恶化。结果提示，GEMOX联合索拉非尼一线治疗然后索拉非尼作为维持治疗，对晚期肝癌有效且毒副作用可控。然而结果仍需进一步

III期临床试验验证。原发性肝癌大多合并肝炎、肝硬化、肝功能障碍，限制了化疗的剂量强度和剂量密度；另外肝癌细胞表达多种耐药基因，对化疗抵抗，因此肝癌化疗无论单药方案还是联合化疗方案，有效率都较低。但化疗治疗肝癌从未停止探索的脚步。

目前日韩也将含奥沙利铂方案列入肝癌治疗规范，西方国家也认可了化疗在肝癌系统治疗中的作用。随研究数据积累，相信化疗在肝癌综合治疗中会发挥一定作用。

早期肝癌立体定向放疗地位逐步明确

▲ 复旦大学附属中山医院放疗科 陈一兴 曾昭冲

对于早期肝癌，手术一直是金标准，但仍有部分患者或肿瘤的位置，或存在内科疾病无法手术。对于这部分患者，射频消融（RFA）也许是首选。随着放疗技术的进步，立体定向放疗（SBRT）则提供了另外一种选择，但缺乏两者间疗效的对比。

2016年2月，在JCO上发表一项关于射频消融和SBRT对肝癌疗效的比较研究，共有224例不能手术切除的肝癌患者入组，绝大部分患者肿瘤直径<5cm，其中161例接受射频消融，63例接受

立体定向放疗，其中接受SBRT的往往是那些超声无法显示，肿瘤靠近血管或肠管，或射频消融失败的患者。结果显示，接受射频消融和立体定向放疗者的1、2年局部无进展率分别为83.6%、80.2%和97.4%、83.8%，1、2年总生存率比较分别是70%、53%和74%、46%，均无显著差别。进一步分析，对于直径<2cm的，射频消融和SBRT，两者局部控制率无显著差异。但是对于直径>2cm的肿瘤，SBRT的局部控制率明显好于射频消融。此外，对

于SBRT，如采用精确的图像引导技术，则治疗效果更好，放疗毒性反应轻微。

以上结果表明，对于那些无法手术的早期肝癌患者，SBRT同样可以作为一线治疗手段，特别是肿瘤直径>2cm的患者，SBRT更有优势。当然，期待大样本的前瞻性研究提供更高级别的证据。此外，对于射频消融和SBRT，如何细化具体的患者选择，发挥各自的优势，实现个体化治疗，体现精准医学研究方向，则是今后研究的重点。

经典病例

患者，男，75岁。诊断为肝右叶肝癌，肿瘤直径约2cm，因肿瘤靠近膈顶部和腔静脉心房入口处，不宜手术和射频消融，从外院转至笔者科室行立体定向放疗。2013年4月起开始治疗，剂量50Gy/5Fx，放疗后随访，肿瘤在6个月左右完全缓解，甲胎蛋白也从放疗前的860μg/L降至正常水平。

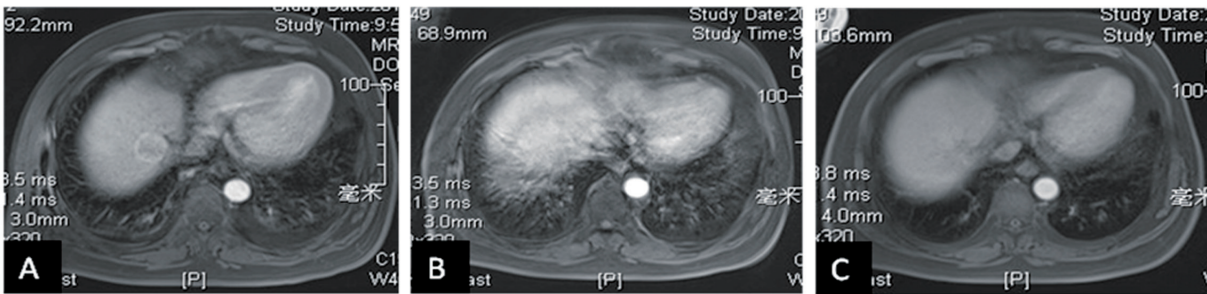


图1 A-C分别为立体定向放疗前、放疗后3个月、放疗后6个月；肿瘤达到完全缓解，患者无明显毒性反应表现