

我国结肠癌发病率位居恶性肿瘤第三位，死亡第五位。肝转移发生率超过 50%，是结直肠癌致死的主要原因。近年来，随着多学科团队综合治疗模式的推广，化疗、放疗、靶向治疗和消融等手段在结直肠癌肝转移治疗中的作用日趋增强。本期特邀复旦大学附属中山医院许健民教授、北京大学肿瘤医院沈琳教授和中山大学肿瘤防治中心徐瑞华教授对于结直肠癌的治疗进行深度解读。

结直肠癌肝转移：手术适应证望扩大

▲ 复旦大学附属中山医院 许健民



许健民 教授

近年来，随着多学科团队综合治疗模式的推广，化疗、放疗、靶向治疗和消融等手段在结直肠癌肝转移治疗中的作用日趋增强，但规范合理的根治性外科手术仍是治愈的唯一手段。

“手术切除是结直肠癌肝转移治疗的核心。扩大肝转移灶手术适应证提高手术切除率，且不降低疗效。结直肠癌和肝转移灶同期切除安全有效，且微创手术同样适用。在转化治疗中，一线治疗方案的选择十分重要。

结直肠癌肝转移患者中仅 10%~20% 初始可切除。转移灶未经切除的患者，最佳支持治疗生存时间仅 10 个月，而多种药物联合治疗生存时间可达 30 个月。

笔者医院在临床工作中扩展了肝转移灶手术的适应证，将切缘 > 1 cm、

肝转移灶 < 4 个、累及单叶、无肝门淋巴结转移、无肝外转移灶的传统标准扩展，提出包括切缘阴性、残肝容量足够、肝转移灶个数无限制、可切除的肝门淋巴结转移和（或）肝外转移灶的扩展标准，并被纳入《中国结直肠癌诊疗规范（2015 版）》。

同时性结直肠癌肝转移患者中，与分期切除相比，同期切除有相似或潜在更低的并发症，而总生存和无病生存与分期切除相仿。最新一篇比较同期切除、先切肠后切肝和先切肝后切肠的综述发现，三组主要并发症和术后死亡率基本一致，分别为 9.1% 和 3.1%，且三组 5 年生存率也基本相似，为 44%。

近年来随着微创手术的开展，同期切除也从开放向微创发展。一项收集 1997-2013 年国际多中心数据库的研究结果显示，腹腔镜肠肝同期切除短期结局和长期结局，与开放

同期切除相似。而我院开展机器人肠肝同期切除的结果发现短期，结果明显好于开放同期切除。

此外，联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术（ALPPS）于 2009 年首次被提出，用于预期残留肝体积很小的患者。一项多中心研究显示，ALPPS 的围手术期死亡率高达 12.9%，且 3~4 级并发症高达 40.3%。因此，目前对 ALPPS 还存在很多争议。

对于原发灶可切且无出血穿孔梗阻，伴不可切除肝转移灶的治疗，目前临床工作中存在争论。即原发灶的手术时机是否影

响预后，究竟是选择先切除原发灶，还是先全身化疗。我们正在开展这方面的多中心临床研究。

对于结直肠癌肝转移初始不可切除的患者，可通过治疗使肿瘤缩小，将部分不可切除转化为可切除，即可获得最佳反应率。LiverMetSurvey 数据库显示，初始不可切除患者转化切除后，5 年和 10 年生存率达 32% 和 19%，略低于初始可切的 45% 和 27%。初始不可切除患者转化治疗方案的选择尤为重要。术前化疗疗程及线数越多，肝切除后患者预后越差。

转移性结直肠癌维持治疗进展

▲ 中山大学肿瘤防治中心 徐瑞华

“应呼吁临床医生需要对 mCRC 患者进行全程管理，综合考虑生存期和生活质量的双重获益，考虑患者意愿、工作生活状态和经济情况，以选择最恰当的治疗模式。

近年来，随着临床新药和现代生物药物的引入，转移性结直肠癌（mCRC）的治疗效果已取得长足的进展，患者反应率、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）均有所改善。

研究显示，对于初始化疗或联合靶向药物治疗获益的 mCRC 患者，维持治疗可延缓症状复发或进展，在延长患者 PFS 的同时，可明显减少不良反应，提高患者的生活质量。

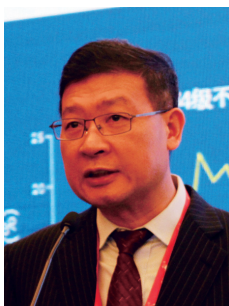
对于从一线标准化疗 ± 靶向治疗中获益的患者，有三种治疗模式可以选择：（1）持续治疗：持续标准化疗或联合靶向药物，直至疾病进展或毒性反应不耐受；（2）维持治疗：标准高强度治疗中停用某些毒性明显的药物而采用低强度、低毒性的药物持续治疗，一般采用一线化疗中的一种药物、与一线药物无交叉耐药的

另一种药物或靶向药物，维持剂量相对较小；（3）间歇治疗：完全停用化疗和靶向药物。

大量临床研究探索维持治疗的最佳模式，但对于维持治疗的合适人群，方案的选择和时机，尚缺乏指南意见，并且在临床上对患者进行规范维持治疗的比例也不大。

2016 年，由中山大学肿瘤防治中心牵头的 XELOX/FOLFOX 诱导后使用卡培他滨单药维持对比不维持的随机多中心 III 期临床研究结果发表在《Ann Oncol》上，这是首个中国 mCRC 维持治疗的 III 期临床数据，为中国晚期肠癌维持治疗奠定了数据基础。

首个晚期结直肠癌维持治疗的专家共识的公布，旨在引导更多人了解维持治疗的必要性和有利性，推进维持治疗在临床



徐瑞华 教授

的运用，以期在临床上对更多适合的人群进行规范的维持治疗，包括关注一线治疗的方案和时长，及后续维持治疗的运用。

对于大多数 mCRC 患者来说，维持治疗是非常必要的，它是一种低毒稳效的治疗策略，可明显减少不良反应，提高患者的生活质量。在维持治疗方案的选择上，对于一线治疗阶段仅使用化疗药物的患者，可单用低毒性的化疗药物维持治疗。对于化疗联合靶向药物治疗有效的 mCRC 患者，推荐靶向药物联合低毒的化疗药物维持治疗。

不同部位结肠癌生物学特性和治疗决策

▲ 北京大学肿瘤医院 沈琳

2016 年美国临床肿瘤学会（ASCO）会议的三大研究掀起了对左右半结肠癌区别的高度关注，使得我们再次思考不同部位结肠癌生物学特性的异同，以及由此导致的治疗决策的改变。

现有数据显示，左半结肠癌较右半结肠癌高发，然而前者发病率呈现下降趋势而后者呈上升趋势。右半结肠癌多见于女性，左半结肠癌则多见于男性，左、右半结肠的胚胎来源和解剖结构均有所不同，右侧结肠源于中肠，而左侧结肠源于后肠，肠道微生物方面，右侧结肠的梭杆菌较多，并可能是导致右侧结肠癌预后差的原因之一。

大量研究表明，近端和远端的结直肠癌分子病理不同。原发于右侧结肠癌病理类型常见黏液腺癌，有高度的微卫星不稳定性、CpG 甲基化和 BRAF 突变，

突变事件丰富，CMS 分型为 1、3 型；相比之下，原发于左侧结肠者则存在染色体不稳定和非整倍体现象，突变事件相对不丰富，CMS 分型为 2、4 型。

对 CALGB80405 研究的回顾性研究显示，原发病灶的解剖部位不仅与药物治疗效果有关，亦与预后有联系，原发于右侧结肠（盲肠和升结肠）者预后较原发于左侧结肠（脾曲、降结肠、乙状结肠和直肠）者差。肿瘤原发部位在左半结肠的 mCRC 比原发在右半结肠患者生存期显著延长。原发于左半结肠者西妥昔单抗比贝伐珠单抗更优生存获益（36 个月与 31.4 个月），原发于右半结肠者，贝伐珠单抗优于西妥昔单抗（24.2 个月比 16.7 个月）。

似乎，西妥昔单抗就排除在右半结肠首选之列了，但是，左右半结肠癌是异质性群体，各种分子事件在肠癌的发生发展中都起关键作用，部位虽然是个重要参考指标，但并不是唯一考量，所以尚不能认为右半结肠就不可使用 EGFR 单抗。

另外，贝伐珠单抗作用于肿瘤周围环境而非肿瘤增殖信号传导通路，基



沈琳 教授

“未来随着研究结果的不断累积，肿瘤原发部位作为冰山浮出水面的一部分，其下的分子机制对肠癌靶向治疗的指导意义必将愈加清晰。

基础研究认为，右半结肠表达 VEGFR2 较少，右半结肠能否真正从贝伐珠单抗的治疗中获益还需更多临床试验及基础理论验证。

因此，如果说左、右半结肠癌治疗中存在药物选择，那么选择更多体现在左半结肠，而似乎不是右半结肠。右半结肠更易发生突变，需进行更深入的分子检测，以及更多的研究来指导如何精准的对这些患者进行筛选和分层。