专家述评

文章编号:1000-5404(2009)01-0026-02

结直肠癌肝转移新辅助化疗的共识与争议

梁后杰,赵晓昕 (第三军医大学西南医院肿瘤科,重庆 400038)

在世界范围内,结直肠癌每年的新发病例约为940 000例,其中有15%~25%的患者在初诊时已被确诊有肝转移,而有25%~35%的患者在后来的病程中也会发生肝转移;其中1/3~1/2的患者为仅有肝转移。研究证实,经手术治疗的结直肠癌肝转移患者的5年生存率可达25%~40%,而未经手术治疗的5年生存率仅为0%~5%。所以,结直肠癌肝转移患者能否争取行手术切除,是治疗过程中的关键。在有机会接受手术治疗的患者中,有80%~90%的患者在初诊评估时是不可行Ⅰ期手术切除的。临床研究证实他们仍有可能从术前的新辅助化疗中获益,提高根治性切除的潜在可能性,从而延长生存期。而10%~20%的可行Ⅰ期手术切除的少数患者,是否在术前进行新辅助化疗尚有争议,临床试验的结果提示未能有生存获益。

1 新辅助化疗是否可使所有的结直肠癌肝转移患者受益

一个随机、多中心的临床试验统计显示术前化疗对于可切除的结直肠癌肝转移患者未能有明显的生存获益,但分层统计显示如果在术前化疗中病灶的反应为稳定以上者5年生存率可达85%,相对于没有接受术前化疗者的35%有明显差异[1]。另外一个研究观察了131例患者,在术前化疗中肿瘤病灶缓解、稳定、进展者的5年生存率分别为37%、30%、8%,因此肿瘤在术前化疗期进展可作为是预后欠佳的提示,不推荐继续行手术治疗[2]。反对者认为,术前化疗可加重肝细胞的损伤,影响术后恢复;且化疗中达到完全缓解的肝转移病灶仍有进展的可能,对这些病灶是切除还是保留,仍有争议。

晚期结直肠癌患者就诊时往往已无法立即接受手术切除,新辅助化疗可以缩小转移病灶,将最初的"不可切除"变成"可切除"。研究表明,只接受化疗而不进行手术的结直肠癌肝转移的患者5年生存率只有1%~2%,而接受根治性切除术的患者5年生存率可达30%~50%。2007年ASCO会议公布的EORTC 40983临床实验结果,表明手术前后给予FOLFOX4化疗可显著提高3年PFS达9.2%,降低复发风险率达27%。遗憾的是,由于术后化疗干扰,该实验不能明确术前化疗收益[3]。一个回顾性研究观察了1 439例患者,其中有1 104例的病灶是不可行Ⅰ期切除的,他们接受了5-FU+LV+奥沙利铂/±伊立替康的治疗,其中138例(12.5%)患者接受了Ⅱ期的根治性切除术,5年和10年的生存率分别是33%和23%,这个结果优于那些没能接受切除术的患者而劣于Ⅰ期接受手术的患者[4]。其他一些前瞻性研究也显示,术前化疗可使11%~56%的不可切除病灶转变为可切除[5]。

2 新辅助化疗可能受益的人群

肝转移病灶的切除与生存期直接相关,对于那些可以成功进行肝转移病灶手术切除患者的5年总生存率为40%~58%,如果只有独立的转移灶,5年生存率可高达71.5%;手术被认为是肝转移患者获得长期生存的唯一有效途径。传统的结肠癌肝转移手术禁忌为:转移病灶多于4个;病灶在肝脏边缘或肝蒂内;可切除边缘小于1 cm;不能完全切除以及有不宜手术的伴随疾病等[6]。但最近关注重点由"哪些可以切除"转变为"哪些可以保留",只要能够完全切除,转移灶的个数与长期生存率无关,不完全性切除患者的中位生存期只有14个月,而完全切除患者为44个月;如果能够完全切除,即使切除边缘为2 mm,对生存时间也无明显影响。如肝外转移病灶可以同时切除,伴随肝外转移的患者也适用于手术。目前普遍认同的是,如果能够保留30%的肝组织并有足够的血液供运,无不可切除的肝外转移病灶的患者,均可以进行手术切除[5]。对于术后复发的患者,如果评价为"可切除",可以再次手术切除,术后5年生存率近似于初次切除者。影响5年生存率的因素包括结直肠的原发病灶,转移灶数目大于3个,CA19-9值大于100,转移灶的最大直径大于10 cm。如同时合并3~4个危险因素,5年生存率可低至0%~2%。因此结直肠癌肝转移切除术的可能获益人群为:分期为Ⅰ或Ⅱ的结直肠癌;小于4个肝转移病灶;无直径大于5 cm的病灶;无肝外转移的证据;CEA值小于5 ng/ml;无病生存期至少2年。

3 新辅助化疗方案的选择

新辅助化疗的目的是尽可能使"不可切除"转变成"可切除",因此,客观反应率、转移病灶切除率及术后无病生存期成为主要的评价指标。研究表明完全缓解患者术后10年生存率约为68%,10年无病生存率为69%,而部分缓解者术后10年生存率约为29%,10年无病生存率为11%;N9741实验提示FOLFOX4(奥沙利铂+亚叶酸钙和5-FU)化疗方案优于IFL(伊

作者简介:梁后杰,男,河南省新乡市人,博士,主任医师,教授,博士生导师,担任中国抗癌协会临床肿瘤学会协作专业委员会(CSCO)执行委员会常务委员,中华医学会重庆分会肿瘤专业委员会副主任委员,重庆抗癌协会常务理事,重庆抗癌协会化疗专业委员会副主任委员,重庆中西医结合学会肿瘤专业委员会副主任委员。获军队科技进步二等奖2项,三等奖1项,承担国家自然科学基金3项,重庆市自然科学基金重点课题及省部级科技攻关课题8项。主要从事肿瘤耐药机制及肿瘤分子靶向治疗方面的研究,发表论文100余篇,其中SCI收录论文3篇,参编专著3部。电话:(023)68754128,E-mail:lianghoujie@sina.com

收稿日期:2008-10-17;修回日期:2008-10-22

立替康 + 亚叶酸钙和 5-FU）及 IROX（伊立替康 + 奥沙利铂）方案[7]。有临床研究也提示 FOLFOX4 方案可取得较高的有效率和切除率[8]。一项随机实验显示 FOLFOXIRI 三联方案在客观反应率、降低早期进展风险、无病生存期及外科切除率等方面优于两联方案 FOLFIRI,且没有明显增加毒性反应,生活质量评价情况亦相近。但在未经选择的人群中能否得到同样的结果仍未明了,所以三联方案可能更适用于以切除术为目的的化疗[9]。

研究证实新的分子靶向药物与细胞毒药物联用可明显提高肝切除率和延长生存期,联合 VEGF 抑制剂贝伐单抗的方案在一、二线的治疗中可提高客观反应率和延长生存期。OPUS 临床试验表明 Cetuximab 与 FOLFOX4 的联用可明显提高客观反应率及切除率,Cetuximab 也被证实和化疗方案 FOLFIRI、AIO/伊立替康、FOLFOX 联用可增加结直肠肝转移治疗的有效率和切除率[10,11]。2008 年 ASCO 会议上报告的 FIRST BEAT 和 NO16966 临床试验数据提示:贝伐单抗与化疗联用一线治疗转移性结直肠癌与根治性手术的间隔时间 28 d 以上,可有效降低创伤愈合并发症的发生。

4　新辅助化疗周期的确定

只要肝转移病灶为“可切除”,应及早进行手术。化疗可引起肝细胞损害是明确的,所以“完全缓解”不是术前化疗治疗的终点。临床试验 EORTC 40983 提示术前化疗的死亡率低于 1%,有可以接受的可逆的并发症;术前 6 个周期的 FOLFOX 被证实是可行的;大于 6 个周期的化疗增加了肝大部切除术后并发症的发病率,但并未增加死亡率。12 个周期的化疗有极高的风险且明显延长住院时间[12]。

5　问题与展望

结直肠癌肝转移术前化疗可能的获益有:肿瘤病灶的缩小可以提高根治性切除术后的存活率;可以测试转移病灶对化疗的应答;对于化疗期间病情进展的患者,可排除手术的可能性,而对于化疗有应答的肿瘤应采取更积极的治疗。另一方面也有一些证据对此并不支持,他们认为:肿瘤病灶有在新辅助化疗期间变为不可切除的风险;怎样应对化疗期间的“完全缓解”还不确定;化疗诱发的肝细胞损害。潜在的问题还存在于临界区的肿瘤进展会使转移病灶丧失手术机会;化疗可诱发门静脉血栓形成。

所以目前对于结直肠癌肝转移新辅助化疗所达成的共识有:可行且安全的肝切除术使切除术后的患者生存期明显延长;肿瘤对化疗的应答不是总有利于肝切除术的进行;在未知肿瘤对化疗的应答情况下评估肿瘤的生物学特性;避免混淆可切除的转移病灶;在肝胆外科、肿瘤科及病理科等多学科的协同作用下制定治疗计划;反复的修正治疗方案对患者是有益的。

今后的临床研究尚需解决下列问题:术前化疗是否一定优于术后化疗;多少个周期的术前化疗对患者是适宜的;如何评估化疗诱导的肝损伤的性质和范围;分子靶向治疗对化疗诱导的肝损伤有何影响。

综上所述:对于可切除的结直肠癌肝转移病灶,术前可以使肿瘤病灶缩小且降低复发的风险;对于原本不可切除的病灶,一旦病灶在化疗后变得可切除,手术应及早进行而不是追求化疗的最佳缓解状态;治疗的方案和周期应经过肝胆外科、肿瘤科及病理科等多学科的评估;如果更好的选择和管理新辅助化疗,且在适当的时候进行手术切除,那么结直肠癌肝转移患者的预后还会有不断的改善。

关键词:新辅助化疗;结直肠癌;肝转移

中图法分类号:R730.53　　**文献标识码**:A

参考文献:

[1] Benoist S, Nordlinger B. Neoadjuvant treatment before resection of liver metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(Suppl 2): S35 – S41.

[2] Adam R, Pascal G, Castaing D, *et al*. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? [J]. Ann Surg, 2004, 240(6):1052 – 1061.

[3] Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, *et al*. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase Ⅲ study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18s): LBA5.

[4] Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al*. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival[J]. Ann Surg, 2004, 240(4): 644 – 657.

[5] Pozzo C, Barone C, Kemeny N E. Advances in neoadjuvant therapy for colorectal cancer with liver metastases[J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34(4): 293 – 301.

[6] Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, *et al*. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement [J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(10): 1261 – 1268.

[7] Dy G K, Krook J E, Green E M, *et al*. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from intergroup N9741[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(23):3469 – 3474.

[8] Alberts S R, Horvath W L, Sternfeld W C, *et al*. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9243 – 9249.

[9] Nordlinger B, Van-Custem E, Rougier P, *et al*. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(14): 2037 – 2045.

[10] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335 – 2342.

[11] Wicherts D A, de-Haas R J, Adam R. Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(Suppl 2):S42 – S51.

[12] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, *et al*. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates[J]. Ann Oncol, 2005, 16(8):1311 – 1319.

（编辑　汪勤俭）