

# 结直肠癌肝肺转移的个体化临床决策——2012《ESMO 结直肠癌诊疗共识指南》解读

陈功

2012 年 11 月,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)颁布了《ESMO 结直肠癌诊疗共识指南》(ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer, 下称共识),发表于《肿瘤内科学年鉴》(Ann Oncol 2012,23:2079)。这篇共识源于在瑞士卢加诺举行的 ESMO 结直肠癌(CRC)共识会议讨论,会议汇集了 37 名领域专家,覆盖全球大多数国家和地区。基于会上形成的初步共识,经会后进一步完善和所有参与者审阅,最终成文发表。本文将就《共识》中结直肠癌肝(肺)转移患者的治疗决策部分,着重解读。

## 1 晚期结直肠癌的疗效预测因子

晚期结直肠癌的治疗中,准确的疗效预测指标对有效的治疗方案选择、降低毒性和提升成本效益均意义重大。但是,迄今为止,仅有 KRAS 基因的疗效预测价值被证实,KRAS 突变排除了对 EGFR 单抗治疗的有效性。石蜡包埋的原发或转移的肿瘤组织均可用于 KRAS 分析(免疫组化或测序)。而这一预测指标也贯穿了 ESMO 共识对晚期 CRC 治疗推荐的始终。

而贝伐珠单抗尚无预测标志物。

## 2 晚期 CRC 患者的分组治疗策略

根据肿瘤(位置、生长速度、相关症状、化疗敏感性等)、患者(年龄、伴发病、治疗耐受性等)、治疗的可获得性等因素,共识将晚期转移患者划分为 4 组(图 1)。针对不同分组患者的不同治疗目标,制定治疗方案,是晚期 CRC 治疗的关键。

## 3 分组患者的一线治疗选择

基于不同分组患者独特的治疗目的,共识给出了相应的一线治疗选择供临床参考(表 1)。

- 第 0 组 —— 转移瘤局限于肝和(或)肺,明确可以 R0 切除上。
- 第 1 组 —— 肝和(或)肺转移灶初始难以达到 R0 切除,但经过化疗 ± 靶向治疗可能 R0 切除。
- 第 2 组 —— 多发转移无法手术切除,而且肿瘤进展迅速,出现或存在肿瘤相关症状。
- 第 3 组 —— 多发转移无法手术切除,起始无症状,病灶相对惰性。

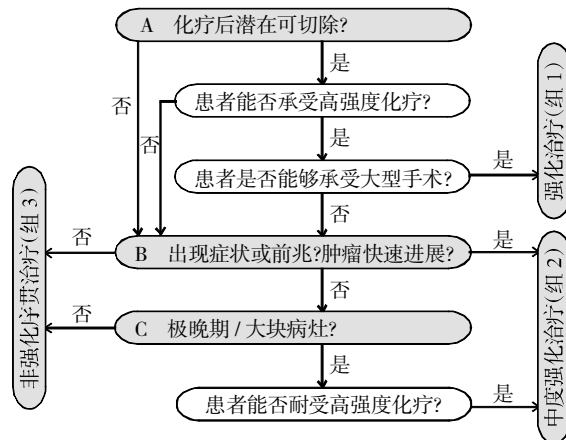


图 1 决定不同治疗目标分组的因素

但是,参与共识制定的专家也强调,最佳治疗决策的选择,应该基于对患者病情客观详实的评估,并通过多学科医疗团队(MDT)的讨论,在充分考虑患者意愿的基础上最终决定。

在临床实践中,可以根据患者的具体情况和医生的经验水平进行合理的调整。

### 第 0 组患者

肝脏和(或)肺部转移灶是否属于初始可切除范畴的,需要 MDT 团队根据以下因素决定:手术的可操作性、患者对治疗的耐受情况、肿瘤原发灶及其他潜在转移灶情况、肿瘤的生物学特征等。

对于符合 EORTC 40983 研究入组标准的初始可切除的患者,标准治疗是接受 FOLFOX 方案的围手术期化疗。但同时应通过密切影像学随诊,以避免术前化疗中的肿瘤消失。尤其单发、直径 < 2cm 的肿瘤,为避免上述情

作者单位:510060 广州,中山大学附属肿瘤医院

表 1 不同分组患者的一线治疗选择(肿瘤 KRAS 野生型部分)

第 1 组		第 2 组		第 3 组	
方案	推荐 <sup>a</sup>	方案	推荐	方案	推荐
FOLFIRI+Cet	+++	FOLFIRI+Cet	+++	FUFOL 或 Cape	+++
FOLFOX+Pan 或 Cet	+++	FOLFOX+Pan	+++	FUFOL 或 Cape+Bev	+++
FOLF(XEL)OX+Bev	++(+)	FOLF(XEL)OX+Bev	+++	XEL(FOLF)OX	++
FOLFOXIRI	++(+) <sup>b</sup>	FOLF(XEL)IRI+Bev	++(+) <sup>c</sup>	FOLF(XEL)IRI	++
FOLF(XEL)IRI+Bev	++(+) <sup>c</sup>	FOLFOXIRI	+(+) <sup>b</sup>	IRIS	+
FOLF(XEL)OX	+	FOLFOX+Cet	+(+)	Cet 或 Pan	(+)
FOLF(XEL)IRI	+	FOLF(XEL)OX	+	观察等待	+(特定患者) <sup>d</sup>
IRIS	+	FOLF(XEL)IRI	+	三药	+(特定情况) <sup>e</sup>
		IRIS	+	(+/-Bev 或 Cet/Pan)	

a 共识推荐,但应该根据个体主客观情况调整;b FOLFOXIRI:只有结果相互矛盾的 2 个 III 期研究;c FOLF(XEL)IRI+Bev:无随机研究数据;d 肿瘤负担小、无症状、惰性疾病者可选,密切随访至确定进展(非症状出现);e 适于出现特殊原因需要(且能耐受)更强烈治疗的第 3 组;Cet 西妥昔单抗,Pan 帕尼单抗,Bev 贝伐珠单抗。

况发生而贻误手术,可采用先手术后辅助化疗。

但目前对于术后辅助化疗及其药物选择仍缺乏有力证据。共识指出,对于未接受围手术期化疗的肝转移灶 R0 切除患者,术后可进行 6 个月的辅助化疗。

#### 第 1 组患者

即转移灶潜在可切除的患者,其治疗目的是通过化疗和靶向药物的转化治疗,将初始不可切除的肝脏(或肺)转移灶转化成为可切除病灶,并通过手术达到根治肿瘤的目的。这显然是唯一使患者有望长期生存和治愈的方法。

虽然化疗后的完全缓解(CR)对肝转移灶的预后是非常重要的,但应该在转移灶消失前进行切除,避免 CR 发生。

因而,一线治疗应该选择活性最强的、最能有效达到肿瘤缩小目的的化疗和靶向治疗方案。基于此,ESMO 共识指南推荐分析了以下几种选择:

**两药化疗** 尽管 5-FU/LV 联合伊立替康或奥沙利铂方案可以使高达 40%初始不可切除的患者获得肝转移灶切除的机会,但是 2 年内的肿瘤复发率高达 75%~80%。

**三药化疗(靶向治疗)** 随机或单臂研究显示,靶向药物与双药或三药化疗联合对结直肠癌肝转移患者的转化治疗更为有效。例如,双药化疗联合西妥昔单抗治疗肝转移的客观有效率(ORR)可达 75%~80%,这一结果又转化成较高的切除率。然而,FU/奥沙利铂联合贝伐珠单抗与单纯基础化疗相比,反应率并未提高,切除率的增加亦无显著意义。

因此,尽管未有头对头的试验来比较两类靶向药物的疗效,但现有证据表明,作为第 1 组患者的转化治疗一线方案选择,在肿瘤 KRAS 野生型患者中,使用基于西

妥昔单抗的靶向联合双药化疗的方案,在诱导肿瘤明显缩小继而手术切除方面具有明显优势。而对于肿瘤 KRAS 突变型以及无法使用抗 EGFR 单抗的患者,鉴于三药联合化疗 FOLFOXIRI 方案在研究中显示较好的疗效,亦可作为有效选择。

#### 第 2 组患者

对于第 2 组患者,肿瘤已经无法切除,而肿瘤相关症状严重或存在病情急剧加重的风险。此时使肿瘤快速消退以缓解临床症状、控制肿瘤进展就成为了治疗的首要目标。基于这种需求,共识仍推荐一线使用那些治疗活性强,能保证起效快且反应明显的三药或双药化疗(和靶向治疗)方案。

临床具体方案的选择,仍需要根据个体情况(肿瘤症状、肿瘤生物学特性和患者状况)并考虑药物毒副作用来决定,详见表 1。

#### 第 3 组患者

对于第 3 组患者,一线治疗选择单药还是联合化疗是一个备受关注的重要议题。已经有多个大规模的临床研究(包括 CAIRO、FOCUS、FOCUS2、LIFE 等)对比了不同的单药、联合用药的序贯治疗模式,尽管当一线使用联合治疗时 ORR 和 PFS 可能会有不同程度改善,但 OS 均相似。

一些参与共识撰写的专家建议使用西妥昔单抗联合双药化疗作为第 3 组患者的一线治疗方案,因为 CRYSTAL 研究显示包括第 3 组患者在内的所有患者都有生存获益,PRIME 研究也支持这一结果。因而可选择合适患者接受西妥昔单抗的治疗。

“观察等待”(watchful waiting)在以下情况可以使用:低肿瘤负荷但肿瘤无法切除、无症状惰性进展肿瘤,但同

(下转第 166 页)

癌,且 MIM 蛋白表达水平与直肠癌 TNM 分期呈正相关,并与是否有 3 枚以上淋巴转移相关,这些结果提示 MIM 蛋白的表达与肿瘤的生物行为相关,可能是肿瘤恶性程度的一种表现。以上研究结果提示 MIM 蛋白可能在直肠癌形成及进展中发挥重要作用,但具体机制仍需进一步研究。

总之,MIM 蛋白在直肠癌早期就已经高表达且阳性表达者 5 年生存率下降,提示 MIM 蛋白可能成为早期发现及评估直肠癌等恶性肿瘤预后的重要指标之一,为临床治疗及预后评估提供新的靶点。

#### 4 参考文献

- [1] 吕有勇,于君.基因组医学与结直肠癌的早期防治[J].中国普通外科杂志,2011,5(6):361-362.
- [2] 黄修燕,黄自丽,汤钊猷,等.转移消失蛋白在肿瘤发生发展中的作用[J].肿瘤,2010,2(4):170-172.
- [3] Lee Y G,Macoska S,Korenchuk S,et al.MIM,a potential metastasis suppressor gene in bladder cancer [J]. Neoplasia, 2002, 4: 291-294.
- [4] Parr C,Jiang W G.Metastasis suppressor 1(MTSS1)demonstrates prognostic value and anti-metastatic properties in breast cancer [J]. Eur J Cancer,2009,45:1673-1683.
- [5] Dawson J C, Timpson P, Kalna G, et al. Mts1 regulates epidermal growth factor signaling in head and neck squamous carcinoma cells[J].Oncoqene,2011,19:1038-1047.
- [6] Ma S,Guan X Y,Lee T K,et al. Clinicopathological significance of missing in metastasis B expression in hepatocellular carcinoma [J]. Hum Pathol,2007,38:1201-1206.
- [7] Xie F,Ye L,Ta M,et al. MTSS1:a multifunctional protein and its role in cancer invasion and metastasis[J].Front Biosci (Schol Ed), 2011,3:621-631.
- [8] Mattila P K, Salminen M, Yamashiro T, et al. Mouse MIM, a tissue-specific regulator of cytoskeletal dynamics,interacts with ATP-actin monomers through its C-terminal WH2 domain [J]. J Biol Chem,2003,278:8452-8459.
- [9] Lin J, Liu J, Wang Y, et al. Differential regulation of cortactin and N-WASP-mediated actin polymerization by missing in metastasis (MIM) protein[J].Oncogenc,2005,24:2059-2066.
- [10] Saarikangas J, Mattila P K, Varjosalo M, et al. Missing-in-metastasis MIM/MTSS1 promotes actin assembly at intercellular junctions and is required for integrity of kidney epithelia [J]. J Cell Sci,2011,15:1245-1255.
- [11] Callahan C A, Ofstad T, Horng L, et al. MIM/BEG4 a sonic Hedgehog -responsive gene that potentiates gli-dependent transcription[J].Genes Dev,2004,18:2724-2729.
- [12] Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer[J].World J Surg,2011,35:895-899.
- [13] Moran M R, James E C, Rothenberger D A, et al. Prognostic value of positive lymph nodes in rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum,1992,35:978-984.

(收稿日期:2012-05-07)

(本文编辑:沈叔洪)

(上接第 158 页)

时,患者必须充分了解并同意使用这一措施且可以密切随访。

总之,参与共识撰写的专家认为,对于潜在可切除(第 1 组)和症状明显(第 2 组)患者,缩小肿瘤为其首选目标。应该首选三药治疗,双药化疗联合靶向药物或者三药化疗方案均为合理的选择,如果无法进行三药治疗,至少要进行双药化疗。目前尚无关于 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗的随机 III 期研究数据,贝伐珠单抗在该疗法中对 Rn、PFS 和 OS 的影响还不清楚。贝伐珠单抗与 XELOX

或 FOLFOX 联合未显著提高 RR 和 OS,就 PFS 而言与 XELOX 联用更有效。以贝伐珠单抗为基础的三药疗法并不适用需要肿瘤缩小的患者(I,C)。特别在第 1 组中,对于肿瘤 KRAS 野生型患者,西妥昔单抗的联合化疗在反应率方面更优于贝伐珠单抗联合化疗,而对于(第 3 组)患者,低毒的单药或联合靶向治疗可以作为选择。

(本文转载自《中国医学论坛报》2012 年 12 月 27 日第 38 卷第 50 期总第 1335 期)

## 解读

作者: [陈功](#)  
作者单位: [510060 广州, 中山大学附属肿瘤医院](#)  
刊名: [浙江医学](#)  
英文刊名: [Zhejiang Medical Journal](#)  
年, 卷(期): 2013(3)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zjyx201303003.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zjyx201303003.aspx)