



初始不可切除的结直肠癌肝转移患者转化治疗的临床研究现状和存在的问题

党中峰 赵德文 王新广 (甘肃省景泰县中医院)

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2016) 14-157-02

1 结直肠癌肝转移患者预后

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 大肠癌发病率在欧洲国家跃居第1-2位, 在中国居第4~6位^[1]。其发病率在我国也有逐年增高的趋势。大约40%~50%的结直肠癌患者最终死于肿瘤转移, 肝脏是最主要的转移部位, 肝转移也是影响结直肠癌预后的重要因素。约15%~20%的患者在结直肠癌确诊时即发现存在肝转移癌, 另有25%~50%的患者则在原发癌根治性切除术后发生肝转移, 其中20%~35%的患者转移灶仅局限于肝脏^[2-3]。结直肠癌肝转移患者非手术治疗的预后较差, 未经治疗的结直肠癌肝转移患者中位生存期仅6.9个月, 即使联合使用新一代化疗药物如草酸铂、伊立替康后, 其中位生存期也仅21个月, 存活超过5年者非常罕见^[4], 因此结直肠癌肝转移患者原发病灶及肝转移灶完整切除是结直肠癌肝转移获得潜在治愈的唯一机会。

2 结直肠癌肝转移患者转化治疗和存在的问题

结直肠癌肝转移患者转化治疗逐渐成为初始不可切除的转移性结直肠癌患者治疗的主要选择之一, 而分子靶向药物与传统化疗方案的联合应用则可以增加治疗的有效率。转化治疗(转化治疗: 2012-3-17第一届中国抗癌协会(CACA)胃肠外科高端专家对话会, 第一次肯定学者们尝试使用分子靶向药物与传统化疗方案联合应用, 治疗结直肠癌肝转移患者, 以期获得尽可能高的转化切除率。)的目标应该是尽量应用具有最高效率的治疗方案, 以期获得尽可能高的转化切除率。目前新辅助化疗+手术切除逐渐成为初始不可切除的结直肠癌肝转移患者的患者治疗的主要选择之一。新辅助化疗对减少结直肠癌肝转移患者的肿瘤负荷、提高肿瘤切除的完全性具有重要意义。目前用于结直肠癌的治疗靶向药物主要有针对表皮生长因子受体(EGFR)及血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体, 国内可供应用的分别为西妥昔单抗和贝伐珠单抗。这2种靶向药物联合化疗可提高手术切除率的作用已被多个研究证实。但目前尚无系统研究探究以下三个问题: ①奥沙利铂联合或伊立替康联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者②何者手术切除率更高且具有优势? ③与传统经典方案相比在患者的生存期、生存质量、预后上有怎样的差异? ④与传统经典方案相比性价比何者更高。

3 结直肠癌肝转移患者转化治疗的现状

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 大肠癌发病率在欧洲国家跃居第1-2位, 在中国居第4-6位^[1]。其发病率在我国也有逐年增高的趋势。大约40%~50%的结直肠癌患者最终死于肿瘤转移, 肝脏是最主要的转移部位, 肝转移也是影响结直肠癌预后的重要因素。约15%~20%的患者在结直肠癌确诊时即发现存在肝转移癌, 另有25%~50%的患者则在原发癌根治性切除术后发生肝转移, 其中20%~35%的患者转移灶仅局限于肝脏^[2-3]。结直肠癌肝转移患者非手术治疗的预后较差, 未经治疗的结直肠癌肝转移患者中位生存期仅6.9个月, 即使联合使用新一代化疗药物如草酸铂、伊立替康后, 其中位生存期也仅21个月, 存活超过5年者非常罕见^[4], 因此结直肠癌肝转移患者原发病灶及肝转移灶完整切除是结直肠癌肝转移获得潜在治愈的唯一机会, Memom等报道未经手术治疗的结直肠癌, 肝转移患者5年生存率仅有0-5%, 而初始可手术完全切除, 或经过转化治疗而获得手术切除机会的患者, 5年无病生存率达到30%-50%。然而, 仅15%-20%的患者在确诊时可接受根治性切除, 绝大部分患者因各种原因不能手术切除。转化治疗可使10%-30%初始不可切除的结直肠癌肝转移患者转为可切除, 对提高结直肠癌肝转移患者手术切除率, 延长生存, 改善预后具有重要意义。

结直肠癌肝转移患者转化治疗逐渐成为初始不可切除的转移性结直肠癌患者治疗的主要选择之一, 而分子靶向药物与传统化疗方案的联合应用则可以增加治疗的有效率。转化治疗的目标应该是尽量应用具有最高效率的治疗方案, 以期获得尽可能高的转化切除率。转化治疗的目标人群: 潜在可切除患者目前公认的可切除标准为在维持足够残余肝脏体积的前提下, 完全切除所有转移病灶(R0切除), 本研究中的潜在可切除患者, 是指经多学科专家组(MDT)讨论后目前不可切除, 但有可能经转化治疗降期达到可切除标准的人群。当然在分类中决策多学科专家组医生的观念、技术及经验等会在决定时有相对的主观作用。经过多年的探索和临床研究, 现在绝大多数学者认为结直肠癌肝转移患者的治愈性肝切除手术适应证为: 只要患者心肺功能等一般情况允许, 手术能够获得R0切除, 同时能保证足够的术后残余肝脏体积(约30%的正常肝脏或50%的硬化肝脏), 即应进行手术切除。依据该标准, 将有20%的结直肠癌肝转移患者患者可手术切除^[5]。目前, 对结直肠癌肝转移患者手术切除的安全切缘有了新的认识。多个研究结果显示只要显微镜下切缘阴性, 切缘的宽度对术后生存并无影响。2005年Pawlik等^[6]报道了一组包括557例患者的前瞻性多中心研究, 45例切缘阳性、129例切缘在1~4mm, 85例切缘在5~9mm, 298例切缘≥1cm的患者5年存活率分别为17.1%、62.3%、71.1%和63.0%, 复发率分别为51%、39%、41%和39%, 因此认为不应将切缘>1cm作为切除完全的标准, 只要切缘镜下阴性, 即可认为手术彻底。如何采用有效治疗手段使不可立即手术的结直肠癌肝转移患者变为可切除, 提高手术切除率, 延长生存期, 对改善结直肠癌肝转移患者的预后具有重要意义。新辅助化疗对减少结直肠癌肝转移患者的肿瘤负荷、提高肿瘤切除的完全性具有重要意义。有文献报道, 含草酸铂、伊立替康的化疗方案其肿瘤反应率为50%左右, 若联合靶向药物, 其响应率可达80%^[7]。Bismuth等^[8]回顾性分析了330例以5-FU/LV/草酸铂化疗的不可手术结直肠癌肝转移患者患者, 53例(16%)获得手术切除, 术后5年生存率为40%。Adam等^[9]对新辅助化疗后手术患者的长期存活率进行了分析, 2047例结直肠癌肝转移患者患者中, 535例可手术患者一期切除, 1512例不可手术切除的患者接受新辅助化疗(5-FU/LV+草酸铂或伊立替康), 化疗后205例(14%)获得二期手术切除。一期切除和二期切除患者的术后3、5、10年存活率分别为67%、49%、31%和46%、30%、18%(P=0.01), 达到初始可切除结直肠癌肝转移患者患者的预后。目前新辅助化疗+手术切除逐渐成为初始不可切除的结直肠癌肝转移患者的患者治疗的主要选择之一。目前用于结直肠癌的治疗靶向药物主要有针对表皮生长因子受体(EGFR)及血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体, 国内可供应用的分别为西妥昔单抗和贝伐珠单抗。这2种靶向药物联合化疗贝伐珠单抗提高手术切除率的作用已被多个研究证实。

结直肠癌肝转移患者转化治疗逐渐成为初始不可切除的转移性结直肠癌患者治疗的主要选择之一, 而分子靶向药物与传统化疗方案的联合应用则可以增加治疗的有效率。我们应用奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物, 以期使绝大部分结直肠癌肝转移患者转为可切除者, 提高结直肠癌肝转移患者手术切除率, 延长生存, 改善预后。并对奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者的预后、生存质量及其关系进行分析。通过这一课题我们将要解决以下三个问题: ①奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者何者手术切除率更高且具有优势? ②奥沙利铂方案联合靶向药物或伊



立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者与传统经典方案相比在患者的生存期、生存质量、预后上有怎样的差异? ③奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者与传统经典方案相比性价比何者更高。如果以上问题得以阐明, 将为我省结直肠癌肝转移患者的治疗提供有理论依据的参考, 节省大量人力物力, 使我省部分结直肠癌肝转移患者转为可切除者, 提高结直肠癌肝转移患者手术切除率, 延长生存, 改善预后。

4 问题与展望

目前新辅助化疗+手术切除逐渐成为初始不可切除的结直肠癌肝转移患者的患者治疗的主要选择之一。经过多年的探索和临床研究, 现在绝大多数学者认为结直肠癌肝转移患者的治愈性肝切除手术适应证为: 只要患者心肺功能等一般情况允许, 手术能够获得R0切除, 同时能保证足够的术后残余肝脏体积(约30%的正常肝脏或50%的硬化肝脏), 即应进行手术切除。新辅助化疗对减少结直肠癌肝转移患者的肿瘤负荷、提高肿瘤切除的完全性具有重要意义。目前用于结直肠癌的治疗靶向药物主要有针对表皮生长因子受体(EGFR)及血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体, 国内可供应用的分别为西妥昔单抗和贝伐珠单抗。这2种靶向药物联合化疗可提高手术切除率的作用已被多个研究证实。但目前尚无系统研究探究以下三个问题: ①奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者何者手术切除率更高且具有优势? ②奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者与传统经典方案相比在患者的生存期、生存质量、预后上有怎样的差异? ③奥沙利铂方案联合靶向药物或伊立替康方案联合靶向药物转化治疗结直肠癌肝转移患者与传统经典方案相比性价比何者更高。

参考文献

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第2版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000:775-818.

2000:775-818.

[2] Borner MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer: too good to be true [J]. Ann Oncol, 1999, 10(6): 623-626.

[3] Rees M, Tekkis PP, Welsh F, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients[J]. Ann Surg, 2008, 247(1): 125-135.

[4] Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. World J Surg, 2008, 32(1): 93-103.

[5] Memom MA, Beckingham IJ. Surgical resection of colorectal liver metastases[J]. Colorectal Dis, 2001, 3(3): 361-373.

[6] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases[J]. Ann Surg, 2005, 241(5): 715-722.

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

[8] Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg, 1996, 224(4): 509-520.

[9] 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): 644-658.

(上接第154页)

[3] 杨凯. 显微手术治疗脑胶质瘤的临床分析[J]. 中国医药指南, 2013, 13(34):326-327.

[4] 吕学明, 袁绍纪, 朱伟杰等. 首次X-刀治疗的幕上恶性胶质瘤显微手术切除的临床体会(附8例报告)[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(7):426-427.

[5] 张庆原, 李桂香, 张剑宁等. 神经外科导航辅助下邻近功能

区脑胶质瘤的手术治疗[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2007, 20(2):97-99.

[6] 张广健, 郝彩红, 葛明芹等. 显微手术联合5-FU及放射性125I粒子永久植入治疗复发性脑胶质瘤[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 05(9):2543-2548.

[7] 张艳阳, 许百男, 姜金利等. 前纵裂入路手术切除鞍区巨大肿瘤110例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 21(47):3740-3744.

(上接第155页)

内镜下手术视野清晰, 可有效控制切口大小, 避免切口过大伤及鼓膜内结构; 鼻内镜下针对病因治疗, 操作准确易行, 可有效缩短手术时间, 减轻患者痛苦。地塞米松具有抗炎、抗过敏作用, α -糜蛋白酶对变性蛋白质迅速分解, 稀化粘稠痰液, 便于咳出, 帮助咽鼓管恢复。本研究中, 观察组患者治疗有效率显著高于对照组($P<0.05$), 气道平均阈值改善情况优于对照组($P<0.05$), 并发症发生率比较无明显差异($P>0.05$); 随访3个月, 观察组患者复发率低于对照组($P<0.05$)。研究表明鼻内镜下鼓膜穿刺结合咽鼓管用药治疗分泌性中耳炎疗效确切, 能有效促进纯音听阈测试恢复, 提高痊愈率, 可靠性较高。

参考文献

[1] 隋瑾辉. 咽鼓管用药联合鼻内镜下鼓膜穿刺治疗分泌性中耳炎临床研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 22(4):402-403.

[2] 徐隽彦, 刘春丽, 倪立群. 耳内镜下鼓膜置管或穿刺治疗慢性分泌性中耳炎的临床效果对比[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(1):21-23.

[3] 李艳春. 鼻内镜下咽鼓管治疗分泌性中耳炎[J]. 中国卫生标准管理, 2015(7):47-48.

[4] 张宇丽, 尹桂茹, 毕静等. 地塞米松不同给药方式治疗分泌性中耳炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016(24):3345-3347.

[5] 杨彬彬. 联合鼓膜穿刺术和鼓室注射术治疗分泌性中耳炎的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015(17):292-293.

(上接第156页)

后行胆道镜取石, 取石完全, 患者病情得到迅速缓解或治愈, 且出血和胆道击穿等并发症发生率极低。近些年来, 随着我国医用仪器分析的大力发展, 液电碎石技术已经十分成熟, 液电碎石仪的临床应用简化了操作, 并降低了取石次数, 从而减轻患者的痛苦且降低治疗费用。总之, 腹腔镜联合胆道镜治疗胆管结石临床治疗效果显著。

参考文献

[1] 全勇辉, 刘子君, 孙宝林, 等. 腹腔镜胆管切开探查术联合术中胆道镜对胆总管结石合并胆囊结石治疗模式的影响[J]. 中外医学研究, 2014, 12(32):132-133.

[2] 杨学斌. 腹腔镜联合胆道镜取石术治疗肝内外胆管结石105例报告[J]. 中国实用医药, 2011, 6(22):136-137.

[3] 林旭升, 吴胜伟, 张雄如. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆结石疗效和安全性研究[J]. 吉林医学, 2015, 36(7):1312-1313.

[4] 胡宝辉, 罗小平, 刘国红, 等. 腹腔镜联合胆道镜治疗肝内外胆管结石的临床价值[J]. 中国医学工程, 2014, 22(6):85-85.

[5] 李建明, 李志东, 赵志宏. 腹腔镜联合纤维胆道镜在胆管结石治疗中的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(8):71-74.

[6] 沈景, 黎瑞. 腹腔镜与胆道镜联合取石术治疗肝内胆管结石的临床研究[J]. 腹腔镜外科杂志, 2012, 17(3):186-188.