

· 诊治指南 ·

结直肠癌肝转移转化治疗中靶向药物合理应用的专家指导意见

中国抗癌协会大肠癌专业委员会专家组

【摘要】 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。转化治疗对提高结直肠癌肝转移患者手术切除率、延长生存时间和改善预后具有重要意义。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。为进一步规范靶向药物在结直肠癌肝转移转化治疗的合理应用,中国抗癌协会大肠癌专业委员会组织肝脏外科、结直肠外科和消化道肿瘤内科专家,结合该领域国内外最新进展,提出结直肠癌肝转移转化治疗中靶向药物合理应用的专家指导意见,旨在为我国外科医生的临床实践提供参考。

【关键词】 结直肠癌肝转移; 转化治疗; 靶向药物; 多学科专家组; 整体治疗原则

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤,发病率和死亡率逐年升高,已跃居癌症发病率的第 3~5 位。有 50%~60% 的结直肠癌患者会发生肝脏转移,而且 20%~34% 的患者在确诊时就已伴有肝转移。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。有研究表明,未经手术治疗的结直肠癌肝转移患者 5 年生存率仅为 0~5%,而初始即可手术完全切除,或经过转化治疗而获得手术切除机会的患者,5 年无病生存率可达到 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、延长生存期和改善预后具有重要意义。

经转化治疗后,肿瘤病灶的切除率与转化治疗的有效率高度相关。转化治疗加手术切除逐渐成为初始不可切除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。因此,在治疗方案的选择上会与一般晚期结直肠癌的姑息治疗有所不同。

为进一步规范靶向药物在结直肠癌肝转移转化治疗中的合理应用,提高治疗水平,改善患者预后,中国抗癌协会(CACA)大肠癌专业委员会组织肝脏外科、结直肠外科和消化道肿瘤内科专家,结合该领域国内外最新进展[包括 NCCN 结直肠癌指南(2012 年第 3 版)、ESMO 晚期结直肠癌治疗指南(2010 年)、联合手术和化疗及靶向药物在结直肠癌肝转移治疗中的作用欧洲专家建议(2009 年)、结直肠癌肝转移治疗泛欧洲共识(2006 年)、美国结直肠癌肝转移手术切除病人选择专家共识(2006 年)、中国结直肠癌诊疗规范(2010 年)、中国结直肠癌肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(2012 年)],提出结直肠癌肝转移转化治疗中靶向药

物合理应用的专家指导意见(以下简称专家指导意见),旨在为我国外科医生的临床实践提供参考。

一、转化治疗的目标人群——潜在可切除患者

随着肝脏外科技术、影像学技术和围手术期支持系统的发展,结直肠癌肝转移的可切除标准较传统标准有很大的扩展。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(R_0 切除)。依此标准,可将结直肠癌肝转移患者分为 3 类,即初始可切除、根本无法切除及介于两者之间的潜在可切除患者。影响分类的因素包括肝转移灶的大小、数目、部位、生物学行为以及肝脏的健康状况等。本意见中的潜在可切除患者,是指经多学科专家组(MDT)讨论后认为目前不可切除、但有可能经转化治疗降期达到可切除标准的人群。当然,在分类决策中,多学科专家组医生的观念、技术及经验等也会起到一定的主观作用。

二、联合化疗用于转化治疗

近年来,有多项 II、III 期临床研究结果显示,联合化疗方案可使初始不可切除结直肠癌肝转移患者获得较高的缓解率,从而提高肝转移灶的可切除率。FOLFIRI 和 FOLFOX 方案均可使 20% 左右最初不可切除肝脏转移灶的患者能够被转化进行肝脏切除术,这部分患者的 5 年无病生存率可达 30%~40%。因此,对转移性结直肠癌有效的化疗方案均可用于潜在可切除肝转移患者的转化治疗。但转化治疗在安全的前提下应早期选用有效率较高的方案。

三、靶向药物的出现对于转化治疗的意义

目前,用于结直肠癌的靶向治疗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。这两种靶向药物联合化疗提高手术切除率的作用已被多个研究所证实。转化治疗中靶向药物的疗效和安全性受多种因素的影响,需要包括外科、肿瘤内科、影像科和病理科等医生在内的多学科专家组针对不同患者来制定合理的个体

化方案,以使结直肠癌肝转移患者在转化治疗中获益最大,而不良反应最小。

四、转化治疗中靶向药物选择的考虑因素

基于目前临床治疗的实践,本意见选择了联合化疗方案为基础的靶向药物选择应用路径。在靶向药物的选择中应考虑以下因素。

1. 整体治疗原则:转化治疗可使一部分初始不可切除的结直肠癌肝转移转化为可以接受根治性手术从而获得长期生存的可能。但是部分结直肠癌肝转移在转化治疗后仍不能达到接受根治性手术的标准,而需将治疗目标转为以延长生存和维持生活质量为目标的姑息性治疗。因此,在初始决定治疗方案时,需要整体规划治疗原则。这一原则要求在治疗伊始即对患者的一般情况、疾病状况及肿瘤特点等进行系统评价并制定出治疗的初始目标,并在治疗过程中及时重复评估和修订。转化治疗初期以病灶的 R_0 切除为目标,则应考虑首先选择有效率较高的方案。在治疗过程中还应进行密切的评估和随访,根据疗效和不良反应及时调整治疗的目标和方案。在制定治疗计划时应事先计划在患者治疗后病情出现好转、稳定或进展情况下的更替治疗方案。还应制定好发生特定不良反应时的调整方案,选择适用性较强的靶向药物。此外,评价这些方案对个体患者的效果和安全性不仅必须考虑方案的组成、手术治愈的可能性和长期生存,还需包括药物剂量、给药计划和途径,以及患者的体力状况等因素。对于经转化治疗不能达到手术切除标准的转移性结直肠癌患者,其治疗目标应及时转变为姑息治疗。结直肠癌肝转移的整体治疗原则见图 1。

2. Kras 状态:肿瘤的生物标记物状态会对部分药物的作用产生影响,目前在结直肠癌治疗中,Kras 野生预示了对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗有效。因此,应早期确定 Kras 状态以为后续治疗方案的选择做准备。Kras 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件,其突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性。Kras 基因型分析既可以选择原发

肿瘤组织,也可以选择转移灶组织进行。目前,尚未发现预测贝伐珠单抗疗效的生物标记物,无论肿瘤组织属 Kras 突变型还是野生型,患者均可从贝伐珠单抗治疗中获益。

3. 靶向药物的安全性:靶向药物的安全性、尤其是对手术相关并发症的影响,同样是转化治疗药物选择的重要考虑因素。贝伐珠单抗的不良反多数与其作用机制相关,为抑制了 VEGF 之后产生的。常见的不良反应包括高血压、蛋白尿、出血和伤口愈合延迟等。近年来的 BOXER、GONO 和 First-BEAT 等临床研究与临床实践表明,只要在患者的选择、手术时机把握以及围手术期停药等方面遵循一定原则,应用中严密观察,贝伐珠单抗术前转化治疗的相关不良事件发生率与未接受转化治疗的患者间差异无统计学意义。西妥昔单抗最常见的不良反应(发生率超过 25%)包括皮肤毒性反应(痤疮样皮疹、皮肤干燥开裂、甲沟炎等),还有头痛、腹泻和感染。西妥昔单抗有时会导致严重的输液反应和过敏反应。近来有联合贝伐珠单抗治疗会对含奥沙利铂方案所引起的肝脏不良反应有一定保护作用,且不影响肝脏再生的报道。而西妥昔单抗目前尚无相关报道。另有报道称,联合西妥昔单抗可减轻肝窦淤血;同一报道显示,联合贝伐珠单抗可减轻脂肪性肝炎。

五、靶向药物转化治疗路径及说明

以奥沙利铂为基础的疗方案联合靶向药物的转化治疗路径见图 2。以伊立替康为基础的疗方案联合靶向药物的转化治疗路径见图 3。三药化疗方案联合靶向药物的转化治疗路径见图 4。

六、各靶向药物应用要点

(一) 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是作用于 VEGF 的人源化单克隆抗体,VEGF 在肿瘤的发生过程中发挥着重要作用。在结直肠癌肝转移治疗中,贝伐珠单抗使用方法为 5 mg/kg 静脉滴注,两周 1 次,或 7.5 mg/kg,3 周 1 次。对于其不良事件的预防、监测和管理如下。

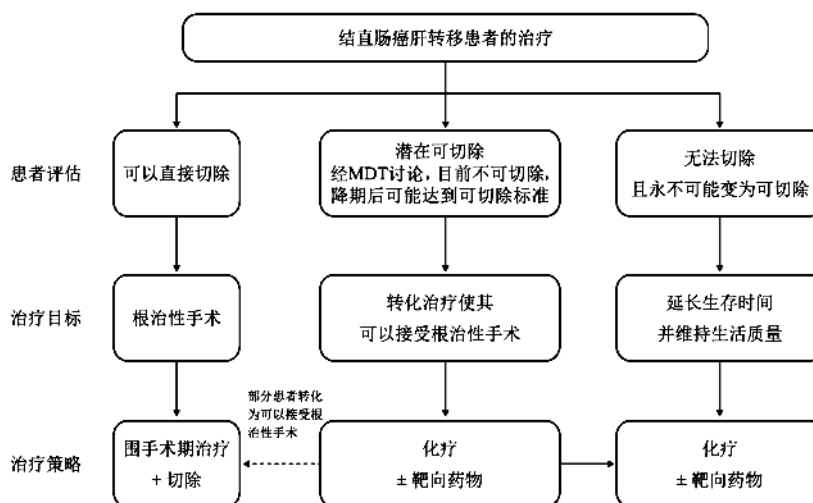
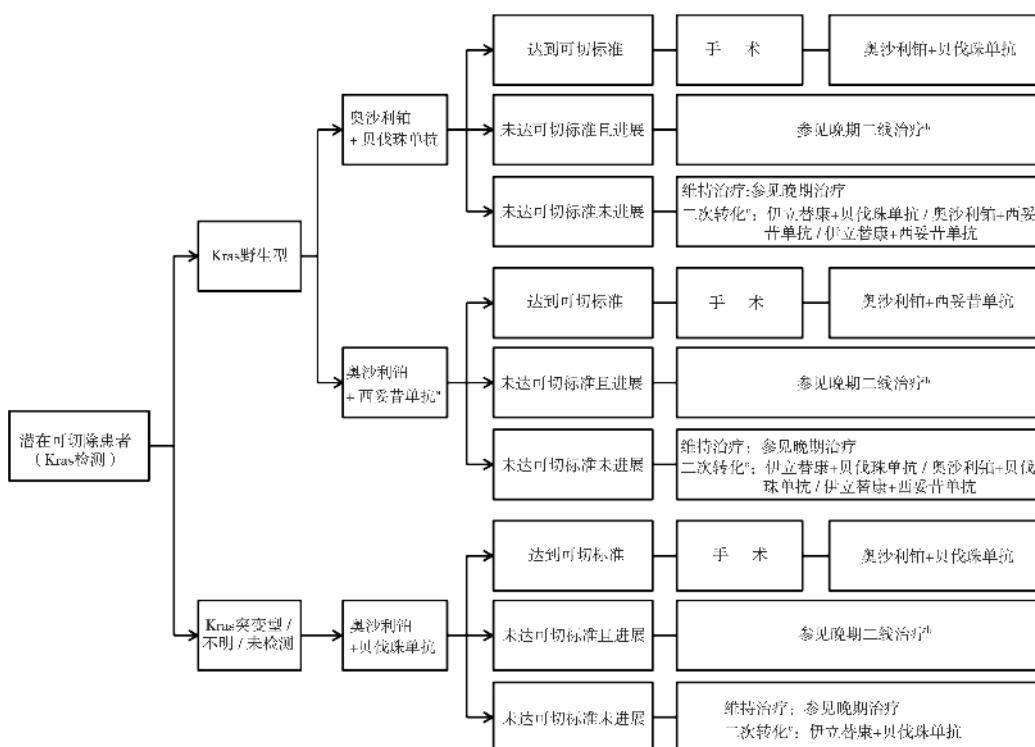
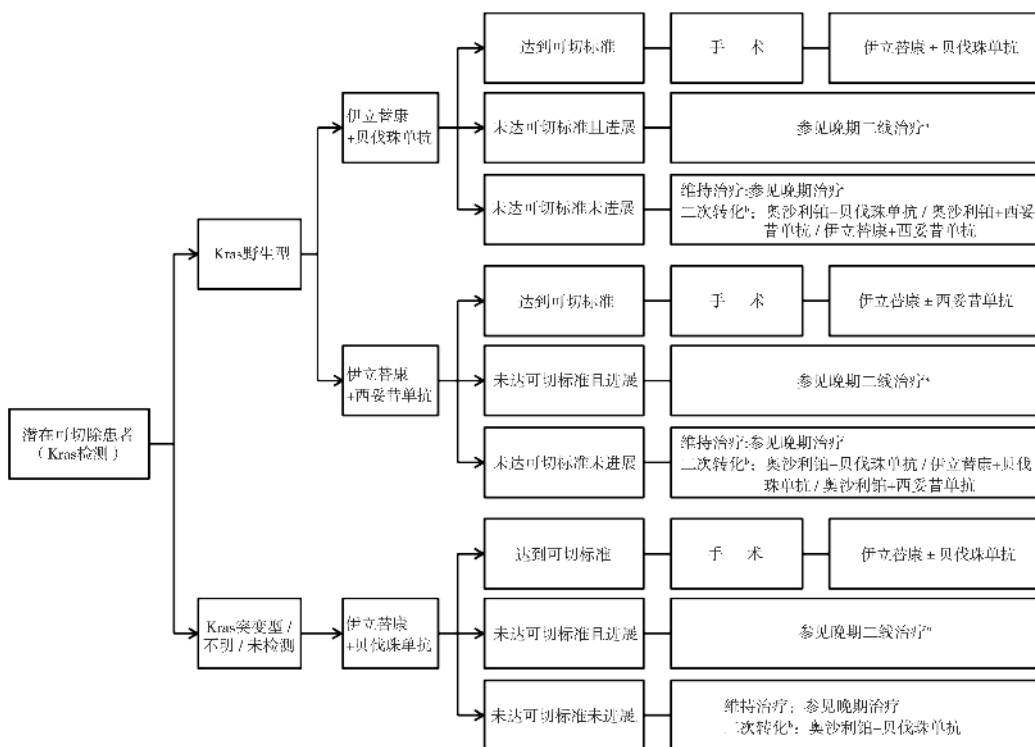


图 1 结直肠癌肝转移患者的治疗原则



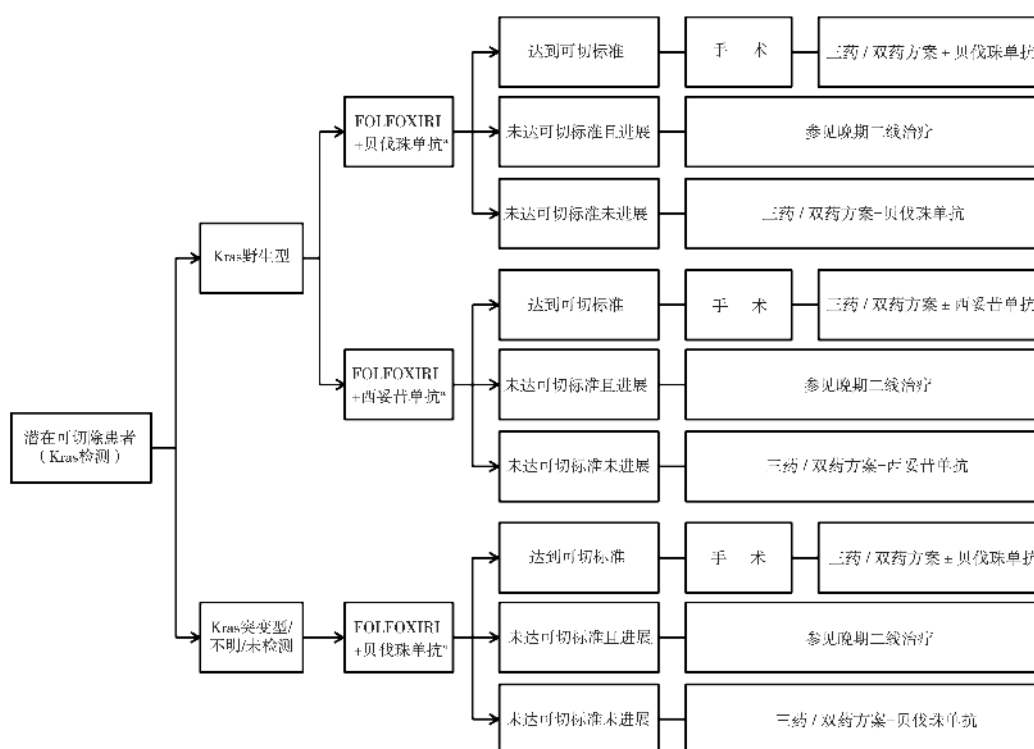
注：^a 根据目前现有研究资料，西妥昔单抗联合奥沙利铂对于延长患者的总生存期和无进展生存期获益不大，但还是具有临床反应率，因此，对结直肠癌肝转移仍有临床应用价值；^b 部分二线治疗可以适当延长总生存期和无进展生存期；^c 二次转化成功率较低，但条件成熟的医院对于身体条件较好、求治欲望强烈的患者，仍可考虑采取较为积极的治疗手段

图 2 奥沙利铂方案联合靶向药物推荐路径



注：^a 部分二线治疗可以适当延长总生存期和无进展生存期；^b 二次转化成功率较低，但条件成熟的医院对于身体条件较好、求治欲望强烈的患者，仍可考虑采取较为积极的治疗手段

图 3 伊立替康联合靶向药物推荐路径



注: * 三药联合靶向药物治疗方案目前应用经验较少,仅限于应用于部分身体情况可以耐受三药联合靶向药物治疗的患者,对于应用三药联合靶向药物转化治疗无法达到可切标准的患者,再采用其他方案获益的可能性较小;临床应用时需根据患者具体情况,谨慎使用

图 4 三药方案联合靶向药物推荐路径

1. 高血压:3~4 级高血压的发生率为 4%~11%,国内临床研究中的发生率为 3.5%。(1)预防:对于既往有高血压病史的患者,在开始安维汀治疗前,应保证血压控制在 150/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下;对于有糖尿病或肾脏疾病的患者,血压应控制在 130/80 mm Hg 以下。(2)监测:在整个治疗期间积极监控血压。(3)处理:反复或持续性(24 h 以上)出现症状,血压增高超过 20 mm Hg(舒张压),或以前血压处于正常范围,但本次测量血压超过 150/100 mm Hg,应进行降压治疗,应根据患者临床情况选择和调整降压药物的使用。治疗 1 个月无法控制者,停用贝伐珠单抗。

2. 出血:3~4 级出血的发生率在 2.0%~3.4%,国内临床研究中的发生率为 0.7%。(1)监测:在整个治疗期间,密切监测粪隐血、凝血指标、血压及相关临床症状体征等。(2)处理:出现血便,应及时干预治疗;轻度出血时一般可以采取局部止血等基本措施治疗,严重出血请相关科室会诊协助诊治。如达到需输血程度的患者,应立即停用贝伐珠单抗。

3. 胃肠穿孔:3~4 级胃肠穿孔的发生率小于 1.5%,国内临床研究中的发生率为 0.7%。(1)预防:伴有腹腔炎症反应、胃肠道梗阻、憩室炎和有辅助放疗史的患者以及原发结直肠肿瘤未切除患者,发生胃肠道穿孔的危险性更高,给予贝伐珠单抗治疗时应当注意。(2)监测:在整个治疗期间,加强监测,如果患者出现腹痛等症状,在进行鉴别诊断时应考

虑胃肠道穿孔的可能。(3)处理:一旦被确诊为胃肠道穿孔,应及时进行手术治疗。根据国内部分专家经验,急诊手术时贝伐珠单抗相关出血和伤口愈合并发症的发生率极低。任何级别的胃肠穿孔应立即并永久停用贝伐珠单抗。

4. 伤口愈合并发症:临床试验结果显示,在贝伐珠单抗治疗开始前 28~60 d 接受过重大手术的结直肠癌肝转移患者中,术后出血或伤口愈合综合征的风险未见增加。国内临床研究中,未出现伤口愈合并发症。(1)预防:在临床应用时要注意贝伐珠单抗转化治疗时围手术期的停药,严格按照使用说明,即手术前停药不少于 28 d;手术后不少于 28 d 且需待伤口完全恢复。(2)监测:密切监测伤口愈合情况。(3)处理:出现伤口愈合并发症的患者应暂停贝伐珠单抗治疗直至伤口完全痊愈。

5. 其他:对于可能关注的停药对疗效的影响,临床前研究显示,贝伐珠单抗停药未见肿瘤血管再生长加速,对于临床研究的分析显示,手术切除率和生存率未受停药影响,死亡率、复发率和复发后 2 年生存率与对照组的差异无统计学意义。这些结果提示,贝伐珠单抗的应用并不存在“反弹效应”。

(二) 西妥昔单抗

西妥昔单抗是作用于 EGFR 的人鼠嵌合的单克隆抗体,可以抑制 EGFR 下游的信号传导通路。在结直肠癌肝转移治疗中,西妥昔单抗的使用方法为:首剂 400 mg/m² 体表面积,其后每周的给药剂量为 250 mg/m² 体表面积。临床应

用中注意监测西妥昔单抗导致的严重输液反应,包括过敏反应、血清电解质、感染征候和肺部症状。使用中应监测西妥昔单抗相关的皮肤毒性反应及相关感染性结局。一旦发生严重的输液反应,包括过敏反应,应立即并永久停用。出现突发的或加重的肺部症状,应停用西妥昔单抗。出现西妥昔单抗相关的腹部严重皮疹及其可能合并的细菌感染,应延期手术。

七、专家指导意见要点

1. 对于潜在可切除的结直肠癌肝转移患者,应给予转化治疗,以提高手术切除率,为患者带来长期生存希望。转化治疗应尽量选择高效的方案和组合。靶向药物能增加转化治疗的成功率,对于有条件的患者可使用靶向药物联合化疗进行转化治疗。

2. 在转化治疗中,选择靶向药物应考虑肿瘤的生物标记物状况(如 KRAS 状态)和靶向药物的安全性,并依照整体治疗原则选择靶向药物。

3. 对于大部分接受手术切除的患者,在肝切除术后也应继续使用药物治疗,围手术期治疗时间一般不超过 6 个月(包括术前和术后)。

4. 由于大部分接受转化治疗的患者不能达到手术切除标准,在初始选择治疗方案时就应考虑到转化治疗失败后的后续治疗方案。

5. 在靶向药物应用过程中,注意安全性评估,应进行相应的监测,以预防不良反应的发生。

建议在多学科协作的基础上对患者进行评估,予以个体化治疗方案。转化治疗后每 2 个月进行多学科的治疗评估,并根据情况及时调整治疗方案。

附录一:名词解释

转化性化疗(conversional/convertible chemotherapy):潜在不可切除的结直肠癌肝转移患者,通过化疗,使肿瘤缩小、降期,不可切除的转移性病灶转化为可切除,从而提高根治性切除率,使患者获得潜在治愈的可能性,这种化疗被称为转化性治疗。

称为转化性治疗。

二次转化治疗:结直肠癌肝转移患者接受转化治疗后,仍难以达到可切除手术标准,在患者身体可以耐受并有强烈意愿的前提下,可考虑再次接受强化化疗,以期将不可切除的转移性病灶转化为可切除,使患者获得潜在治愈的可能性,这种再次化疗被称为二次转化治疗。

多学科专家组(MDT):指的是来自两个以上不同学科的一组专家,在某个时间内(或在某一固定地点或通过视频或通过远程会议)聚在一起,针对某例患者开展临床讨论会以制定治疗方案。专家组的每位成员均能对该患者的诊疗提供独特的支持。

整体治疗原则:是指为患者制定初始治疗策略时,需要综合考虑疾病转归的后续治疗策略,有计划地、合理地应用现有治疗手段。

附录二:中国抗癌协会大肠癌专业委员会专家组

组长:浙江大学医学院附属第二医院 张苏展

中山大学附属肿瘤医院 万德森

执笔人:复旦大学附属肿瘤医院 蔡三军

北京大学附属肿瘤医院 郝纯毅

中山大学附属肿瘤医院 潘志忠

专家组:北京大学附属肿瘤医院 顾晋

中山大学附属肿瘤医院 徐瑞华

解放军第三〇七医院 徐建明

复旦大学附属中山医院 许剑民

北京大学附属肿瘤医院 邢宝才

广东省人民医院 林锋

辽宁省肿瘤医院 宋纯

山东省立医院 刘洪俊

重庆医科大学附属第一医院 程勇

四川省肿瘤医院 燕锦

云南省肿瘤医院 李文亮

湖北省肿瘤医院 张克亮

福建省肿瘤医院 池畔

欧洲结直肠外科大会通知

欧洲结直肠外科大会(European Colorectal Congress,ECC)7年前由瑞士著名教授 Jochen Lange 创建,早期是欧洲顶级结直肠外科医生俱乐部形式的年度聚会,但因其内部成员自身的巨大影响力以及欧美其他国家著名结直肠外科专家的参与,ECC 会议已经成为和美国 ASCRS 并肩的世界级结直肠外科领域最重要的盛会。走过了 6 个年头的欧洲结直肠外科大会,今年将会吸引全世界约 1500 名结直肠外科专家参会,会议地点选择在了风景秀丽的瑞士圣加伦。

今年大会的核心议题是围绕结直肠外科手术的并发症和疑难点。本届受邀的会议主讲多为来自欧美结直肠领域的著名专家,其中包括来自美国前 ASCRS 主席 Dr. Anthony Senagore 和来自英国的 Dr. Richard J Heald。同时,ECC 创始专家 Prof. Jochen Lange 和 Prof. Bruno Schmied 也将在大会上作精彩的演讲与参会专家分享经验。特此,Jochen Lange 教授作为大会主席诚挚邀请中国结直肠专家莅临本届盛会。

中国专家的投稿将会受到大会专业委员会的特别关注并有较高机会被大会所接受。会议网站: <http://www.colorectalsurgery.eu>;会议时间:2013 年 12 月 2—5 日。