

# 临床肿瘤疾病 诊断要点与治疗方法

(下)

卢亚巍等◎主编

# 临床肿瘤疾病诊断要点与 治疗方法

(下)

卢亚巍等◎主编

## 第七章 结直肠癌

## 第七章 结直肠癌

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,包括来自盲肠、阑尾、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠和肛管的恶性肿瘤,其中前六个部分归为结肠癌(colon cancer),后两个部位的恶性肿瘤分别为直肠癌和肛管癌(rectal cancer and anal cancer)。大肠癌发生部位以直肠最为多见,约占56%~70%;其次为乙状结肠,占12%~14%;盲肠占4%~6%;降结肠、横结肠、升结肠各占约3%。

大肠癌的发病风险随年龄的增长而增加且具有明显的地域分布差异性。大肠癌发病率随年龄而增长,从40岁开始上升,60~75岁达到峰值。在西方发达国家,大肠癌的发病率居第2位,高发区如北美、西欧、澳大利亚和新西兰;中发地区如东欧、南欧、拉丁美洲;低发地区如非洲、亚洲和南美。据文献报告从1985年以来原本高发地区的上升速度有所缓和或下降,但是低、中发区则持续上升。随着社会进步、生活条件改善和人们生活方式、饮食习惯的改变,大肠癌在我国发病率日趋增高,2012年最新数据统计跃居第3位。

大肠癌的病因至今尚未明了,是结肠黏膜上皮在环境或遗传等多种致癌因素作用下发生的恶性病变。从流行病学的观点看,结肠癌的发病和遗传、环境、生活习惯、尤其是饮食方式有关。大肠癌发病的高危因素为慢性腹泻、黏液血便、精神刺激、便秘、家族肿瘤史、长期服用泻药史和肠道疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩病及结直肠息肉、腺瘤等。部分大肠癌具有遗传背景,如家族性腺瘤病(Familial adenomatous polyposis, FAP)、遗传性非息肉性结肠癌、色素性腺瘤病以及幼年性息肉病等,这些疾病均具有特定的基因型,其中以遗传性非息肉性结肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)为多见,占大肠癌的5%~15%。

### 第一节 结直肠癌的综合治疗原则

近年来,结直肠癌的发病率在我国呈上升趋势,患者的总体治疗效果仍不满意,其死亡率仅次于肺癌和肝癌。每年我国约有10万以上的患者死于结直肠癌,且死亡人数正逐年增加。随着医学科学的进步,新的诊断和治疗手段的出现,已经使结直肠癌的治疗有了很大的发展,治疗效果也有明显的提高。除此之外,结肠癌综合治疗模式的进步,特别是临床多学科综合治疗团队(multidisciplinary team, MDT)的出现,对传统的结直肠癌治疗观念产生了重大的变革,现代结直肠癌的治疗更加依靠包括医学影像学、肿瘤外科、肿瘤内科、放疗科、病理科等多个工作团队的协作配合共同完成。在国际上,MDT已经成为各种大型综合医院和肿瘤专科医院治疗结直肠癌的固定模式。

结直肠癌的治疗方法包括外科手术、放疗、化疗、介入治疗以及生物靶向治疗等,治疗方案的选择必须根据患者的体质、肿瘤所在部位、肿瘤的病理类型、浸润深度、分期和转移情况,合理地综合应用现有各种有效治疗手段,以期最大限度地提高肿瘤治愈率,延长患者生存和改善患者生活质量。

## 一、手术治疗

目前,手术仍是结直肠癌患者获得根治的唯一有效治疗方法,是结直肠癌综合治疗的重要组成部分。结肠癌根治术后患者的5年生存率约为70%左右,直肠癌则为50%左右,早期病例效果较好,晚期则效果较差。手术方式分为根治性手术和姑息性手术,具体术式的选择应根据肿瘤的部位、病变浸润转移的范围及分期、伴发疾病(肠梗阻、肠穿孔等),以及结合患者的全身情况来决定。

如患者情况允许,应尽量争取行根治性切除术,手术方法要求整块切除原发肿瘤所在的肠管和系膜以及充分的区域淋巴结清扫。结肠癌根治术根据肿瘤的部位不同,可分为右半结肠根治术(适用于右半结肠肿瘤,包括盲肠、升结肠及结肠肝曲)、横结肠根治术(适用于横结肠中段肿瘤),左半结肠根治术(适用于结肠脾曲及降结肠肿瘤),乙状结肠切除术(适用于乙状结肠中、下段肿瘤)。直肠癌根治术术式包括经肛门局部切除、低位前切除术(LAR)、行结肠-肛管吻合的全直肠系膜切除术(TME)、腹会阴联合切除术(APR)。距肛缘8cm以内、肿瘤小于3cm、侵犯直肠周径小于30%的中高分化小癌灶、没有淋巴结转移的证据,可以行经肛门局部切除,切缘阴性即可;对于中高位直肠癌,应选择比肿瘤远端边缘低4~5cm的LAR手术,并继以结肠吻合;对于低位直肠癌,需要行APR或TME伴结肠肛管吻合。新辅助和辅助放化疗可提高手术的切除率,降低术后复发率,应根据患者的具体情况进行选择。

近年来,腹腔镜下结直肠癌根治术在全世界获得了较广泛的开展。现有的临床研究表明,腹腔镜辅助结直肠癌根治术的术中和术后并发症与开放式手术无明显差异;而手术时间、术中出血等优于开放式手术。且两者在3年总生存率、无瘤生存率(DFS)和局部复发率等方面均无明显差异。腹腔镜辅助结直肠癌根治术也存在许多不足之处,如手术时间长、费用高,缺乏大宗病例术后的长期随访结果,远处转移不能完全发现,局部浸润范围难确定等。因此,对于腹腔镜结直肠癌根治术是否符合肿瘤学原则,能否达到根治的目的,以及对术后肿瘤的转移、复发的影响等方面仍存在较大的争议。目前推荐腹腔镜下结直肠癌根治术仅应由经验丰富的外科医生进行,术中必须进行全腹腔的探查。中低位直肠癌、伴有急性肠梗阻或穿孔、明显的局部周围组织器官浸润(即T<sub>4</sub>期)者不推荐进行腹腔镜切除术。

近20年来在结直肠癌外科治疗领域取得的另一重要进展就是转移瘤外科切除理念及技术的更新,主要体现在肝转移瘤切除方面。结直肠癌伴肝转移,包括部分仅有肺转移或卵巢转移的患者,目前认为这部分患者不排除有治愈的可能,应该采取积极地态度,进行根治性切除。对于初始可切除或通过化疗能转化的潜在可切除肝转移瘤,手术切除是首选的治疗方法。合并肝转移的结直肠癌患者接受根治性切除术后5年生存率可达30%~58%,接近20%的患者存活可超过10年。判断肝转移瘤是否适合手术切除或可否外科治愈的标准正在演变,人们逐渐将重点放在保留足够肝脏的同时获得阴性手术切缘上。结直肠癌肝转移的外科治疗策略包括:原发灶和肝转移灶同期切除,术前患侧门静脉栓塞以提高术后残留肝脏的体积和功能,对于累及两叶或以上的病灶行二期切除等。除非有可能切除所有的已知病灶(即达到R<sub>0</sub>切除),否则不能达到根治目的的“减瘤措施”不推荐采用。部分患者由于基础疾病、转移瘤处于特殊解剖部位,或预期残留肝脏不足,则可以采用消融治疗(冷冻、微波、射频等)。消融治疗可以经皮肤单独进行,也可与传统开腹手术结合治疗难以完全切除的深部病灶。已有相当多的循证医学证据证明,局部消融的疗效仍不能与外科切除相当,更不能取代

传统外科切除手术,依其疗效依次为外科切除>开腹消融>经皮消融。

姑息切除术适用于无法达到根治性切除的患者,主要包括局部切除术、短路手术及造瘘术等,其意义在于减轻患者的痛苦,解除患者的症状,提高患者的生活质量,相对延长患者的生存期。部分接受姑息切除的患者,其原发灶和(或)转移灶经治疗转变为可切除后,仍有可能通过二期切除获得长期生存。

## 二、放射治疗

放射治疗在结肠癌综合治疗中的意义不如直肠癌重要。对于术后切缘阳性, T<sub>1</sub> 期肿瘤穿透至邻近器官无法完全切除,或伴腹腔内局限性转移的结肠癌可考虑采取术中或术后放疗。直肠癌局部复发风险较高,对于大部分 II 期和 III 期的患者,推荐接受包括手术、放疗和化疗的多学科综合治疗。

直肠癌的放疗包括术前放疗、术中放疗和术后放疗,并常与以氟尿嘧啶为基础的化疗同期联用。术前放疗可提高手术切除率,增加保肛的可能性,减少淋巴结和远处转移的风险,降低局部复发率,提高患者的生存率。而术前同期放化疗则具有放疗增敏,根除微小转移灶,增加病理学完全缓解率(pCR)和保肛率等优点。术前放疗的一个缺点是可能使那些其实并不需要放疗的早期患者接受了过度治疗,这就需要进行准确的术前分期。术后放疗主要应用于肿瘤累及直肠浆膜或周围脂肪组织、器官,淋巴结有转移未完全清除,姑息切除或切缘阳性,术后病理显示肿瘤高度恶性复发风险高,或 T<sub>3</sub>N<sub>1</sub> 分期以上术前没有接受放疗的患者。直肠癌放疗的照射野应包括全盆腔淋巴引流区,如已有相邻脏器受累,则应包括髂外淋巴结;传统推荐剂量是 45~50Gy/25~28 次,不可切除肿瘤的剂量则应达到 54Gy 以上,而小肠的剂量应限制在 45Gy 以下。欧洲等国的研究者多采用术前短程放疗(5Gy×5 次),放疗 1 周后手术,而北美地区的研究者则更多的应用常规放疗剂量(50.4Gy/28 次/5.5 周)。从目前研究结果来看,术中放疗仅用于治疗局部晚期 T<sub>4</sub> 或复发性肿瘤,于术中一次性照射(10~25Gy)残留肿瘤及瘤床。

临床上可切除的直肠癌较常用的治疗方法是手术+术后综合治疗和术前综合治疗+手术+术后化疗。近年来,研究者越来越多的开始研究术前综合治疗。德国直肠癌研究协作组开展的一项大型临床随机对照研究结果显示,术前放化疗与术后放化疗相比,能显著降低局部复发率(6% vs 13%, P=0.006),减少治疗相关毒副作用。一项评价术前同期放化疗治疗可切除直肠癌效果的 I 期临床研究结果表明,同期联合 5-FU/LV 化疗提高放疗效果,与单纯术前放疗相比,可显著缩小肿瘤,降低 pTN 分期,减少脉管和周围神经浸润,但未能显著改善总生存。术前放化疗+手术的综合治疗方法已成为 II/III 期直肠癌的标准治疗方法。但是,手术、放疗、化疗的最佳序贯目前尚不明确,有待更多临床研究为我们解决这个问题。

## 三、化学治疗

近年来,随着肿瘤内科学的飞速发展,各种抗肿瘤新药及新方法的不断涌现,结直肠癌的化疗已经成为综合治疗的重要组成部分。除部分早期患者不需要化疗外,大多数的患者需要在不同的时期接受化疗。化疗分为新辅助化疗,辅助化疗,姑息化疗和局部化疗,近年来又提出了针对结直肠癌肝转移患者的转化性化疗。



### (一) 辅助化疗

辅助化疗指外科切除(一般指 R<sub>0</sub> 切除)之后进行的全身化疗,其目的在于杀灭手术无法清除的微小病灶,减少复发,提高生存率。因此具有高转移复发风险的患者均应接受术后辅助化疗。对于Ⅲ期结肠癌,辅助化疗已成为治疗的标准。部分具有高危因素的Ⅱ期结肠癌患者也应考虑进行6个月的辅助化疗,高危因素包括,肿瘤为 T<sub>4</sub>(ⅡB期)、组织学分级差(3级或4级)、淋巴结转移、血管侵犯、伴有肠梗阻或局部穿孔、肿瘤靠近切缘、切缘不确定或阳性、清除淋巴结数目不足(少于12个)。可选择的治疗方法有:5-FU/LV 联合奥沙利铂、卡培他滨单药、5-FU/LV 等。基于欧洲 MOSAIC 试验的结果,静脉滴注的 5-FU/LV 联合奥沙利铂(FOLFOX)方案目前被认为是可切除的Ⅱ/Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗的标准方案。该研究结果显示,与 5-FU/LV 方案相比,高危Ⅱ期和Ⅲ期患者应用 FOLFOX 方案辅助化疗,3年、5年的无瘤生存、6年的总生存均有改善。最近的一项 meta 分析结果也强烈支持在辅助化疗中应用 FOLFOX 方案。与此相反,研究数据表明 5-FU/LV 联合伊立替康(FOLFIRI 方案)用于辅助化疗并不优于 5-FU/LV 方案,因此不支持在Ⅱ/Ⅲ期结直肠癌的辅助化疗中使用含伊立替康的方案。临床随机对照研究发现,辅助化疗在 FOLFOX 方案基础上联合靶向药物贝伐单抗或西妥昔单抗并不能延长患者的无瘤生存(DFS),因此目前也不推荐辅助化疗中使用靶向药物。对于术前未接受新辅助治疗的Ⅱ/Ⅲ期直肠癌患者,术后的辅助化疗多考虑与放疗联合。NSABP R-02 研究显示,术后联合放化疗与单纯术后化疗相比,可显著降低Ⅱ/Ⅲ期直肠癌的局部复发率。而对于术前接受过新辅助放化疗的Ⅱ/Ⅲ期直肠癌患者,术后辅助化疗的价值尚不明确,但在大多数的肿瘤中心仍推荐这部分患者接受为期4个月的术后辅助化疗。

### (二) 新辅助化疗

新辅助化疗指在结直肠癌手术切除前给予的,旨在缩小病灶以利于手术切除,消灭微转移灶以改善预后的化疗。新辅助化疗是可切除的直肠癌综合治疗的重要组成部分,可切除的结肠癌一般不考虑进行新辅助化疗。患者接受术前新辅助化疗还是术后辅助化疗,要根据准确的临床分期、治疗的毒副作用、括约肌的功能能否保存、肿瘤对化疗的反应等因素来综合考虑。一般来说,术前分期为可切除的 T<sub>3/4</sub>N<sub>0</sub> 或任何 TN<sub>1-2</sub> 的直肠癌患者应接受新辅助治疗。对于这部分患者,单独采用术前全身静脉化疗者目前报道甚少,主要通过配合术前放疗使肿块缩小,减轻周围组织粘连,提高中、下段直肠癌保肛手术的成功率。结直肠癌新辅助化疗主要以 5-FU 为基础,推荐使用持续静脉滴注的 5-FU 或卡培他滨同期联合放疗,近年来也有研究者在同期放化疗的方案中加入奥沙利铂,但结果未能显示无瘤生存和总生存的改善,反而明显增加了毒副作用。目前的研究还不能回答到底哪个化疗方案与放疗联合最佳,正在进行的 NSABP R-04 临床研究也许可以给我们提供这个问题的答案(该研究选取Ⅱ/Ⅲ期直肠癌患者,进行术前盆腔放疗的同时,使用静脉持续滴注的 5-FU/LV、卡培他滨单独或联合奥沙利铂四个方案进行对比)。而新辅助化疗究竟需要几个周期目前尚无统一的标准,根据现有的循证医学证据,至少3个周期的新辅助化疗,总疗程大约为6个月的术前、术后辅助化疗是合适的,但延长化疗时间是否会带来风险尚无相关研究报道。

新辅助化疗也是结直肠癌肝转移患者综合治疗的重要组成部分,对于初始可切除的肝转移灶,新辅助化疗能使病灶缩小以保证足够的切缘、减少肝实质的切除和最大限度地保留肝功能,同时也可根据肿瘤对新辅助化疗的敏感性来作为选择术后辅助化疗方案的依据;对于

初始不能切除的肝转移病灶,越来越倾向于使用新辅助化疗来缩小转移灶以便将其转化为可切除,即转化性化疗,这是近年来提出的一个新的理念。虽然转化性化疗也可以认为是姑息性化疗的一部分,但应尽量把两者区别开来,这取决于对潜在可切除者“可转化性(convertibility)”的判断。由于结直肠癌肝转移术前新辅助化疗的缺点包括:化疗诱导的肝损伤,因为疾病进展或化疗后获得完全缓解使手术切除范围的确定变得异常困难而错过“手术机会的窗口期”等,因此,对于潜在可切除的转移性结直肠癌患者,一旦确诊即应接受多学科团队评估其切除的可能;并在术前化疗过程中,每2个月由多学科团队重新评估手术的可能性,病灶变为可切除后应尽早手术。新辅助化疗方案的选择应取决于患者转移灶是否可切除或有转化的可能性、化疗方案的有效性以及安全性和毒性。对于转移瘤有可能转化为可切除的患者应该考虑使用有效率高的化疗方案,包括 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI 联合或不联合贝伐单抗或西妥昔单抗(限于 K-ras 野生型肿瘤)等,全身化疗联合靶向药物的反应率可达 70%或更高,并可使更多的患者从不可切除转为可切除。需要强调的是,肝转移灶切除术后仍应根据患者具体情况考虑辅助化疗,以使围术期的化疗总疗程达到 6 个月。EROTC40983 研究表明,围术期化疗疗程达到 6 个月的患者,其无进展生存较单纯手术者明显延长。

### (三)姑息性化疗

姑息性化疗指用于晚期不可切除或转移性癌症患者的全身化疗,目的是延长患者生存、改善生活质量,因此不必片面追求高反应率,而应综合考虑耐受性、生活质量和总生存。目前有多种有效药物可用于治疗晚期转移性结直肠癌,包括 5-FU/LV、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂、贝伐单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗等,具体方案需根据既往化疗方案、时限、药物毒副作用以及患者的身体状况来选择,并在初期治疗时即计划好出现疾病进展情况下的更替方案和发生特定毒性反应时的调整方案。对于适合接受高强度治疗的患者,可考虑选择 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、5-FU/LV、FOLFOXIRI 等作为初始治疗方案,也可以考虑联合贝伐单抗或西妥昔单抗(限于 K-ras 野生型肿瘤)。目前的研究认为,FOLFOX、CapeOX 和 FOLFIRI 方案疗效相当,作为一线治疗时缓解率、无进展生存和总生存相似。对于不适合接受强烈化疗的患者,初始治疗方案可选卡培他滨或 5-FU/LV,或联合贝伐单抗,或单药西妥昔单抗。初始治疗失败后,二线或以上的方案选择取决于初始治疗的方案,如初始治疗使用的是 FOLFOX 或 CapeOX,后续治疗可考虑 FOLFIRI、伊立替康单药加或不加西妥昔单抗;初始治疗使用的是 FOLFIRI 为基础的,后续治疗可考虑 FOLFOX 或 CapeOX;初始治疗使用了西妥昔单抗失败者,后续治疗中不推荐再使用西妥昔单抗或帕尼单抗。在治疗过程中使用所有的 3 种细胞毒药物(即 5-FU、奥沙利铂、伊立替康),可以延长患者的中位生存期,而且这些药物使用的先后顺序与总生存期无关。由于新的化疗药物,特别是靶向药物的应用,晚期结直肠癌患者的中位生存时间已由原来单用 5-FU 治疗时不到 1 年延长到现在已超过 2 年。

### (四)局部化疗

局部化疗主要包括肝动脉灌注化疗(HAI)、腹腔内灌注化疗等。HAI 是针对结直肠癌肝转移灶的局部治疗,最常用的药物为氟尿苷(FUDR)。HAI 可导致较为明显肝脏毒性,但是适当的疗程和药物剂量可减少肝脏毒性的发生。研究表明,应用 HAI 联合全身化疗比单纯全身化疗能更有效地缩小肝转移灶,延长肝转移灶进展时间,改善生存,可以考虑用于结直肠



癌肝转移患者术前或术后的辅助治疗。对合并腹膜转移的患者可考虑腹腔内灌注化疗,但该治疗手段还处于探索阶段,尚需科学的临床随机对照研究来验证其风险和益处。

#### 四、生物靶向治疗

随着分子生物学和基因工程技术的不断发展,肿瘤的治疗已不局限于传统的手术治疗、放疗和化疗,生物治疗已经显示出良好的发展前景,成为肿瘤治疗的第四种模式。

可用于治疗结直肠癌的生物治疗方法主要包括:①肿瘤细胞因子治疗,如干扰素(INF)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等;②免疫刺激剂,如卡介苗、蛋白质疫苗、肿瘤细胞疫苗、树突状细胞疫苗等;③肿瘤靶向治疗,如贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗等;④免疫效应细胞,如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、细胞毒淋巴细胞(CTL)等;⑤肿瘤基因治疗,如 p53 基因、E1-B 缺陷腺病毒等。结直肠癌的靶向治疗相对比较成熟,3 个单克隆抗体(贝伐单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗)在临床上的应用大大提高了结直肠癌治疗的疗效。

贝伐单抗是一种针对 VEGF 的重组人单克隆 IgG1 抗体,它能选择性地抑制 VEGF,从而阻止 VEGF 与 VEGFR-1、VEGFR-2 受体结合而激活,抑制血管形成。多项临床研究结果显示,贝伐单抗联合化疗,无论是一线还是二线治疗,均能提高晚期结直肠癌患者化疗的有效率,延长患者的无进展生存和总生存。

西妥昔单抗和帕尼单抗是抗表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体,可高选择性地与 EGFR 结合从而抑制 EGFR 介导的细胞内信号转导。研究表明,西妥昔单抗和帕尼单抗的疗效与肿瘤细胞中的 K-ras 基因是否有突变有明确的关系,K-ras 基因突变者对以西妥昔单抗或帕尼单抗为基础的治疗无效。西妥昔单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案一线治疗 K-ras 基因野生型的转移性结直肠癌患者,可显著提高有效率和延长无进展时间。对于一线治疗失败,特别是伊立替康治疗失败的患者,应用西妥昔单抗单药或联合伊立替康可取得一定的疗效。帕尼单抗主要用于治疗 5-FU、伊立替康、奥沙利铂治疗失败后的 K-ras 基因野生型的转移性结直肠癌患者。其他的生物治疗尚处于探索阶段,其确切价值还有待临床随机对照研究进一步证实。

(穆建平)

## 第二节 结直肠癌的辅助和新辅助治疗

40%~50%的结直肠癌患者单纯采用根治性手术治疗后仍可能复发,甚至因转移而死亡。Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者根治术后体内仍可能存在残留微转移病灶,随着人们对肿瘤生物学特性的进一步了解,大多数外科医生认识到单纯手术无法完全征服结直肠癌,必须结合其他辅助治疗才能大幅度提高术后生存率。术后辅助化疗的目的是清除患者体内可能存在的微转移病灶,尽管Ⅱ期肠癌发生微转移的风险远低于Ⅲ期肠癌,但现在很多治疗策略是基于含有Ⅱ期和Ⅲ期肠癌患者的临床试验来制定的。Ⅱ期肠癌患者辅助化疗的价值仍存在争议。

### 一、辅助化疗的早期探索

结肠癌辅助化疗最早的临床试验是在 20 世纪 50 年代使用当时有限的抗肿瘤药物。70

年代时曾尝试甲基环己亚硝脲(Me-CCNU)联合 5-FU 用于胃肠道肿瘤的化疗,从 70 年代中期到 80 年代中期,共有 5 个大的协作组进行结直肠癌临床试验,病例总数近 5000 例,但与单纯手术组比较,在结肠癌患者中 5 年生存率并无显著性差异;在直肠癌患者中,Me-CCNU/5-FU 加放疗的 5 年生存率比单纯手术组高( $P < 0.05$ )。术后放化疗的 5 年生存率比手术加放疗组高( $P < 0.05$ )。但是由于 Me-CCNU 严重的毒副作用及其相关的继发白血病风险。所以目前流行的辅助化疗方案中,未再使用 Me-CCNU。

中北部癌症治疗组(NCCTG)和 Mayo 医院比较了单纯手术,术后加左旋咪唑,手术加左旋咪唑加 5-FU 三组治疗 II 期或 III 期结肠癌的效果,总例数达到 401 例,联合用药使无瘤生存率明显提高,而且对淋巴结阳性病例的总 5 年生存率亦优于单纯手术组(62% vs 55%, $P < 0.05$ )。随后,协作组间研究(Intergroup-0035)共计 1297 例 II 期和 III 期的患者,900 多例 III 期患者随机纳入单纯手术、加左旋咪唑或加 5-FU/左旋咪唑组,而 325 例 II 期患者随机分入单纯手术组或加 5-FU/左旋咪唑组。1995 年报告显示术后加 5-FU/左旋咪唑对淋巴结阳性的患者有好处,中位随访 7 年,复发率单纯手术组为 53%,加入左旋咪唑组为 52%,加入 5-FU/左旋咪唑为 37%,而总 5 年生存率分别为 51%,54%和 64%。5-FU/左旋咪唑减少复发风险 39%,减少死亡风险 31%。7 年生存率 5-FU/左旋咪唑组为 60%,远较单纯手术组 46%高( $P < 0.05$ ),明显改善了 III 期结肠癌的预后。且辅助化疗患者的耐受性好,毒副作用不大,偶尔产生骨髓抑制,较少发生 III/IV 度不良反应。极少因为不良反应导致治疗中断。由于 5-FU/左旋咪唑在 III 期结肠癌术后患者中具有良好的耐受性和有效性,它在美国被广泛接受为标准治疗方案。在该研究中,II 期患者病例数较少,5-FU/左旋咪唑治疗组 7 年无瘤生存率为 79%,而单纯手术组为 71%,差异无统计学意义( $P = 1.10$ )。而且 7 年的总生存率也没有差别,均为 72%( $P = 0.83$ )。一项荷兰结直肠癌辅助化疗的研究(The Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project, NACCP)最终的研究结果表明 5-FU/左旋咪唑效果与 INT-0035 研究几乎相同,在 III 期结肠癌患者中,5 年无瘤生存率提高 20%,而且在 II 期患者中,生存率的提高同样有统计学意义。

按现在的标准,20 世纪 50 年代到 80 年代的辅助化疗规模较小,1988 年 Buyse 等发表了第一个对辅助化疗的随机对照研究的 meta 分析,包括了 8 个直肠癌手术并用放疗的试验和 17 个各种类型化疗的随机试验,后者比较了结直肠癌术后辅助化疗与单纯手术的效果,总病例数达到 6800 例,结果显示患者总生存差异无统计学意义。

## 二、5-FU 辅助化疗的演进

在 C-01 试验中,NSABP 协作组将 1166 例 Dukes B 和 C 期结肠癌患者随机分配至单纯手术组、使用卡介苗(BCG)组和 MOF 方案化疗组(包括 me-CCNU, Vincristine 和 5-FU),结果显示 BCG 和单纯手术组之间的差异无统计学意义,MOF 治疗组较对照组有更好的无病生存期和总生存期( $P$  值分别为 0.02 和 0.05)。这是首个证明局部晚期结肠癌术后接受辅助化疗能够获得生存益处的临床试验。

5-FU 的基本作用机制是 CF 通过稳定和延长由 5-FU 的活化代谢物 FdUMP(氟尿嘧啶脱氧核苷)、胸苷酸合成酶和甲酰四氢叶酸组成的三重复合物令 5-FU 的细胞毒作用明显增加。在确定 5-FU/CF 对晚期结直肠癌有效的基础上,将 5-FU/CF 引入辅助治疗中,并进行了一系列随机对照试验。

首先是国家乳腺和大肠外科辅助治疗组进行 C-03 临床试验(NSABP C-03)比较了 MOF 与 5-FU/CF 对 II、III 期结肠癌辅助治疗效果。1987—1989 年间共入选了 1081 例结肠癌患者,随机分配到 5-FU/CF 组 539 例,(CF 500mg/m<sup>2</sup>,滴注 2 小时,每周 1 次,共 6 次,5-FU 500mg/m<sup>2</sup>,在 CF 滴注一半后推注,每周 1 次,共 6 次,每疗程结束后休 2 周再重复,共用药 8 个疗程);MOF 组 542 例(Me-CCNU 130mg/m<sup>2</sup>,第 1 天口服,每 10 周 1 次,共用 5 次,VCR 1mg/m<sup>2</sup>,静注,第 1 和第 36 天,5-FU 325mg/m<sup>2</sup>,静注,第 1~5 天和第 36~40 天,10 周为 1 个疗程,共用 5 个疗程)。结果显示 5-FU/CF 组比 MOF 组有更高的 5 年无瘤生存率(66% vs 54%, $P=0.0004$ )和更高的 5 年生存率(76% vs 66%, $P=0.003$ )。

此后为了回答辅助化疗方案选用 5-FU/Lev 还是 5-FU/CF 的问题,NSABP 在 1989—1990 年间进行了 C-04 临床试验,共有 2051 例结肠癌患者加入随机试验。5-FU/CF 组 719 例(剂量同 C-03),5-FU/Lev 组 715 例(5-FU 450mg/m<sup>2</sup>,术后 3 周静注,每天 1 次,连用 5 天,术后第 29 天开始每周 1 次,连用 48 次;Levamisole 50mg 每日 3 次,连服 3 天,停 11 天重复,用药 1 年);5-FU/CF/Lev 组 717 例(5-FU、CF 和 Lev 剂量用法同前)。5 年随访结果表明,采用 5-FU/CF 组方案比 5-FU/Lev 组有更高的无瘤生存率(65% vs 60%, $P=0.04$ )和生存率也有所提高(74% vs 70%, $P=0.07$ );而 5-FU/CF/Lev 组比 5-FU/CF 组没有增加生存率(5 年无瘤生存率为 65% vs 64%, $P=0.67$ );5 年总生存率为 74% vs 75%, $P=0.99$ 。这些结果与 C-03 试验结果相同,从而认为 5-FU/CF 是 II 期和 III 期结肠癌患者可以接受的标准辅助治疗方案。

1991—1994 年间 NSABP 进行了 C-05 试验,病例数达到 2176 例,将 5-FU/CF 与 5-FU/CF/a-IFN(干扰素)进行比较,结果表明增加干扰素只能增加毒性而不能提高生存率。

在认可 5-FU/CF 为结肠癌标准辅助化疗方案的同时,又在 CF 剂量高低,用药时间长短(6 个月或 12 个月)问题上进行了临床试验,QUASAR 结肠癌研究组报道了一项大型的 2×2 临床试验,结肠癌患者接受根治性手术后接受 5-FU 370mg/m<sup>2</sup> 的辅助化疗,然后随机接受 Levamisole 或者安慰剂的治疗,以及低剂量(25mg)或高剂量(175mg)CF 的治疗。这个临床试验试图为临床医生解答是选择 5 天化疗,每 4 周重复 1 次,共 6 个月的方案还是每周 1 次,共 30 周的化疗,结果显示高剂量和低剂量组 CF 在总生存上没有差异(3 年生存率为 70% vs 71%, $P=0.16$ ),使用左旋咪唑组的生存差于安慰剂组(69.4% vs 71.5%, $P=0.06$ ),5 天方案和每周一次的方案生存没有差异。尽管该研究不是随机对照研究,但各组之间在患者临床特征方面平衡性较好,每周一次方案在黏膜炎、腹泻和粒细胞缺乏方面的毒性较 5 天方案低。

INT-0089 研究是一个多中心多组间的随机前瞻性研究,研究对象是高危 II 期结肠癌患者(T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)和 III 期结肠癌患者,共有 3759 例患者纳入研究,至少随访 5 年。随机分配到下列四组:①5-FU/Lev 术后 12 月标准治疗组;②5-FU/低剂量 CF(5-FU/LDCF)7~8 个月治疗组,5-FU 425mg/(m<sup>2</sup>·d)、CF 20mg/(m<sup>2</sup>·d),每周给药 5 天,4~5 周为 1 个疗程,共 6 个疗程;③5-FU/高剂量 CF(5-FU/HDCF)治疗组,5-FU 和 CF 的剂量均为 500mg/(m<sup>2</sup>·d),每周给药一次,共 6 周,休 2 周后重复。即 8 周为 1 个疗程,共 4 个疗程;④5-FU/LDCF/Lev,结果显示 5-FU/Lev 与 5-FU/LDCF/Lev 比较,5 年生存率有显著差别(56% vs 60%, $P=0.014$ )。按肿瘤分期进行分层分析,III 期患者 5 年生存率为 60% vs 65%( $P=0.054$ ),II 期患者未见差别(II 期患者占总病例数的 20%),统计学结果显示,虽然在总生存率

方面 5-FU/LDCF/Lev 优于 5-FU/Lev,但并不优于 5-FU/LDCF 的治疗。这提示着左旋咪唑在 5-FU/CF/Lev 治疗中不是必需组成部分,用 5-FU/CF 不必添加左旋咪唑,5-FU/CF 辅助化疗 6 个月是目前标准的辅助治疗方案。

NCCTG 和加拿大国家肿瘤中心评估了 CF 能够增加 5-FU/Lev 的疗效,在  $2 \times 2$  的研究中还评估了术后 6 个月辅助化疗和 12 个月辅助化疗的疗效差异,结果显示在 5-FU/Lev 基础上增加 CF 并没有生存益处,且 12 个月的辅助化疗并不比 6 个月的化疗好。

在用药时间长短的探索上,Saini A 等评估了术后 12 周辅助化疗的价值,共有 716 名 Dukes B 和 C 期结直肠癌患者随机接受 5-FU/CF(Mayo 临床方案)6 个月的化疗或持续静脉灌注的 5-FU  $300\text{mg}/\text{m}^2$ ,12 周的化疗。结果显示接受 6 个月 Mayo 方案化疗的患者无复发生存率比接受 12 周 5-FU 患者差,(分别为  $68.6\%$  vs  $80.0\%$ , $P=0.023$ )。6 个月化疗组的 3 年生存率是  $83.2\%$ ,12 周组为  $87.9\%$ ,两组之间差异无统计学意义, $P=0.76$ ,12 周组的 III 度中性粒细胞减少、腹泻、黏膜炎和脱发发生率明显低于对照组。作者认为 12 周的化疗与 6 个月化疗的生存率相似,但副作用较少,但由于该研究的样本量较小,后面也没有类似的大规模临床试验来证实这样的结果。因此 12 周化疗方案没有得到推广。

O'Connell 等报道了另一个有意义的临床试验—NCCTG894651,论述了结肠癌患者术后是否需要 12 个月或者 6 个月的辅助化疗这个问题,共入选了 890 例患者,随机分配试验,比较了 5-FU/LDCF/Lev 12 个月和 6 个月以及 5-FU/CF 12 个月和 6 个月,其中三药 5-FU/LDCF/Lev 6 个月与 5-FU/Lev 6 个月比较,有更高的 5 年生存率( $75\%$  vs  $63\%$ , $P<0.03$ ),5-FU/Lev 12 个月方案与 5-FU/CF/Lev 6 个月方案生存率相同,结合 INT-0089 研究结果,推荐 5-FU/CF6 个月方案,而不需添加 Lev。

研究发现,5-FU 的给药途径、方式及剂量可影响 5-FU 的疗效。临床上常用的含 5-FU/LV 的基础方案包括:Mayo 方案、Rosewell-Park 方案、De Gramont 方案、AIO 方案等。

Mayo 方案:5-FU  $425\text{mg}/\text{m}^2$ ,联合 LV  $20\text{mg}/\text{m}^2$ ,第 1 天至第 5 天快速输注,每 4 周 1 次。结肠癌术后伴有高危因素患者行 6 个周期治疗后,复发时间及总生存期与对照组明显延长。

Rosewell-Park 方案:5-FU  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ,联合 LV  $500\text{mg}/\text{m}^2$  推注,每周 1 次,连续 6 周,8 周为 1 个周期。

De Gramont 方案:LV  $400\text{mg}/\text{m}^2$  静脉滴注 2 小时以上,第 1 天至第 2 天,快速输注 5-FU  $400\text{mg}/\text{m}^2$ ,然后持续静脉滴注 5-FU  $600\text{mg}/\text{m}^2$  CIV 22 小时,第 1 天至第 2 天,每 2 周 1 次。此方案由多中心试验验证,进展期结肠癌患者应用高剂量 LV 联合 5-FU 快速输注+持续静脉滴注后,疾病无进展生存期较 Mayo 方案长( $27.6$  周 vs  $22$  周),但尚无明显延长总生存期的证据。

AIO 方案:LV  $500\text{mg}/\text{m}^2$  滴注,5-FU  $1500\sim 2000\text{mg}/\text{m}^2$  静脉滴注 24 小时,每周 1 次,连续 6 周,8 周为 1 个周期。此方案由 Weh HJ 等人设计,应用高剂量 5-FU 每周一次,对转移结直肠癌患者的部分缓解率及疾病进展时间均有提高。

PIV(protracted IV 5-FU)方案:单一应用 5-FU  $300\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  延续滴注共 12 周。法国的一项研究比较了 PIV 和 Mayo 方案对 II、III 期结肠癌患者术后辅助化疗疗效,结果表明两者疗效相仿,而 PIV 方案  $3/4$  度毒副作用明显少。

5-FU 的主要副作用和给药方法有关。5-FU 每 4 周或 5 周静脉快速输注连续 5 天给

药方案患者中性粒细胞减少症和口腔炎最常见;5-FU 每周 1 次静脉快速输注患者腹泻多见;5-FU 持续静脉滴注患者手足综合征更多见。尽管人们认为持续静脉滴注的花费较高,而且给患者带来不便,但近年来的分析表明,两者的花费和对生活的影响差别并不大,而持续静脉滴注较静脉输注疗效更佳。

### 三、口服氟尿嘧啶类制剂

1999 年 ASCO 联合报道两个 UFT 治疗进展期结直肠癌的Ⅲ期试验,病例达 1100 余例,UFT 与低剂量 5-FU/CF 比较,有效率和生存率相似,但毒副作用更小,应用方便,费用较低。这预示 UFT 作为辅助治疗将有进一步发展,NSABP 的 C-06 试验目的是比较 UFT+CF(口服)与 5-FU/CF 对Ⅱ期、Ⅲ期结肠癌辅助治疗作用,共 1452 例患者,UFT+CF 组术后服 UFT 300mg/(m<sup>2</sup>·d)、CF 90mg/(m<sup>2</sup>·d),分 3 次服用,连服 28 天,休息 1 周后重复。5-FU/CF 组两药均用 500mg/m<sup>2</sup>,每周 1 次,6 周为 1 个疗程,中间休 2 周,共 3 个疗程。目前正在随访观察中,DFS 与 OS 无显著性差异。

早期的氟尿嘧啶口服剂疗效不佳,随机对照试验认为静脉用药疗效更好。药物代谢动力学认为肠道黏膜上有二氢嘧啶脱氢酶(DPD 酶)不同浓度分布而致,DPD 酶是口服氟尿嘧啶的主要代谢酶,从而导致药物吸收不完全。为克服此缺点而研制的氟尿嘧啶前体药物可以经肠道完全吸收后,代谢成有活性药物或者同时应用 DPD 酶抑制药物,减少口服制剂的分解。卡培他滨属 5-FU 前体药,口服后在肝内经羧酸酯酶生成 5'-脱氧氟胞苷(5'-DFCR),再经胞苷脱氨酶作用产生 5'-脱氧氟尿苷(5'-DFUR),在肿瘤组织中高量的胸苷磷酸化酶(TP)作用下产生 5-FU。X-ACT 试验(Xeloda Adjuvant Chemotherapy Trial)研究随机对比了卡培他滨和 Mayo 方案对Ⅲ期结肠癌术后患者化疗疗效,共 1987 例患者纳入试验,试验组 1004 例,口服卡培他滨 1250mg/m<sup>2</sup>,2 次/天,第 1 天至第 14 天,每 21 天为 1 个周期,对照组 983 例,予以 Mayo 方案,结果显示卡培他滨可以更好地延长无瘤生存期(P=0.04),而化疗副作用更轻。

### 四、联合化疗

近几年来新药如奥沙利铂、伊立替康(CPT-11),Xeloda 以及靶向药物(Avastin、C225)等用于临床,证实对转移性结直肠癌有确实疗效,而且观察到奥沙利铂或 CPT-11 与 5-FU 有协同作用,联合化疗时效果更好,因此产生了更有效的方案如 5-FU/CF 加奥沙利铂或 CPT-11、Xeloda 加奥沙利铂或 CPT-11 已应用于辅助治疗。

欧洲的 MOSAIC 研究评价了 FOLFOX4 方案在结肠癌术后辅助化疗中的作用。2236 例根治性手术切除的Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌患者随机分组,分别接受单纯 5-FU/LV 或 5-FU/LV 联合奥沙利铂治疗 12 个周期。6 年的随访结果显示Ⅲ期患者的 5 年无病生存率(DFS)分别为 58.9%和 66.4%(P=0.005),Ⅱ期患者则分别为 79.9%和 83.7%(P=0.258)。结果表明,FOLFOX4 方案与 5-FU/LV 相比,复发的危险比为 0.77(P=0.002),提示 FOLFOX4 可使复发危险降低 23%。5-FU/LV 组 3 年无瘤生存率为 72.9%,而 FOLFOX4 组为 78.2%。FOLFOX4 组中,3 度以上中性粒细胞减少性发热发生率为 0.7%,胃肠道不良事件发生率低,3 度感觉神经病变发生率在治疗期间为 12.4%,在随访 1 年时降至 1.1%。两组全因死亡率均为 0.5%。基于上述结果,FOLFOX4 方案被推荐为Ⅲ期结肠癌患者术后辅助化



疗的首选化疗方案。尽管初始的临床试验是采用 FOLFOX4 作为研究方案,但 mFOLFOX6 已经成为目前 NCI(美国国立癌症研究所)所有辅助化疗临床试验的标准对照方案。辅助化疗中应用 FOLFOX 这一推荐得到了一项 meta 分析结果的强烈支持,该 meta 分析综合了 18 个临床试验共 20898 名患者的资料,结果表明 2 或 3 年 DFS 是结肠癌术后以 5-FU 为基础辅助化疗临床试验的合适的研究终点,更新结果表明绝大多数的肿瘤复发发生于手术后的前 2 年内,而术后 5 年和 8 年的复发率仅分别  $<1.5\%$  和  $<0.5\%$ 。Ⅲ期结肠癌患者中接受 FOLFOX 治疗组其 6 年生存率明显高于 5-FU/LV 组 ( $78.5\%$  vs  $76\%$ , HR 0.80, 95%CI 0.65~0.97,  $P=0.023$ )。但同时接受 FOLFOX 化疗的患者 3 度外周感觉神经毒性发生率为  $12.4\%$ ,安全性的长期随访结果显示大多数能逐渐缓解。然而,4 年后仍有  $15.5\%$  患者存在神经毒性,提示奥沙利铂诱发的神经毒性在某些患者可能是无法完全逆转的。另一项Ⅲ期随机临床试验(NSABP C-07)对比了 FLOX(5-FU 推注/LV/奥沙利铂)与 FULV(5-FU 推注/LV)在延长结肠癌术后 3 年 DFS 的疗效,共有 2407 例Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者参与试验。FLOX 组和 FULV 组的 4 年 DFS 分别是  $73.6\%$  和  $67.0\%$ ,提示在每周 FU/LV 方案中加入奥沙利铂显著提高了Ⅱ/Ⅲ期结肠癌术后的 4 年 DFS ( $P=0.0034$ )。在 FLOX 组观察到了较 FULV 组为多的 3 度感觉神经障碍(NCI-赛诺菲标准)以及与肠壁增厚相关的腹泻或脱水。进行交叉比较研究发现,FLOX 方案中发生的 3~4 度腹泻也较 FOLFOX 方案明显增加。比如,MOSAIC 试验中接受 FOLFOX 和 5-FU 输注/LV 的患者,3~4 度腹泻的发生率分别是  $10.8\%$  和  $6.7\%$ ,而在 NSABP C-07 试验中接受 FLOX 和 5-FU 推注/LV 的患者,3~4 度腹泻的发生率则分别是  $38\%$  和  $32.2\%$ 。

针对早期结肠癌辅助化疗的其他方案,已经研究过的还包括:以 5-FU 为基础的方案联合伊立替康,美国的协作组试验 CALGB C89803 比较了伊立替康+5-FU/LV(IFL)与 5-FU/LV(FL)辅助治疗Ⅲ期结肠癌的疗效。IFL 无论在总生存( $P=0.74$ )还是无病生存( $P=0.85$ )方面均无提高,而且,IFL 还带来了更大的毒性,包括严重的中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热,以及死亡。目前研究数据不支持在Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌的辅助化疗中使用含伊立替康的方案。

对于Ⅱ期结肠癌,辅助化疗的价值还不明确。国际多中心结肠癌试验汇总分析(IM-PACT)已完成。IMPACT-11526 例 Dukes B 和 C 期结肠癌患者入选,10 年随访结果显示 5-FU/CF 使 C 期患者死亡率降低  $30\%$  ( $P=0.003$ ),而 Dukes B 期患者仅降低  $8\%$  ( $P=0.658$ )。IMPACT-2 目的是进一步探索 5-FU/CF 是否对高危Ⅱ期患者有效。入选患者 1016 例,中位随访时间 5.75 年,结果显示试验组无瘤生存率和总生存率无显著增加。所以认为,5-FU/CF 不能作为标准的辅助治疗方案推荐给所有高危Ⅱ期患者,但是 Wolmark 等对 NSABP 4 个临床试验(C-01、C-02、C-03、C-04)进行比较分析,4 个试验共 3820 例结肠癌患者,其中 1565 例( $41\%$ )是Ⅱ期,试验显示接受辅助治疗的患者 5 年总生存率和无瘤生存率都有提高,但分层分析发现,辅助化疗对Ⅱ期和Ⅲ期患者的作用并不一致,在 C-01 试验中,MOF 与单纯手术比较,Ⅱ期患者 5 年生存率提高  $3\%$  ( $P=0.73$ ),而Ⅲ期提高  $9\%$  ( $P=0.05$ );在 C-02 试验中,门脉灌注 5-FU 与单纯手术比较,Ⅱ期患者 5 年生存率提高  $12\%$  ( $P=0.005$ ),而Ⅲ期患者仅提高  $2\%$  ( $P=0.81$ );在 C-03 试验中,5-FU/CF 与 MOF 比较,Ⅱ期患者 5 年生存率提高  $8\%$  ( $P=0.003$ ),Ⅲ期提高  $11\%$  ( $P=0.03$ );在 C-04 试验中,5-FU/CF 与 5-FU/CF/Lev 比较,Ⅱ期患者 5 年生存率提高  $4\%$  ( $P=0.25$ ),Ⅲ期患者也提高  $4\%$



( $P=0.21$ ), 结果表明辅助化疗的获益绝大多数发生在Ⅲ期患者身上, 在复发率和无瘤生存率方面情况类似。

同样的一项 meta 分析综合了 7 个随机试验, 结果提示早期结肠癌手术切除后行以 5-FU 为基础的辅助化疗, 与单纯手术相比, 辅助化疗后 OS 获益在淋巴结阳性患者显著增加, 而在淋巴结阴性患者却没有获益, 该结果表明在淋巴结转移高危的患者中, 辅助化疗的临床获益更大。这些临床试验的结果也得到了社区临床实践资料的支持。通过分析 SEER 数据库中Ⅱ期结肠癌治疗结果的资料, 按照是否接受辅助化疗分组, 结果发现 5 年 OS 两组无显著性差异(78% vs 75%), HR 为 0.91(95%CI 0.77~1.09)。瓜期结肠癌患者( $T_{1-4}N_{1-2}M_0$ )在完成主要的外科治疗后, 专家组推荐为期 6 个月的辅助化疗, 方案可选用作为标准治疗的 5-FU/LV/奥沙利铂, 不适合用奥沙利铂的可选单药卡培他滨或 5-FU/LV。专家组总结每周推注的 IFL 方案不应该用于结肠癌的辅助化疗。最近的 QUASAR 试验得出了一个很微弱但是具有统计学差异的结论, 认为Ⅱ期患者用 5-FU/LV 化疗有获益。高危的Ⅱ期结肠癌( $T_{3-4}N_0M_0$ )患者, 即具有不良预后因素, 包括  $T_4$  肿瘤(ⅡB 期)、组织学分化差(3 或 4 级)、血管淋巴管浸润、肠梗阻、局部穿孔的  $T_3$  肿瘤、肿瘤太近切缘、切缘不可评价或切缘阳性, 以及标本检出淋巴结过少(少于 12 枚), 对上述高危患者应考虑给予术后辅助化疗, 方案可选用 5-FU/LV、卡培他滨或 5-FU/LV/奥沙利铂。MOSAIC 试验亚组分析的结果显示, 随访 6 年后Ⅱ期患者仍然没有显示出使用 FOLFOX 的 DFS 优势(HR=0.84, 95%CI 0.62~1.14,  $P=0.258$ )。亚组分析却显示了高危Ⅱ期患者使用 FOLFOX4 具有较长 DFS 的趋势(HR=0.74, 95%CI 0.52~1.06), 表明这部分患者可能会从中获益。然而, MOSAIC 试验发现低危Ⅱ期患者未能从 FOLFOX 中获益。根据这些结果和使用奥沙利铂的远期后遗症, 专家组不推荐 FOLFOX 用于无高危因素的Ⅱ期患者的术后辅助治疗。有关Ⅱ期患者是否需行辅助化疗的临床决策, 应该让医生和患者进行个体化讨论, 包括对疾病特征的详细解释、疗效的相关证据以及治疗可能引起的毒副作用, 最终让患者作出选择。如  $T_4$  肿瘤浸润周围固定的结构, 或者肿瘤复发时, 应考虑给予放射治疗同期辅助以 5-FU 为基础的化疗。放射野可以通过术前影像资料和(或)术中标记来定位。如果有条件, 可以对  $T_4$  患者或者复发患者进行术中照射。IMRT(调强放疗), 通过计算机影像手段将放射集中在肿瘤部位, 潜在减少正常组织的放疗毒性, 但仅限于临床试验中使用。

一些正在进行中和将要开展的临床研究将对上述新药在结直肠癌辅助化疗中的地位做出进一步评价, 特别是评价这些新药对Ⅱ期结直肠癌患者的疗效以及与分子靶向药物联合应用的效果。由于缺乏确定性的研究数据, Ⅱ期结直肠癌患者开展术后化疗是否有益一直是一个有争议的问题。ECOG5202 是第一项根据分子生物学(18q 等位基因缺失和微卫星不稳定性)标志检测提供的危险评价来确定治疗方案选择的研究, 对低危患者只采取临床观察的方法; 高危患者随机分组后分别接受 FOLFOX 方案或 FOLFOX 方案+贝伐单抗的治疗, 研究结果在等待中。

## 五、靶向药物

生物靶向 Bevacizumab 和 Cetuximab 都是单克隆抗体, 分别对抗血管上皮生长因子(VEGF-A)和上皮生长因子受体(EGFR)。临床试验表明他们与化疗联合应用能显著提高疗效, 这两种药物均受到美国 FDA(2004 年)和欧洲 European Commission(2005 年初)批准

用于转移性结直肠癌,现有的数据均不支持生物靶向贝伐单抗和西妥昔单抗用于结直肠癌的辅助化疗。

Bevacizumab(安维汀)是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体,通过抑制人类血管内皮生长因子(VEGF)的生物学活性而起作用。抗 VEGF 治疗恶性疾病的辅助治疗的第一个前瞻性随机对照研究没有观察到显著的益处。国家外科辅助乳腺和大肠计划(NSABP)C-08 研究显示 6 个月的 mFOLFOX 方案后续 1 年的 Bevacizumab 并没有延长 II 期和 III 期结肠癌的无病生存期,该研究将 2710 例患者随机分组到单纯 mFOLFOX6 组 6 个月和 mFOLFOX6 联合 Bevacizumab 12 个月(与化疗同时使用),中位随访 35.6 个月,Bevacizumab 组的 DFS 并没有显著的提高,(HR 为 0.89,95%CI 为 0.76~1.04,P=0.15)。II 期和 III 期结肠癌患者之间没有显著性差异,(组间比较=0.68)。

2010 年 ASCO 会议报道了 III 期临床试验 N0147 的结果,该实验将 1847 例 K-ras 野生型的 III 期结肠癌患者随机分为 mFOLFOX6 辅助化疗组,和 mFOLFOX6+Cetuximab 组,主要研究终点是 3 年 DFS。结果显示 mFOLFOX 组和 Cetuximab 组的 3 年 DFS 分别为 75.8% vs 72.3%(P=0.22),亚组分析显示在 70 岁以上的老年患者接受 Cetuximab 后的 3 年 DFS 更差(66.1% vs 80.9%,P=0.03),K-ras 突变亚组中,两组患者的 3 年 DFS 也无显著性差异,具体机制尚不明确。

## 六、腹腔化疗

腹腔化疗能够将高浓度的药物运送到门脉系统,而且能够提高腹腔表面药物的浓度,进而增加局部的细胞毒作用。FUDR 和 5-FU 的肝脏首过清除效应较大,腹腔给药能改变这两个药物的药代动力学,使其腹腔药物浓度比全身给药提高 200~400 倍。Scheithauer W 等开展了一个小型的随机研究,将 241 例 II 期和 III 期结直肠癌患者随机分组到腹腔化疗联合系统 5-FU/CF 和单纯的 5-FU/左旋咪唑两组,中位随访 4 年,在 II 期患者中未观察到腹腔化疗的生存益处,但在 III 期患者中,腹腔化疗组死亡率下降了 43%。但该研究的病例规模较小,需要进一步大规模的研究来证实腹腔化疗的价值。

## 七、门静脉灌注化疗预防结直肠癌肝转移的探索

肝血管灌注 5-FU 后,高剂量抗癌药首先进入肝,可以消灭微小转移灶或癌细胞,而有较小的全身毒性副作用,NSABP-02 试验将 1158 例 Dukes A,B 或 C 期的结肠癌患者随机分组到 7 天的门静脉灌注 5-FU[600mg/(m<sup>2</sup>·d)]或单纯手术组,接受门静脉灌注组 4 年无病生存期明显优于单纯手术组(74% vs 64%),但是两组患者的肝转移发生率无差异。一项包含 10 个随机研究共 4000 例患者的门静脉化疗的大型 meta 分析结果显示门静脉灌注化疗可以提高 4% 的 5 年生存,但迄今为止,门静脉灌注化疗的意义还没有得到广泛的认可。

## 八、直肠癌术后辅助放化疗

由于直肠癌解剖位置淋巴引流的特殊性以及直肠癌本身的生物学特性,无论手术范围如何扩大,直肠癌根治术后仍有相当高的局部复发率,对于 T<sub>3</sub> 或 T<sub>4</sub> 或淋巴结阳性的直肠癌患者根治术后局部复发率在 25%~50%左右为了减少局部复发,提高无瘤生存,研究者早已开展辅助性放疗(术前、术中和术后放疗),并获得一定效果,但近期直肠癌辅助治疗多倾向于放

化疗,不少临床试验表明放化疗比单纯放疗或单纯化疗为佳。

直肠癌术后辅助放化疗可以减少局部复发,能够控制明确的局部残留肿瘤,可能提高生存率。近 20 年的临床资料表明,辅助放化疗对 II ~ III 期直肠癌(Dukes B2—C 期)可明显降低局部复发率,提高生存率。胃肠肿瘤研究组(GITSG)将 Dukes B2—C 期直肠癌分为单纯手术组,术后 MF 化疗组(Me—CCNU 加 5—FU)、术后放疗组、术后放化疗组,共 227 例,平均随访 80 个月,单纯手术组复发率为 55%,放化疗组为 33%( $P=0.05$ ),随访至 94 个月,放化疗组明显提高无瘤生存率, ( $P=0.05$ )。Krook 等报告另一随机研究表明术后放化疗可使复发的危险降低 47%,胃肠肿瘤研究组 GITSG—7175 随机试验表明,术后放化疗比单纯手术者疗效更好,5 年局部复发率为 11% vs 20%;远处转移率为 26% vs 36%;5 年生存率为 59% vs 44%。另一个研究是中北部肿瘤治疗组/Mayo 794751 试验,亦证实放化疗对局部控制和提高生存率有好处,美国癌症研究所得共识会推荐对  $T_{3/4}$  期或淋巴结阳性的直肠癌做术后放化疗。术后放化疗的缺点是放疗引起的肠炎影响患者的生活质量,又因术后血运较差影响放化疗的效果。

(崔虎军)

### 第三节 直肠癌的辅助和新辅助治疗

直肠癌依其病情特点可主要分为四种类型:1)早期适于保守治疗;2)局部或区域进展但手术可切;3)局部进展致手术不可切但无明确远处转移;4)合并明确远处转移。直肠癌治疗目的在于最大限度提高无瘤生存率、总生存率及保肛率,减少各种治疗相关并发症风险,改善患者生活质量。而治疗方案的选择主要基于患者的临床分期及其意向。多学科的综合治疗是主要选择,手术是治疗基石。放疗及放、化疗的结合在综合治疗中的地位毫无疑问引人注目,尤其针对临床 II、III 期( $T_3$ 、 $T_4$ , 或  $N_+$ )可手术切除的直肠癌。如今,医学的进步使直肠癌治疗模式发生了翻天覆地的变化:手术方式从 1908 年不保留肛门的经典 Miles 手术向 20 世纪 40 年代保肛的 Dixon 术、80 年代的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)及现代经腹腔镜直肠癌根治术、机器人手术等方式转化;放射治疗方式从常规前后对穿野照射向三维适形放射治疗(3—dimensional—conformal radiation therapy, 3D—CRT)、适形调强放射治疗(Intensity—modulated radiation therapy, IM—RT)、容积调强弧形治疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)等方式迈进;而化疗药物则从经典的 5—FU 发展到更为方便的口服药物卡培他滨(希罗达);另外,奥沙利铂、伊立替康以及分子靶向药物如 Avastin、C225 等也在进行临床试验中。

以下就放疗及放化疗在直肠癌治疗中的地位,新化疗药物在同期放化疗中的应用,放射治疗技术与方式,以及存在的问题及展望等四个方面进行阐述。

#### 一、放疗及放化疗在直肠癌治疗中的地位

根治性手术仍是局部进展期直肠癌( $T_3$ / $T_4$  或  $N_+$ )的主要治疗手段之一。传统单纯根治性手术后肿瘤局部复发率达 30%~40%,5 年生存率仅约 50%;TME 手术的广泛应用使肿瘤局部复发率降至 10%以下、5 年生存率亦提升至 75%左右。但直肠癌治疗失败的主要原因仍在于局部复发及远处转移,尤其后者是当今多学科治疗面临的主要挑战之一。因此,手术前