

2019 年结直肠癌肝转移诊疗指南最新解读

常文举^{1,2,3}, 任黎^{1,2,3}, 许剑民^{1,2,3}

1. 复旦大学附属中山医院结直肠外科 (上海 200032)
2. 复旦大学附属中山医院结直肠癌中心 (上海 200032)
3. 上海结直肠肿瘤微创工程技术研究中心 (上海 200032)

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球发病率位居第二、死亡率位居第三的恶性肿瘤; 约 50% 的 CRC 患者在病程中将出现结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastases, CRLM), 是导致患者死亡的主要原因^[1], 所以 CRLM 的防治是攻克 CRC 至关重要之处。近年来, 诊治理念不断革新, 治疗技术迅速发展, 为推进 CRLM 规范化诊断和综合治疗, 国内外先后发布了 CRLM 诊治指南。笔者旨在针对国内外的四大指南, 即《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (2018 版)》(简称 2018 中国指南)^[2]、《中国临床肿瘤学会-结直肠癌诊疗指南 (2019 版)》(简称 2019CSCO 指南)^[3]、美国国立综合癌症网络《结肠癌和直肠癌临床实践指南 (2019 版)》(简称 2019NCCN 指南)^[4] 以及欧洲肿瘤内科学会《转移性结直肠癌共识指南 (2016 版)》(简称 2016ESMO 指南)^[5], 提炼该领域的最新进展, 对 CRLM 诊治指南进行全方位解读。

1 诊疗总则: 多学科团队 (multidisciplinary team, MDT)

2018 中国指南、2019CSCO 指南、2019NCCN 指南以及 2016ESMO 指南均推荐 CRLM 患者进入 MDT 治疗模式。其中, 2019CSCO 指南将 MDT 诊疗模式定为 CRC 的诊疗总则, 推荐“有条件的单位尽可能将 CRC 患者, 尤其是转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者纳入 MDT 管理”。MDT 应该由结直肠外科、肝胆外科、肿瘤内科、影像科、放射治疗科等多个学科的专家组成^[3]。2019CSCO 指南也指出了 MDT 的具体实施过程: “多个学科的专家根据国内外诊疗指

南和循证医学依据, 分析患者的临床表现、影像、病理、分子生物学等资料, 评估患者的全身状况和肿瘤状态 (包括疾病的诊断、侵犯转移、发展趋势和预后), 结合现有治疗手段, 制定最适合患者的整体治疗策略”。MDT 诊疗模式不仅遵循了各指南的诊疗指导 (体现规范化治疗), 更尊重了患者的个体特征 (体现个体化治疗)。MDT 诊疗模式具有“恰到好处”和“求同存异”的优点, 保证患者诊疗策略的最优化和生存获益最大化。该效果对 CRLM 患者尤为明显, 所以 MDT 诊疗模式是 CRLM 的诊疗总则。在诊疗总则框架下解读 CRLM 诊治指南, 有利于精准地把握 CRLM 诊疗的新理念、新策略和新证据。

2 管理新分类和治疗新目标

传统的美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期系统只将 CRLM 划分为仅肝内转移和伴有肝外转移两大类, 这种分类方法既不能准确反映 CRLM 本身的特征, 也忽略了患者的整体状况, 故不适用于个体化治疗策略的制定和治疗方案的选择。针对此问题, 4 大指南均制定了 mCRC 患者的分类管理策略。

2.1 疾病状态的分类

2016ESMO 指南将“转移部位 ≤ 2 个”和“总体转移数目 ≤ 5 个”的 mCRC 定义为寡转移性疾病 (oligometastatic disease, OMD); 相对应地, 将“转移部位 > 2 个”或“总体转移数目 > 5 个”的 mCRC 定义为广泛转移性疾病 (metastatic disease)。2018 中国指南采纳了相似的疾病分类方法。这是因为新分类方法更加客观, 在临床实践中更具操作性, 对治疗目标和临床治疗策略具有更强的指向性: 对于广泛转移性疾病, 治疗目标是疾病控制, 应以全身系统治疗为主; 对于 OMD 患者, 治疗目标是争取达到无疾病证据 (no evidence of disease, NED) 状态, 治疗方式则是要求在系统治疗

DOI: 10.7507/1007-9424.201905108

基金项目: 国家自然科学基金项目 (项目编号: 81602035); 上海市十三五创新行动计划项目 (项目编号: 17411951300); 上海市卫生健康委员会项目 (项目编号: Q2017-059)
通信作者: 许剑民, Email: xujmin@aliyun.com

的基础上考虑局部毁损性治疗(local ablative treatment, LAT)。

NED 的治疗目标是一项重要的修改内容。既往 ESMO 指南和中国指南着重于肝转移灶应完全切除且无残留(R0 切除),强调了手术是治愈 CRLM 的唯一手段。而 NED 则指的是通过病理、影像、分子检测等检查技术未能发现肿瘤存在证据。NED 则强调了 LAT 的重要性。LAT 是 2016ESMO 指南和 2018 中国指南针对 NED 所提出的一个治疗概念。在 LAT 范畴内,手术仍旧是最重要的 LAT 手段,而其他非手术局部治疗方法(包括射频消融、冷冻消融、微波消融、立体定向放疗、高剂量近距离放疗、化疗栓塞治疗、放射性栓塞治疗等)也应该得以重视、肯定和推荐。相对于“R0 切除”,NED 对于治疗目标和临床治疗策略具有更强的指导性,这是因为 NED 既包含了 R0 切除,也认可了非手术局部治疗方法的有效性和重要性。

与上述分类方法不同,2019CSCO 指南和 2019NCCN 指南将 CRLM 划分为初始可切除、潜在可切除以及不可切除。此外,2019CSCO 指南还推荐以复发风险评分(clinical risk score, CRS)将初始可切除患者分层为低危和高危两组,CRS 评分越高,术后复发风险越大,围手术期化疗获益越多,所以存在疾病复发高危的患者推荐术前新辅助治疗。R0 切除仍是最重要的治愈手段。手术切除以及不可切除的 CRLM 患者的 5 年总体生存率(overall survival, OS)^[3]分别为 42% 和 9%,10 年 OS 则分别为 25% 和 4%。这种疾病分类方法强调了初始可切除患者应以手术为核心的综合治疗方法为主。值得注意的是,以上分类方法并无绝对优劣,有其一致性和相通性,分类方法的具体应用则仍需以 MDT 诊疗模式为前提,具体情况具体分析,灵活应用,根据治疗目标实施具体治疗策略。

2.2 全身状况的分类

2016ESMO 指南根据年龄、体力、脏器功能、是否伴有合并症等评估患者全身状况,将患者分为临床适合强烈治疗(fit)类和不适合强烈治疗(unfit)类。进一步,2018 中国指南则推荐患者经过 MDT 评估,根据能否耐受强烈治疗,分为两大类:① 全身状况差而不耐受强烈治疗者,建议低毒性化疗方案或最佳支持治疗,以提高生活质量并尽量延长生存时间。如若全身状况好转,可以再评估能否耐受强烈治疗;② 可耐受强烈治疗的 CRLM 患者,应根据疾病分类,制定不同的治疗目标和个体化的治疗方案。

对于第 2 类适合强烈治疗的患者,2018 中国指南设定以下治疗目标与策略:① 初始可 NED 者,若手术难度不大、肿瘤生物学行为良好,其治疗目的是获得治愈。应该围绕手术治疗进行相应的新辅助和(或)辅助治疗,降低手术后复发的风险;若手术难度较大,仍应争取达到 NED,可考虑全身系统化疗联合 LAT。② 初始不可 NED,但转移灶为潜在可切除者,经过一定的治疗有望转为 NED 状态,其全身情况能够接受包括转移灶切除手术在内的局部治疗手段和高强度治疗,则治疗目标主要是最大程度地缩小瘤体或增加残肝体积,应采用最积极的综合治疗。③ 初始不可 NED 或肝转移灶可能始终无法切除者,控制疾病进展是这类患者的治疗目标,应该采用较为积极的联合治疗。

2.3 临界可切除 CRLM

2018 中国指南指出了“临界可切除 CRLM”概念,即“所有不可切除的 CRLM 患者,除去一部分预期寿命短于 6 个月的患者,只要身体状况可耐受强烈治疗,均属于临界可切除范畴。”该概念扩大了 CRLM 转化治疗适应证的范围,使得更多的初始不可切除的患者有机会接受转化治疗,将“不可切除”转化为“可切除”,从而更大范围地改善患者的生存。针对临界可切除病例,应积极应用化疗及靶向药物,以提高转化切除率及改善生存时间。其中三药联合(FOLFOXIRI 方案,5-Fu+奥沙利铂+伊立替康)化疗方案虽可达到较高的转化切除率,但药物不良反应也相对较大,因此应全面权衡患者疾病状态和全身状况后谨慎实施三药联合方案。另外,包括复旦大学附属中山医院开展的临床试验在内的多项研究均表明,化疗联合靶向药物能显著提高治疗反应率和改善患者生存^[6-8]。值得注意的是,2019CSCO 指南提升了三药化疗联合或不联合贝伐珠单抗在转化治疗中的推荐强度。在转移灶潜在可切除组中,对 RAS/BRAF 野生型且原发灶位于右半结肠和 RAS/BRAF 基因突变型患者,FOLFOXIRI 联合或不联合贝伐珠单抗方案由 II 类推荐改为 I 类推荐。

结合上述疾病状态的分类、患者状况的分类和临界可切除 CRLM 概念的提出,2018 中国指南归纳出 CRLM 的分组管理策略(图 1)。当然 2016ESMO 指南、2019NCCN 指南和 2019CSCO 指南也有相应的分组管理策略,但大同小异,实际应用仍需在 MDT 诊疗模式下把握核心理念,且有针对地制定治疗策略。

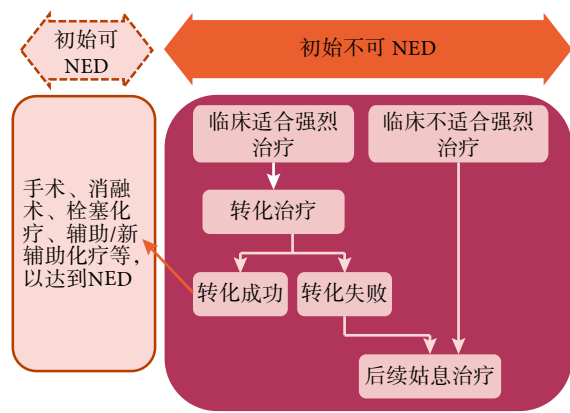


图 1 示 CRLM 的分组管理策略

3 分子检测与个体化治疗在 CRLM 诊治中的进展

分子生物学的研究进展揭示了，mCRC 的发生发展是多基因、多分子、多通路及多步骤相互作用的结果。加之分子检测技术的革故鼎新，mCRC 治疗策略的制定已不再局限于病理组织学——“亚微观”层次，而是基于分子“微观”层次预测更为“精准”的治疗效果和预后。

RAS 突变后无需表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 接受信号即可自动活化该通路，引起细胞增殖。RAS 基因野生型是接受抗 EGFR 治疗的必要条件。4 项指南均推荐 CRLM 患者行“RAS 基因”的检测，包括 KRAS 第 2、3 和 4 外显子以及 NRAS 第 2、3 和 4 外显子的检测，以指导疗效和预测预后。RAS 基因检测不应局限于 KRAS，因为抗 EGFR 治疗耐药还受到 NRAS 突变的影响，NRAS 突变和抗 EGFR 疗效也呈负相关^[9-10]。

3.1 BRAF 突变的检测与 BRAF 抑制剂

影响 RAS-RAF-MEK-ERK 通路的还有 BRAF 突变，4 项指南均指出，BRAF 突变也可作为预测抗 EGFR 治疗效果的预测指标。2019CSCO 指南和 2019NCCN 指南均指出，RAS/RAF 突变型患者不推荐使用抗 EGFR 靶向药物。但考虑到 BRAF 基因的突变频率较低，现有研究样本量有限，且大多为回顾性研究，异质性显著，2016ESMO 指南和 2018 中国指南尚未明确禁止 RAS 基因野生型而 BRAF 基因突变型患者使用抗 EGFR 靶向药物。

尽管如此，BRAF 突变可作为预后的一项重要预测指标，BRAF 基因突变人群的预后往往比 RAS 基因突变人群差，更应及早进行干预，以延长患者的生存期。针对于 BRAF 基因突变型患者，BRAF 抑制剂治疗方案也相继被纳入指南。SWOG

S1406 研究^[11] 证明了维莫非尼+伊立替康+西妥昔单抗 (VIC 三联方案) 在治疗难治性 BRAF 突变 mCRC 患者中的临床获益，支持 VIC 作为此类患者潜在的治疗选择。2019NCCN 指南推荐，“VIC 三联方案”可作为 BRAF 突变患者的三线治疗方案，2019CSCO 指南也在 BRAF 突变患者的二线及以上治疗方案中，新增“VIC 三联方案”的Ⅲ级推荐。值得注意的是，2019NCCN 指南还新增了两种针对 BRAF 突变型 mCRC 患者的后续治疗选择，分别是“达拉非尼 (Dabrafenib)+曲美替尼 (Trametinib)+西妥昔单抗/帕尼单抗”和“Encorafenib+Binimetinib+西妥昔单抗/帕尼单抗”，这是分别基于 NCT01750918 研究和Ⅲ期 BEACON CRC 研究^[13]。其中达拉非尼和 Encorafenib 是 BRAF 抑制剂，Binimetinib 是 MEK 抑制剂，两种治疗方案均可使 BRAF 突变型 mCRC 患者达到可观的整体有效率和疾病控制率。

3.2 dMMR/MSI-H 与免疫检查点抑制剂

近年来，免疫检查点 (PD-1/PD-L1) 抑制剂在肿瘤免疫治疗领域取得了巨大突破，其应用价值在临床研究中得到验证。对于 mCRC，错配修复基因缺陷 (dMMR) 和高度微卫星不稳定性 (MSI-H) 是筛选 PD-1 抑制剂适应人群的重要标志物。2019NCCN 指南和 2019CSCO 指南针对不适合强烈治疗的、具有 dMMR/MSI-H 的 mCRC 一线治疗患者，和所有 MSI-H/dMMR 二线及以上治疗患者，增加免疫检查点抑制剂作为Ⅱ类推荐。根据 2019NCCN 指南的推荐，免疫治疗方案有纳武单抗 (nivolumab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 或纳武单抗联合伊匹单抗 (ipilimumab)。

分子检测不断筛选的过程也是缩小治疗适应证范围、提高疗效的过程，通过个体化的基因评估，选择最适合的人群，付出最少的代价，获得最大的收益。对于临床基因检测，2019CSCO 指南认可通量更高、速度更快的高通量测序技术或称二代测序技术 (NGS) 的运用；针对无法获得肿瘤样本者，2018 中国指南则推荐采用液态活检技术。液态活检技术是基于血液、尿液等体液样本，从循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、血浆 miRNA 等方面检测肿瘤特异性标志物的技术。

4 左半结肠和右半结肠来源肿瘤的诊治策略之争

左右半结肠的胚胎起源、解剖学血管供应、肿瘤临床表现、分子特征等诸多方面的不同，使得肿

瘤原发部位可作为预后预测指标。其中右半结肠肿瘤被指出是 EGFR 靶向治疗的负性疗效预测指标。所以, 2017NCCN 指南第 1 次以指南形式推荐原发部位肿瘤纳入 mCRC 一线治疗中靶向药物的选择参考依据^[14]。虽然 2016ESMO 指南未明确指出肿瘤原发部位的预测价值, 但在 2018 泛亚洲 ESMO 共识指南中提出, 右半结肠肿瘤患者不推荐使用 EGFR 靶向治疗^[15]。2019CSCO 指南的更新则强化了左右半结肠的理念, 在转移灶潜在可切除组及姑息一线治疗组中, 对 RAS/BRAF 全野生型患者进行了左半与右半结肠的分层: ① 对于左半 RAS/RAF 野生型, 从经济效益比考虑, 两药化疗+西妥昔单抗作为转化和姑息一线治疗的 I 级推荐, 含贝伐珠单抗方案作为 II 级推荐方案。② 对于右半 RAS/RAF 野生型, 以两药/三药化疗联合或不联合贝伐珠单抗为主; 而两药化疗+西妥昔单抗被列入 II 级推荐, 但在姑息治疗中仅推荐用于贝伐珠单抗存在禁忌的患者。值得注意的是, 左半右半之争并未平息。目前高质量的临床证据来源于欧美人群, 在亚裔人群中缺乏高质量证据, 且有研究提示, 右半结肠 mCRC 患者仍能从 EGFR 靶向治疗中获益, 故 2018 中国指南尚未将肿瘤原发部位纳入为药物选择的参考依据。

5 姑息治疗新方案的推荐

2018 中国指南和 2019CSCO 指南中除了以往的一线/二线治疗的推荐外, 还增加了一些新药物和方案建议, 增加了转化治疗失败患者后续治疗的选择。随着 AXEPT 研究结果的公布, 适合亚洲人群的 mXELIRI 方案得以问世^[17]。该研究^[17]显示: 在亚洲人群中, 相对于 FOLFIRI 联合或不联合贝伐单抗组, mXELIRI 联合或不联合贝伐单抗组在 OS 中被证实非劣效[中位生存: mXELIRI 组 16.8 个月, FOLFIRI 组 15.4 个月, $HR=0.85$, 95% CI 为 (0.71, 1.02), 非劣效性 $P<0.0001$], 同时不良反应发生率大幅降低 (72% 降低至 54%), 且腹泻并发症可控, 患者依从性更高。因此, 在亚洲人群中, mXELIRI 可替代 FOLFIRI 方案成为 mCRC 的二线治疗选择, 给患者提供相对更好的用药体验。对此, 2018 中国指南和 2019CSCO 指南推荐, mXELIRI 联合或不联合贝伐珠单抗是 mCRC 的二线治疗选择。

两种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 被推荐作为 mCRC 三线治疗的选择。其一, 瑞戈非尼 (Regorafenib) 已获批用于治疗之前接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗, 以及既往

接受过或不适合接受贝伐珠单抗治疗、抗 EGFR 治疗 (RAS 野生型) 的 mCRC 患者。最新研究, 包括 CORRECT^[18] 及中国的 CONCUR 研究^[19] 表明: RAS 野生型的 mCRC 患者在初始化疗进展后应用瑞戈非尼序贯二线化疗联合分子靶向药物治疗有更好的生存获益^[18-19]。二者的结果均显示, 对比安慰剂组, 瑞戈非尼单药组患者的 OS、无进展生存 (progression-free survival) 和疾病控制率 (disease control rate) 显著获益。其二, 增加了呋喹替尼作为三线治疗的 I 类推荐, 且呋喹替尼系我国自主研发。FRESCO 研究^[20] 显示, 呋喹替尼为三线治疗的 mCRC 患者的中位 OS 时间 (9.3 个月) 相对安慰剂组 (6.6 个月) 延长了 2.7 个月。因此, 在 2019CSCO 指南中, 首次增加了呋喹替尼作为三线治疗的 I 类推荐。

历经国内外学者的不懈努力, 国内外指南的不断推广和更新, CRLM 领域的重大成果得以实践。我国 CRLM 的诊疗和研究水平也在不断提高, 这必将为改善患者的预后带来福音。

参考文献

- 1 Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v93-v97.
- 2 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (v2018). *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(4): 302-314.
- 3 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 (2019.V1). 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1-139.
- 4 Guidelines N. Recent updates to NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer Version 2.2019 and Rectal Cancer Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx.
- 5 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386-1422.
- 6 Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1931-1938.
- 7 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065-1075.
- 8 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408-1417.
- 9 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus