

结直肠癌治疗进展

殷亮 综述 陈明清 审校

(昆明医科大学第一附属医院肿瘤科, 云南 昆明 650032)

[摘要] 近 30 a 来, 随着科技发展, 新药的研发上市, 结直肠癌的 5 a 生存率逐步提高. 目前, 结直肠癌的主要治疗模式是以手术为主, 结合化疗、放疗的综合治疗方法. 近几年来, 一些分子靶向药物也崭露头角. 主要对近几年来结肠癌的 diagnosis 和治疗进展做一综述.

[关键词] 结直肠癌; 手术; 分子靶向药物

[中图分类号] R735.3*4 [文献标识码] A [文章编号] 1003 - 4706 (2012) 12 - 0166 - 05

Progress in the Treatment of Colorectal Cancer

YIN Liang, CHEN Ming - qing

(Dept. of Cancer Center, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] In recent 30 years, with progressive researches and development and application of new drugs, the five-year survival rate has been gradually increasing. Currently, the main treatment for colorectal cancer is surgery, combined with chemotherapy and radiotherapy treatment. In recent years, a number of molecular targeted drugs have also been developed. This review makes an overview focusing on the recent progress of diagnosis and treatment of colorectal cancer

[Key words] Colorectal cancer; Surgery; Molecular targeting drugs

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类的健康. 全世界结直肠癌的发病率处于恶性肿瘤的第三位, 每年约有 120 万例新增患者. 并且随着生活水平的提高及饮食结构的改变, 其发病率在持续上升. 临床上结直肠癌的 diagnosis 和治疗已经有一套完整的应对措施, 结直肠癌患者的生存率逐年提高.

1 结肠癌的 diagnosis

结直肠癌的早期并无特殊的症状, 因此对早期结直肠癌的 diagnosis 存在着一些困难. 但结直肠癌的 diagnosis 方法在不断更新. 现在主要的 diagnosis 方法有: (1) 基于倡导排泄物的 diagnosis 方法, 该方法主要通过检测粪便内的隐血, 脱落的癌细胞, 基因和蛋白

进行检测; (2) 血清学检查; (3) 结肠镜检查; (4) 气钡双对比造影. 这些检测常规的方法对结直肠癌 I - III 期的患者来说敏感度从 21% 到 93% 各不相同, 但是对结直肠癌早期的 diagnosis 有着指导意义^[1].

除上述较常规的筛查法外, 近年来还引入了人体正电子断层扫描术, 放大内镜检查等, 研究表明这两种检测方法的准确率均高于常规筛查^[2,3].

在无症状群体中临床上建议在 50 岁以后应该进行常规的结直肠癌的筛查, 如果筛查结果为阴性, 应该每 10 a 进行一次复查. 而如果直系亲属患有结直肠癌的, 后代患结直肠癌的风险是普通群众的 2 ~ 3 倍^[4].

调查显示从结直肠癌发生到就诊之间的平均延误时间是 35 周, 因此结直肠癌的筛查和 diagnosis 对结直肠癌患者的生存预期有着重要的意义^[5].

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81160245)

[作者简介] 殷亮 (1980 ~), 男, 云南玉溪市人, 在读博士研究生, 住院医师, 主要从事肿瘤研究工作.

[通讯作者] 陈明清. E-mail: ynyinliang@126.com

2 结肠癌的治疗

判断结直肠癌生存可能性和复发的一个重要参数是结直肠癌的疾病分期. 约有 1/3 的患者会有结直肠癌转移, 从癌灶的出现到转移约有 1 a 左右的时间, 因此结直肠癌的筛查和早期治疗有着重要的意义.

2.1 手术

在能切除的结直肠癌中, 主要采用手术切除原发灶. 采用的手术方法主要有: (1) 全直肠系膜切除术 (TME). 由于传统手术不强调切除全部的直肠系膜, 可能存在癌细胞遗留或种植在手术野中, 引起直肠癌根治术后的局部复发. 因此在行全直肠系膜切除术时, 在直视下沿盆筋膜的脏层和腹层锐性分离, 将包括直肠的脏层筋膜完整切除, 最大程度减少了癌细胞的残留和播散, 显著降低了直肠癌根治术后复发率, 提高了生存率. 研究表明, I 期、II 期直肠癌患者行 TME 手术后 5 a 生存率分别达到 90% 及 80%, III 期患者年生存率为 50% ~ 70%^[6]; (2) 完整结肠系膜切除术 (CME). 由于 TME 概念的提出及推广, 直肠癌外科治疗已经取得了很大进展, 在 2009 年德国人 Hohenberger 等^[7]将 TME 的原则应用于结肠癌, 提出全结肠系膜切除术或完整结肠系膜切除术 (CME). CME 是在直视下连续锐性分离, 将脏层筋膜层从壁层分离, 获得被脏层筋膜层完全包被的整个结肠系膜, 保证安全地暴露并结扎供血动脉起始部. 手术范围由肿瘤的位置和潜在淋巴转移模式确定. 其主要技术要点^[8]在于保证脏层筋膜完整的锐性游离、肠系膜根部淋巴清扫、中央血管的高位结扎、联合脏器的扩大切除. Hohenberger 的研究也表明 CME 可最大限度的减少腹腔肿瘤播散和获得最大限度的区域淋巴结清除, 从而获得更低的局部复发和更好的生存受益. 其 5 a 局部复发率从 6.5% 下降至 3.6%, 而癌症相关性生存率则由 82.1% 增加到 89.1%. (3) 结直肠癌的微创手术治疗 (TEM). 经肛门内镜微创手术 (transanal endoscopic microsurgery, TEM) 是治疗结直肠癌的新技术. 该技术通过特制的直肠镜获得可视图像, 器械操作在平行的平面上进行. 与传统手术和一般内镜手术相比而言, TEM 具有出血少, 无皮肤创口, 手术耗时短, 术后恢复快等优势. Platell 等对 232 例直肠癌患者行 TEM 手术, 术后随访 2.6 ~ 6.2 a, 术后的恶性肿瘤复发率仅为 8.5%^[9]. 虽然内镜下治疗结直肠癌的方法创伤较小, 但是否可以对肿瘤达到根治性的效果还需要进

一步的临床验证.

2.2 化疗

对于初始不可切除的结直肠癌, 需在术前接受化疗, 使局部肿瘤缩小, 控制转移率, 有利于手术操作. 目前, 市面上细胞毒性的药物主要有: 5-氟尿嘧啶, 奥沙利铂和伊立替康. 3 种药物可独立给药亦或联合给药^[10-12].

分子靶向药物近年来崭露头角, 主要以抗血管生成 (VEGF) 的贝伐单抗和抗表皮生长因子受体 (EGFR) 的西妥昔单抗. 遗憾的是结直肠癌患者中只有 K-RAS 基因为野生型的病例对西妥昔单抗敏感, 因此结直肠癌患者在接受西妥昔单抗治疗前应该进行基因检测.

2.2.1 一线治疗: 奥沙利铂 vs 伊立替康 临床上针对结直肠癌一线治疗的方案有多种, 主要是以奥沙利铂为基础的方案和以伊立替康为基础的方案, 两种方案一直在较力. 不同的临床医生会有不同的选择. 有研究对四氢叶酸 /5-FU 方案联用奥沙利铂或伊立替康进行了比较^[13]. 最后的结果并没有显示出 FOLFIRI 方案 (四氢叶酸 /5-FU/ 伊立替康方案) 和 FOLFOX6 方案 (四氢叶酸 /5-FU/ 奥沙利铂方案) 在一线治疗达成的反应率 (RR 54% vs 56%) 和无进展中位生存期 (PFS 8.4 VS 8.0) 方面有什么差别. 也有其他的研究者证实了该研究的结果^[14]. 两种治疗方案的主要区别在于两种联合用药所产生的不良反应. FOLFIRI 方案出现 3 ~ 4 级胃肠道毒性 (腹泻、呕吐、黏膜炎) 和脱发的比例较为显著, 而 FOLFOX 方案的毒性反应则以 3 ~ 4 级的中性粒细胞减少和神经病变为主.

2.2.2 靶向联合: 贝伐单抗 vs 西妥昔单抗 在基于奥沙利铂 (N016966) 或伊立替康 (AVF2107g) 的化疗中加入贝伐单抗增加了生存期^[15-16]. 值得注意的是, 此效果在 KRAS 基因型为野生型和突变型的转移性结直肠癌中都是阳性的^[17]. 因此, 在选用贝伐单抗时不需要对病人进行 KRAS 基因检测. 这一点与西妥昔单抗相比是一大优势. 有研究表明, 贝伐单抗只和氟嘧啶联用也可以非常显著改善 PFS^[18]. Tebbutt 等人将贝伐单抗与卡培他滨联用^[19], 中位 PFS 从 5.7 增加到 8.5 个月 (HR=0.63), 但中位总生存期与对照相似 (HR = 0.87).

在 KRAS 基因型为野生型的患者中, 西妥昔单抗联用 FOLFIRI (CRYSTAL) 或 FOLFOX (OPUS) 都可以改善中位 PFS (HR = 0.68 and 0.54)^[20,21]. 帕尼单抗与 FOLFOX (PRIME) 联用也比单纯 FOLFOX 的 PFS 更好 (HR=0.83)^[22]. 但也有研究者认为西妥昔单抗即使是在 KRAS 野生型的患者中

也不会改善 PFS 和 OS. 因此, 即使是对 KRAS 野生型病人, 在一线治疗中是否推荐 EGFR 抑制剂与奥沙利铂联用还有待进一步研究.

2.2.3 二线治疗 大多数患者由于肿瘤的继续发展或一线治疗因为不能耐受的毒性而停止, 需要接受二线治疗. 有效地二线治疗可以较好控制病情. 最佳二线治疗一般认为应该是次优的一线方案. 也有报道认为用所有可用的药物进行治疗比所谓的几线治疗更加重要^[23].

2.2.4 三线治疗 在一线二线先后接受过基于奥沙利铂和伊立替康的治疗之后, 一部分患者在疾病进展时仍然愿意和能够继续接受治疗, 此时可以进行三线治疗. 三线治疗的方案必须根据一线和二线方案制定. 值得注意的是, 据报道贝伐单抗在三线治疗时已经不具有效果^[24], 而抗 EGFR 的靶向单抗如西妥昔单抗和帕尼单抗在三线治疗中仍有效, 且其疗效仍然是在 KRAS 野生型的肿瘤患者中比较明显^[25,26]. 因此在 KRAS 野生型人群中, 抗 EGFR 单抗在三线治疗中有着毫无疑问的存活效果优势. 但对于 KRAS 突变型的肿瘤病人, 以及在一线和二线治疗中已经接受过抗 EGFR 药物治疗的病人而言, 已经没有什么标准的三线治疗方案可供选择.

3 治疗策略

3.1 Stop-and-go 策略

Stop-and-go 策略尤其适用于那些会产生累积性毒性的治疗方案, 如奥沙利铂在病情进展之前就必须停用. 对于可逆性毒性 (如感觉神经病变), 可以在停药后病情出现进展时重新给予相同的治疗. 在一项奥沙利铂神经病变预防试验中^[27], 研究者评估了联用氟嘧啶和贝伐单抗的维持治疗. 该研究比较了连续使用 FOLFOX, 和间断施用 8 个周期 FOLFOX 联用贝伐单抗后用 8 个周期的 LV5-FU 联用贝伐单抗维持治疗, 然后 8 个周期 FOLFOX 联用贝伐单抗的再介入. 结果表明连续用药的 PFS 是 7.3 个月, 而 stop-and-go 策略的 PFS 是 12 个月.

3.2 靶向药物维持治疗

近来有一些研究评估了无化疗的维持治疗. 针对肿瘤发展的某些关键通路的靶向治疗可以延缓肿瘤发展, 而副作用比化疗少得多. 2010 年在西班牙, Taberero 等人^[28]比较了连续 XELOX 联用贝伐单抗与单用贝伐单抗维持治疗两个方案. 连

续治疗组 (对照) 的中位 PFS 为 10.4 个月, 而维持组为 9.7 个月, HR 为 1.11 (0.89-1.37). 此外, 两个组的 OS 并没有显著的差异 (22.4 vs 21.7, HR = 1.04). 2011 年的一项 NORDIC VII 研究中, 研究者评估了单用西妥昔单抗的维持治疗^[29]. 患者连续使用西妥昔单抗, 并有一次无化疗的间隔, 与联用或不联用西妥昔单抗的连续化疗 (FLOX) 患者的 OS 没有差别. 目前还没有有力证据表明两种靶向药物合用进行维持治疗是否更有效果.

3.3 间断化疗

在 GISCAD 研究^[30]中, 337 例没有既往治疗的转移性结直肠癌的病人被随机分组接受以伊立替康为基础的化疗, 不论是连续治疗至肿瘤进展还是间断治疗 (2 个月治疗, 2 个月停药), 两组间的 PFS (HR = 0.88) 和 OS (HR = 1.03) 均没有统计学差异.

4 小结与展望

综上所述, 随着近年来结直肠癌手术经验的积累、新的辅助治疗药物的出现以及方案选择的优化及分子靶向药物的开发及应用, 为不同分期的结直肠癌提供了更有效的治疗的手段及方案. 虽然在预防结直肠癌的发生, 结直肠癌的更早期诊断, 改善患者的生存质量等方面仍需要不断的去努力与探索, 但我们有理由相信, 结直肠癌患者的个体化治疗时代会越来越近, 而广大患者也将从中真正获益.

[参考文献]

- [1] LIEBERMAN D. Screening, surveillance, and prevention of colorectal cancer [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2008, 18:595 - 605.
- [2] SYNGAL S, STOFFEL E, CHUNG D, et al. Detection of stool DNA mutation before and treatment of colorectal neoplasia [J]. *Cancer*, 2006, 106:277 - 283.
- [3] KAZUO KONISHI, KAZUHIRO, KANEKO, et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study [J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2003, 57 (1):48 - 53.
- [4] JOHNS L E, HOULSTON R S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96:2 992 - 3 003.
- [5] HWHOLLIDAY, JDHARDCASTLE. Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer [J]. *The Lancet*, 1979, 313(8 111):309 - 311.

- [6] HYODO I, SUZUKI H, TAKAHASHI K, et al. Present status and perspectives of colorectal cancer in Asia: colorectal cancer working group report at the 30th Asia-Pacific cancer conference[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(1): 38-43.
- [7] HOHENBERGER W, WEBER K, MATZEL K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome [J]. *Colorectal Dis*, 2009, 11(4): 354-364.
- [8] PETROVIC T, RADOVANOVIC Z, BREBERINA M, et al. Complete mesocolic excision with central supplying vessel ligation—new technique in colon cancer treatment [J]. *Arch Oncol*, 2010, 18(3): 84-85.
- [9] PLATELL C. Transanal endoscopic microsurgery [J]. *ANZ J Surg*, 2009, 79(4): 275-280.
- [10] DE GRAMONT, AFIGERA, SEYMOUR M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2 938-2 947.
- [11] DIAZ-RUBIO, ETABERNEROJ, GOMEZ-ESPAAA, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4 224-4 230.
- [12] GOLDBERG, RMSARGENTDJ, MORTONRF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3 347-3 353.
- [13] TOURNIGAND, CANDRET, ACHILLEE, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 229-237.
- [14] COLUCCI, GGEBBIAV, PAOLETTIG, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4 866-4 875.
- [15] SALTZ, LBCLARKES, DIAZ-RUBIOE, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2 013-2 019.
- [16] HURWITZ, HFEHRENBACHERL, NOVOTNYW, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2 335-2 342.
- [17] ROSENO, YI J, HURWITZH. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-RAS mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 6 (19): 35.
- [18] KABBINAVAR, FFSCHULZJ, McCLEODM, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3 697-3 705.
- [19] TEBBUTT, NCWILSONK, GEBSKIVJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3 191-3 198.
- [20] VAN CUTSEM, EKHEN, CHHITREE, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1 408-1 417.
- [21] BOKEMEYER, CBONDARENKOI, MAKHSONA, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 663-671.
- [22] DOUILLARD, JYSIENAS, CASSIDYJ, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as firstline treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4 697-4 705.
- [23] GROTHEY, ASARGENTD, GOLDBERGRM. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1 209-1 214.
- [24] CHEN, HXMOONEYM, BORONM, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3 354-3 360.
- [25] JONKER, DJOCALLAGHANCJ, KARAPETIS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2 040-2 048.
- [26] VANCUTSEM, EPEETERSM, SIENAS, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1 658-1 664.
- [27] GROTHEY, AHARTL, ROWLANDK, et al. Intermittent oxaliplatin administration improves time-to-treatment failure in metastatic colorectal cancer: final results of the phase III of the CONcePT Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (Suppl.): 4 010.
- [28] TABERNERO, JARANDAE, GOMEZA, et al. Phase III

- study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single-agent BEV as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the MACRO trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors)[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(Suppl. 15):3 501.
- [29] TVEIT,KGURENT,GLIMELIUSB,et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(4): 365.
- [30] LABIANCA,RSOBREROA,ISAL,et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer:a randomised 'GISCAD' trial [J]. *Ann Oncol*, 2011,22:1 236 - 1 242.
- (2012-10-10 收稿)

(上接第 165 页)

掌握生药基源及鉴别术语。

生药学作为一门“古老”的学科，其教材内容相对滞后，缺乏相关生药的研究最新进展，很难将理论知识与现在临床和生产实际应用结合，难以满足中药生产、研发、流通和应用领域对药学人员的要求。针对这一情况，笔者主要采取了广泛查阅相关资料，实时更新和补充教学内容，注入学科发展的新知识。教师在讲授每一味生药时都尽量将其最新的研究情况介绍给学生，使学生对该生药的研究进展有比较深刻的认识。同时，注意将生药学与药用植物学、天然药物化学、中药学等相关知识融汇贯通，使学生将生药的基源、性状、显微、理化等鉴定内容，提取分离技术，生药质量控制与应用等系列知识有机地结合起来，能够较深刻地理解现代生药学的各项内容。

从教学实践结果看来，创新性教学模式更有利于培养学生对知识的掌握运用能力，值得实践教学的推广。当然此种教学模式未形成完善的理论体系，尚存在许多不足，如专题的设置、理论教学课时的安排、各专题教学效果的评价等，有

待进一步加以完善。

随着科学技术的发展，国内外越来越重视对生药的研究和开发利用。为培养高质量、高素质的中药专业人才，适应新时期中药发展的需求，我们将不断探索和改革生药学课堂教学模式，提高教学质量，以适应新教育环境下对生药学理论教学的要求，培养出更多适应新形势的优秀药学人材。

[参考文献]

- [1] 蔡少青. 生药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:5.
- [2] 漆小梅,郑庆红,白云娥. 生药学实验教学改革探讨[J]. *基础医学教育*,2011,13(8):736 - 737.
- [3] 孙毓蔓. 多媒体课件辅助PDG教学法在内分泌学教学中的应用研究[J]. *现代预防医学*,2011,38(19):4 103 - 4 104.
- [4] 肖井雷,刘玉翠,姜大成. 浅谈中药鉴定学教学模式改革[J]. *中国药房*,2011,22(20):1 917 - 1 719.
- (2012-10-12 收稿)