

疗方案方面非常有益。如施行手术治疗,应尽量为患者考虑实施如腹腔镜等微创手术。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011,61(2):69-90
- 2 Edwards BK, Ward E, Kohler BA, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates[J]. *Cancer*, 2010,116:544-573
- 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): colon/rectal cancer[EB/OL]. [2013-1-14]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 4 Bajwa A, Blunt N, Vyas S, *et al.* Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009,35:164-167
- 5 Faron M, Bourredjem A, Pignon JP, *et al.* Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30:3507
- 6 Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, *et al.* Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011,54:930-938
- 7 Venderbosch S, De Wilt JH, Teerenstra S, *et al.* Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011,18:3252-3260
- 8 Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, *et al.* Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601. *Eur J Cancer*, 2013,49:90-97

- 9 Anwar S, Peter MB, Dent J, *et al.* Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review[J]. *Colorectal Dis*, 2012,14(8):920-930
- 10 Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone[J]. *World J Surg* 2010,34:797-807
- 11 Allaix ME, Degiuli M, Giraudo G, *et al.* Laparoscopic versus open colorectal resections in patients with symptomatic stage IV colorectal cancer[J]. *Surg Endosc*, 2012,26:2609-2616
- 12 Poultides GA, Paty PB. Reassessing the need for primary tumor surgery in unresectable metastatic colorectal cancer: overview and perspective[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2011,3(1):35-42
- 13 Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009,27:3677-3683
- 14 Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, *et al.* Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2009,27:3379-3384
- 15 Damjanov N, Weiss J, Haller DG. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease[J]. *Oncologist*, 2009,14:963-969
- 16 Van Der Pool AE, De Wilt JH, Lalmahomed ZS, *et al.* Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases[J]. *Br J Surg*, 2010,97:383-390
- 17 Seo GJ, Park JW, Yoo SB, *et al.* Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2010,102:94-99
- 18 Chang GJ. Challenge of primary tumor management in patients with stage IV colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30:3165-3166
(收稿日期:2013-12-15)
(修回日期:2013-12-28)

(上接第20页)

- 16 Yau TK, Lee AW, Wong HM, *et al.* Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by accelerated radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2006,28(10):880-887
- 17 Chan AT, Ma BY, Lo YM, *et al.* Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr Virus DNA[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(15):3053-3060
- 18 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(17):1695-1704
- 19 Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, *et al.* Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long

-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011,12(2):153-159

- 20 Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, *et al.* Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010,65(3):589-595
- 21 Yamouni M, Beldjilali Y, Benhadji KA, *et al.* A phase II trial of induction chemotherapy with cisplatin, docetaxel and capecitabine followed by concurrent cisplatin-radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Oncol*, 2011,29(15): suppl 5543
- 22 汪晓洁,寿涛,刁宪民,等.长春瑞滨诱导化疗联合同期放疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. *实用医学杂志*, 2011,27(24):4451-4453
- 23 谢方云,邹国荣,胡伟汉,等. TP方案诱导化疗后同期 TP与DDP治疗局部晚期鼻咽癌的对照研究[J]. *癌症*, 2009,28(3):279-285
(收稿日期:2013-11-02)
(修回日期:2013-11-25)

不可切除转移性结直肠癌患者 无症状原发灶的治疗策略

华 晶 应明真 王雅杰

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

结直肠癌是世界范围内占男性第3位、女性第2位的常见肿瘤,全球每年大约有120万新发病例和超过60万死亡病例^[1]。转移性结直肠癌(mCRC)是指TNM分期4期的肿瘤。尽管筛查手段有了明显进步,但仍有大约20%的患者在诊断之初已是4期结直肠癌,而这其中,仅有20%~30%患者可以耐受根治性切除,而绝大多数患者仅能选择化疗,且最终将有50%的患者发生远处转移^[2]。目前为止,结直肠癌的治疗主要基于外科手术,放疗与化疗作为辅助治疗以减少转移与复发风险。因此,首先应决定是否对原发灶和转移灶进行切除。如果患者有原发灶引起严重的出血、梗阻、穿孔和疼痛等伴随症状,则原发灶必须被切除。

转移灶不可切除的晚期结直肠癌患者中,无症状性原发灶的外科处理原则仍有争议。尽管一些患者在开始化疗时原发病灶无症状,但这些患者在化疗过程中仍然会因为与原发灶相关的情况而进行手术。

根据美国国立综合癌症网络提供的指南,切除原发灶仅在患者存在诸如梗阻、出血和穿孔的情况下被推荐,而没有上述症状,则推荐联合化疗^[3]。尽管如此,切除原发灶却普遍更被认同。倾向于切除原发灶的原因在于潜在的更高的生存率和更少的并发症,以及避免急诊手术而使病死率降低。同时,在进行姑息切除时,腹腔内转移灶可以得到确认,使得肿瘤分期更加精确,这也是原发灶切除的额外获益。降低肿瘤负荷可以最大程度地增加化疗的获益率和根治性切除的概率。

不赞成切除原发灶的原因在于尚无相应的随机对照研究,因此无法明确切除术是否可以提高生存率及生活质量。此外,原发灶切除术与生存率提高的联系尚需进一步调查研究,因为通过靶向药物(贝伐单抗和西妥昔单抗等)以及新一代细胞毒药物(伊立替康和奥沙利铂)联合5-氟尿嘧啶化疗进步明显。因此,本文基于倾向于首选切除无症状原发灶和倾向于首选全身化疗治疗原发灶不可切除转移性结直肠癌的两种观点进行讨论,同时对目前正在进行的临床研究进行介绍。

一、同时转移性结直肠癌的治疗策略

多学科团队讨论对决定转移性结直肠癌的合理治疗至关重要。在4期的结直肠癌患者中,可对原发灶和转移灶(肝、肺、远处淋巴结或者腹膜)进行根治性切除的病例不多。然而,原发灶和转移灶如能完全切除,完全缓解是有可能的。因此,决定合适的对象进行手术或者化疗非常重要。

转移性结直肠癌的可切除性分为可切除、潜在可切除和不可切除。对于同时转移性结直肠癌患者,根据原发灶的部位(结肠癌或直肠癌)和转移灶的进展程度,可选择手术、放疗和化疗。可切除性须由多学科团队经肛肠外科医师、肝胆外科医师、泌尿外科医师、妇科医师和胸外科医师讨论后汇总决定。尽管患者在初次诊断时可能不是在可切除组,但在联合化疗后可能被重新归为潜在可切组或者可切除组。这类病例将被认为是潜在可切除组,推荐初诊时行化疗和靶向治疗。如果因为多发转移灶导致无法切除原发灶和转移灶,治疗策略将被确定为姑息化疗以延长生存期、改善症状和维持生活质量。

通常来说,不可切除结直肠癌的治疗目的主要是延长患者生存期和改善生活质量,但迈入21世纪以后,随着抗肿瘤新药的研发明显提高了疗效,联合化疗和手术技术显现出优势以及更加强调多学科讨论,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175,81102010,81372854);上海市科委基础研究重点项目(13NM1401504)上海市重点学科建设项目(B905);第二军医大学附属长海医院1255学科建设项目特色培育项目(CH125530400)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,主任医师,电子邮箱:wangyajie168@gmail.com

治疗的效果也有了明显的改善。因此,选择恰当的治疗方式和确定合理的治疗目标(延长生存期,完全治愈、改善肿瘤相关症状、维持生活质量)已愈发重要。

二、倾向于首选手术治疗肝转移灶不可切除的同时性、无症状性结直肠癌原发灶

倾向于切除转移性结直肠癌原发病灶的原因在于手术可以防止原发灶进展导致的并发症(梗阻、穿孔和出血),从而提高患者的生活质量。但多数病例并非来自随机对照临床研究,而大多是单中心回顾性临床研究。尽管许多研究显示切除原发灶可以延长患者的中位生存时间,但是客观比较是非常困难的,因为化疗方案的类型和术后化疗的应用都不具有统一性。

Bajwa 等^[4]分析了 67 例不可切除肝转移癌的结直肠癌患者,首选手术组和首选化疗组的患者分别是 32 例和 35 例。其生存期分别是 14 个月和 6 个月($P=0.005$)。术后并发症的发生率和病死率分别为 25% 和 3%。预后因素分析显示,外科切除与对化疗有效是保护因素,近端结肠癌与多个原发肿瘤是不良预后因素。

Faron 等^[5]纳入了 4 项一线治疗试验(FFCD 9601、FFCD 2000-05、ACCORD 13 和 ML 16987),总共分析了 810 例以一线方案初治的患者。患者特征分析发现,有切除术史的与无切除术史的相比,结肠原发更多,癌胚抗原或碱性磷酸酶水平更低,白细胞计数更趋正常。多因素分层分析显示,原发灶切除总生存期($HR=0.73$, 95% CI: 0.63 ~ 0.84, $P=0.000$)与无进展生存期($HR=0.73$, 95% CI: 0.63 ~ 0.84, $P=0.000$)更长。该研究确立了原发肿瘤切除是不可切除转移性结直肠癌患者的独立预后因素。

Karoui 等^[6]完成了一项 4 期不可切除结肠癌的多中心回顾性研究,共收集了 6 家医院的数据。作者研究了切除原发灶与总生存期的关系,但仅纳入 ECOG 评分标准 1 ~ 2 分,近期使用包含靶向药物的化疗的患者,直肠癌未纳入研究。在总共 208 名患者中,首选手术组和首选化疗组的患者分别是 85 名和 123 名。两组患者特征无统计学差异,然而总生存期的差异有统计学意义。其生存期分别是 30.7 个月和 21.9 个月($P=0.031$)。根据多元分析,原发灶切除、1 期化疗后原发灶可切除、分化好的肿瘤、仅有肝脏转移灶、接受抗血管内皮生长因子拮抗剂治疗是良好的预后因素;原发灶相关并发症的发生率为 19% (共 23 名);其中 21 名为梗阻,2 名为穿孔。在 21 名梗阻

患者中,8 名经支架置入,13 名经非造瘘结肠癌切除术。因此,尽管缺乏首选手术治疗组生存率提高的证据,作者仍认为应用血管内皮生长因子后,再行原发灶切除对体力评分良好、肿瘤分化良好、仅有肝转移的结肠癌患者有益。

近期,Venderbosch 等^[7]和 Ferrand 等^[8]报到了基于一项前瞻性随机临床研究的回顾分析结果。Venderbosch 等^[7]回顾性分析了 CAIRO 研究(卡培他滨、伊立替康和奥沙利铂)以及 CAIRO2 研究(转移性结直肠癌患者 3 期随机临床研究)。CAIRO 研究比较了以卡培他滨为一线治疗、伊立替康二线治疗、卡培他滨联合伊立替康为三线治疗的治疗组与以卡培他滨联合伊立替康为一线治疗、卡培他滨联合奥沙利铂为二线治疗的治疗组。在所有 399 例患者中,258 例为首选手术治疗,141 例首选化疗。患者特征分析显示,首选化疗患者乳酸脱氢酶异常、肝外转移、直肠和直肠乙状结肠肿瘤更多。手术组和化疗组的总生存期和无进展生存分别是 16.7 个月和 11.4 个月,以及 6.7 个月和 5.9 个月,提示存在统计学差异($P<0.05$)。手术组和化疗组呕吐相关 3 ~ 4 级不良反应发生率分别为 11% 和 5% ($P=0.053$),而肠梗阻相关 3 ~ 4 级毒性分级的比率为 7% 和 2% ($P=0.019$)。CAIRO2 研究对比了西妥昔单抗分别于卡培他滨、奥沙利铂以及贝伐单抗联合使用的情况。在总共 448 例患者中,首选手术组和首选化疗组的患者分别是 289 例和 159 例。两组患者特征比较显示,首选化疗组男性患者占多数。其次,乳酸脱氢酶异常、体力状况较差、包括肝转移在内的转移灶多发在化疗组也更常见。两组的总生存期和无进展生存期分别为 20.7 个月和 13.4 个月以及 10.5 个月和 7.8 个月,均有统计学差异。考虑患者特征的多因素分析显示,原发灶切除是非常重要的预后因素。恶心($P=0.004$)、呕吐($P=0.043$)、肠梗阻($P=0.019$)和疲劳($P=0.004$)相关的 3 ~ 4 级不良反应比率在化疗组显著增高。因此考虑 CAIRO 和 CAIRO2 两项研究的结果,切除原发灶是延长总生存期的主要预后指标。

Anwar 等^[9]系统回顾了 1980 ~ 2010 年间发表的 21 项研究,比较了转移性结直肠癌患者首选手术切除原发灶与首选化疗组的差别。作者收集无症状患者以评估对生存时间的影响。经非切除性手术的患者,如旁路手术或肠造瘘术,也可纳入首选化疗组。他们得出切除原发病灶可以降低梗阻致急诊手术的

风险,并提高生存率。进一步研究指出,因切除术导致化疗延迟不会对生存率造成负面影响。但是这项研究的重大缺陷是它不是随机临床对照研究。多因素分析显示,肿瘤负荷与体力状态是生存率的重要预后因素。笔者通过总结认为,4期结直肠癌患者选择切除原发灶主要依据肿瘤负荷与体力状态,而不是症状。

最后,Stillwell等^[10]的Meta分析数据来源于8项回顾性单中心研究,包含无症状性和轻微症状不可切除结直肠癌患者。所有1062例患者中,首选手术组和首选化疗组的患者分别是725例和337例。其中位生存期分别为14~23个月和6~22个月。手术组的估计生存优势是6个月。与生存率相关的预后因素是肿瘤负荷和体力状态。通过分析初步行手术切除或化疗后可行根治性手术的病例得出结论,1.8%~18.8%的手术组患者与1.2%~22.0%的化疗组患者后期可行根治性手术。首选手术组的术后并发症发生率为23%,最常见的原因是伤口感染,病死率为1.7%。肠道并发症的发生率经分析显示,首选手术组较化疗组高7.3倍。首选化疗组肠道并发症发生率是22.2%,其中18.3%的患者因需要外科手术的并发症而接受手术。梗阻是最常见的并发症。梗阻最常见于直肠(41.5%),其次是左半结肠(34.1%)和右半结肠(24.4%)。首选化疗组的住院时间是11天,明显短于首选手术组($P=0.003$)。总之,首选手术切除原发灶组的生存率有改善,尽管首选手术组住院时间更长而且延迟了化疗,尚无证据表明化疗对肿瘤疗效和生存率有副效应。此外,作者认为切除原发灶可能因为减少了肠道并发症而避免因这些并发症所致紧急手术的情况。

Karoui等^[6]指出,虽然肠梗阻患者已行支架置入术,但患者仍会因为支架置入术和症状发展而导致化疗延后。另外,微创手术(如腹腔镜手术)在4期结直肠癌治疗中非常普遍。因为与传统开腹手术相比,微创手术可使患者快速恢复而减少住院时间,故微创手术应强烈推荐^[11]。

三、倾向于首选化疗治疗肝转移灶不可切除的同时性、无症状性结直肠癌患者

1. 氟尿嘧啶单药化疗的研究:5-氟尿嘧啶曾是唯一可以静脉滴注治疗转移性结直肠癌的药物,有效率大约20%^[12]。对大多数不可切除结直肠癌伴肝转移患者,长期存活的可能性很小。化疗药物、用药方式、新的生物靶向药物使得结直肠癌晚期肝转移患者

得以手术治疗,甚至对初期不可切除的转移病灶也一样可行。新一代细胞毒药物使肿瘤治疗的有效率明显上升,使部分原本不可切除病灶得以手术切除。

2. 现代联合化疗方案和靶向治疗及其他非手术治疗:由于化疗和外科手术的发展,远处转移结直肠癌患者的生存率从1990年开始快速上升。4期结直肠癌患者的中位生存时间在20世纪90年代是14.2个月,但到21世纪初上升至18.6个月,最近甚至到了30个月。5年总生存率从20世纪90年代的9.1%上升到2003年的19.2%。2004年前生存率的提高得益于切除手术量的增加,大约20%的远处转移结直肠癌患者得到了手术切除。而2004年以后,主要得益于新的化疗方案。

一项基于SEER数据以及于1990~2005年在Anderson肿瘤中心和Mayo医学中心接受转移性结直肠癌治疗的患者数据的回顾性研究显示^[13],所有2470例患者中,两个医学中心的结果并无差异($P=0.580$)。1990~1997年,中位生存期无明显变化,但研究期的后半部分,生存期明显延长(14.2个月)。两所机构生存率的改善与SEER 1990~2005年的49459例远处转移结直肠癌患者的趋势相同。到2003年中位生存期上升了8~9个月,2004~2005年上升了11个月,5年生存率也明显上升。这表明尽管远处转移结直肠癌患者无法完全恢复,但仍可以存活很长时间。实际上自从2005年以后,30%以上该类患者已经存活超过5年。

Poultides等^[14]研究了233例4期结直肠癌患者接受化疗过程中因原发灶导致的并发症情况。患者均应用奥沙利铂或伊立替康为基础的3药联合或不联合贝伐单抗方案,其中16例(7%)患者因原发灶导致梗阻或穿孔行急诊手术治疗,213例(89%)患者未经过任何针对原发灶的手术或非手术治疗。最近一系列研究报道,如果4期结直肠癌是完整的原发灶,则没必要切除。根据这些研究,仅少于15%的患者需要外科手术,而剩下的85%的患者不需要手术切除肿瘤^[14]。

Damajanov等^[15]建议化疗联合靶向治疗可以提高转移灶和原发灶的反应率。另外,肠道并发症(如梗阻、出血)可以通过内镜下支架置入和止血处理进行治疗。因此,笔者建议无症状性4期结直肠癌患者先行化疗,替代切除手术。

3. 术后并发症和病死率:倾向于首选化疗的观点指出,如果施行手术治疗,化疗的时机将被延迟,有时

甚至会因为手术相关并发症而导致无法实施化疗。早期姑息化疗比晚期化疗在提高生活质量和总体生存期方面有优势。因为在绝大多数病例中原发肿瘤导致症状出现的概率不高,患者可以避免非必需的手术治疗。况且,即使经过姑息切除,患者仍有可能因为原发灶进展或者手术导致粘连而产生后续的肠道并发症,而需要进一步手术治疗。在一些病例中,结直肠癌肝转移患者首先行肝切除术,因为无症状性结直肠癌并发症发生率低^[16]。到目前为止,由于还没有经过适当设计的前瞻性对照研究,因此这类数据还不是很可靠。

Seo 等^[17]研究了 227 例不可切除的 4 期结直肠癌患者,144 例在首选手术组,83 例在首选化疗组。重要的肠道并发症,包括梗阻、腹膜炎、瘘管形成和出血,在手术组中的概率为 20.2%,化疗组中为 20.5%,差异无统计学意义。但是两组的化疗起始时间有显著差异,手术组为 37 天,化疗组为 7 天($P < 0.001$)。中位生存时间分别是手术组 22 个月,化疗组 14 个月,差异仍无统计学意义。多因素分析显示,低分化和超过 5 个肝转移灶是不良预后因素,而使用奥沙利铂有利于提高生存率。

近期,美国国家乳腺与肠外科辅助治疗研究计划的 C-10 试验结果发表。这是一项评价使用 mFOLFOX6 联合贝伐单抗方案治疗不可切除无症状性 4 期结直肠癌患者安全性的临床 2 期试验。入组患者体力评分 1~2 分,排除直肠癌。这个项目主要不是为了比较首选手术治疗或首选化疗。其主要目的是分析哪类患者由于出血、穿孔、梗阻和瘘管形成等原发肿瘤所致主要并发症,而需要外科手术治疗。该研究共收集了 29 家医院的 86 名患者。中位生存期是 20.7 个月,主要并发症发生在 12 例(14%)患者身上,其中 10 例患者行手术治疗(梗阻 8 例,穿孔 1 例,腹痛 1 例),另 2 例死亡。这 10 例行手术治疗的患者中,6 例行紧急手术,4 例未行紧急手术,1 例(10%)患者术后死亡。化疗相关的病例中,中位生存期为 19.9 个月,4 例患者死亡。第 24 个月的主要并发症累积发生率为 16.4%。mFOLFOX6 联合贝伐单抗的方案在剩下 83.6% 的无原发肿瘤相关并发症患者中继续实施。因此,该研究建议在化疗前切除无症状性原发肿瘤没有必要。关于贝伐单抗相关的临床问题,既往研究报道 3.1%~5.1% 的患者出现中度或重度的出血。在这次研究中,仅有 2 例患者出现穿孔,因此滴注贝伐单抗被认为是安全的。

关于 C-10 试验,Chang^[18]指出无症状性原发肿瘤未被清楚定义,肿瘤进展所致的迟发或首选化疗后的肠道狭窄并不清楚。Poultides 等^[14]于 2009 年进行的一项研究显示,急诊手术切除后病死率也非常高(12.5%),因此,作者建议常规结肠镜检以诊断原发肿瘤相关并发症对避免急诊处理有作用。

美国结直肠癌医师协会(ASCRS)2013 年会上发布的一项回顾性队列研究显示,对于结直肠癌(CRC)孤立性同时肝转移患者,标准治疗方案——直接切除原发肿瘤与转移灶生长有关。伦敦皇家马斯登医院的 Alistair Slessor 医生及其同事对 114 例孤立性同步肝转移(即诊断癌症后 1 年内发现肝转移而无其他部位转移)的结直肠癌患者进行了研究。结果显示,与初始接受化疗的患者相比,初始接受结直肠原发肿瘤切除的患者在 3 个月时发生肝转移进展的概率增加 8 倍。尽管两组患者的肝转移均在治疗后 3~6 个月期间好转,但切除原发肿瘤组患者的好转速度较慢。

2012 年,国际循证医学协作组分析了 7 项研究总共 1086 例患者,包括 722 例首选手术组和 364 例首选化疗组。报道称两组总生存率比较无统计学差异,也无充足理由支持外科切除可以减少原发灶相关并发症发生。但因为此篇综述是回顾性单中心研究,因此未来前瞻性对照研究显得极为必要。

此外,介绍 3 项正在进行的研究:(1)CAIRO4:随机多中心 3 期临床研究,评价同时性不可切除转移灶结直肠癌手术切除原发灶的作用。目的在于通过随机分组前瞻性研究,发现外科手术切除原发灶的潜在受益。(2)SUPER 研究:随机多中心 3 期临床研究,评价转移性结直肠癌患者姑息切除原发灶的作用(ACTRN12609000680268)。目的在于明确外科切除 4 期结直肠癌患者原发灶是否可以减低肠道并发症发生率以及提高总生存率和生活质量。(3)SYNCHRONOUS:结肠癌伴同时不可切除转移灶患者切除原发肿瘤与化疗前不切除原发灶对比(国际抗癌联盟 4 期),随机对照多中心研究(ISRCTN30964555)。目的在于评估新近诊断的无法根治的结肠癌患者系统化疗前切除原发肿瘤对延长生存期的作用。

分歧存在于不可切除 4 期结直肠癌患者合适的初期处理是手术切除无症状原发灶还是化学治疗。关于首选治疗方式的前瞻性对照研究尚未进行,因此,未来以生存期与生活质量为研究终点的临床研究应尽早实施。另外,多学科综合治疗在选择合适的治