

·指南与共识·

结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2016)

中华医学会外科学分会胃肠外科学组 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组
中国抗癌协会大肠癌专业委员会 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会
中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会

第一部分 诊疗指南

肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官^[1-2]。结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases)是结直肠癌治疗的重点和难点之一。有 15%~25% 结直肠癌患者在确诊时即合并有肝转移,而另 15%~25% 的患者将在结直肠癌原发灶根治术后发生肝转移,其中绝大多数(80%~90%)的肝转移灶无法获得根治性切除^[3-7]。结直肠癌肝转移也是结直肠癌患者最主要的死亡原因^[1]。未经治疗的肝转移患者的中位生存期仅 6.9 个月,无法切除患者的 5 年生存率接近 0^[8,9]。而肝转移灶能完全切除患者的中位生存期为 35 个月,5 年生存率可达 30%~50%^[10-14]。研究表明,有一部分最初肝转移灶无法切除的患者经治疗后可以转化为可切除^[8]。因此,通过多学科合作团队对结直肠癌肝转移患者进行全面地评估,个性化地制定治疗目标,开展相应的综合治疗,以预防结直肠癌肝转移的发生、提高肝转移灶手术切除率和 5 年生存率^[15-16]。

为了提高我国结直肠癌肝转移的诊断和综合治疗水平,受卫生部临床重点学科项目资助(2008—2010 年),中华医学会外科学分会胃肠外科学组和结直肠肛门外科学组以及中国抗癌协会大肠癌专业委员会自 2008 年起联合编写了《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(草案)》,以指导我国结直肠癌肝转移的诊断和治疗。2010 年、2013 年先后两次修订了《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》,2016 年进一步联合中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会和中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗委员会,再次总结国内外先进经验和最新进展修订本《指南》。

注 1:本《指南》对结直肠癌肝转移的诊断、预防、外科手术和其他综合治疗提出的建议,请各地医院根据实际情况予以应用。本文中出现的推荐级别、循证医学证据分类的界定,详见附录一。

注 2:本《指南》内容暂不涉及未在中国大陆范围内批准应用的技术和药物。

一、结直肠癌肝转移的诊断与随访

(一)结直肠癌肝转移的定义

按照最新国际共识:同时性肝转移(synchronous liver metastases)是指结直肠癌确诊前或确诊时发现的肝转移;而结直肠癌根治术后发生的肝转移称为异时性肝转移

(metachronous liver metastases,又可分为“早期异时性肝转移”和“晚期异时性肝转移”)^[17]。本指南为便于诊疗策略的制定,将按照“结直肠癌确诊时合并肝转移”和“结直肠癌根治术后发生肝转移”两方面阐述。

(二)结直肠癌确诊时肝转移的诊断常规

对已确诊结直肠癌的患者,除血清 CEA、CA19-9 检查、病理分期评估外,应常规进行肝脏超声和(或)增强 CT 等影像学检查以了解有无肝转移的发生,对于怀疑肝转移的患者可加行血清 AFP 和肝脏 MRI 检查^[18-19](1a 类证据, A 级推荐)。PET-CT 检查不作为常规推荐,可在病情需要时酌情应用^[20-21](2a 类证据, B 级推荐)。

肝转移灶的经皮针刺活检仅限于病情需要时应用(4 类证据, C 级推荐)^[22]。

结直肠癌手术中必须常规探查肝脏以进一步排除肝转移的可能^[23],对可疑的肝脏结节可考虑术中活检(3a 类证据, B 级推荐)。

(三)结直肠癌根治术后肝转移的监测

结直肠癌根治术后,应对患者定期随访,了解有无肝转移的发生^[24-27]。

1. 每 3~6 个月进行一次病史询问、体格检查和肝脏超声检查,持续 2 年,以后每 6 个月一次直至满 5 年,5 年后每年一次。

2. 每 3~6 个月检测一次血清 CEA、CA19-9 等适当的肿瘤标记物,持续 2 年,以后每 6 个月一次直至满 5 年^[28](1a 类证据, A 级推荐),5 年后每年一次。

3. II 期和 III 期的结直肠癌患者,建议每年进行一次胸/腹/盆腔增强 CT 扫描,共 3~5 年^[29](1b 类证据, A 级推荐)。以后每 1~2 年一次。怀疑肝转移的患者应加行 MRI 检查, PET-CT 扫描不作常规推荐。

4. 术后 1 年内应进行电子结肠镜检查,若发现异常,需在 1 年内复查^[30]。否则术后第 3 年复查,以后每 5 年一次。如果患者发病年龄 < 50 岁则应适当增加电子结肠镜检查的频率。对于结直肠癌根治术前因梗阻等原因无法行全结肠镜检查的患者,应在术后 3~6 个月内完成首次电子结肠镜检查^[30](1a 类证据, A 级推荐)。

(四)结直肠癌肝转移灶完全切除术后的随访

结直肠癌肝转移灶完全切除(R₀)术后,对患者也应进行密切的随访,了解有无肝转移复发。

1. 根据术前肿瘤标记物的升高情况,建议术后 2 年内每 3 个月随访血清 CEA、CA19-9 等适当的肿瘤标记物,以后第

3~5 年内每 6 个月随访一次(1a 类证据, A 级推荐), 5 年后每年一次。

2. 术后 2 年内每 3~6 个月进行一次胸/腹/盆腔增强 CT 扫描、肝脏 MRI, 以后每 6~12 个月进行一次, 共 5 年^[29](1a 类证据, A 级推荐)。以后每年一次。不推荐常规 PET-CT 扫描。

3. 其他随访内容和频次参照结直肠癌原发灶根治术后的随访进行。

(五) 结直肠癌及其肝转移的相关基因检测

1. RAS 检测: 推荐对所有结直肠癌肝转移的患者中进行 KRAS 第 2、3、4 外显子以及 NRAS 第 2、3、4 外显子的检测^[31-33]。RAS 基因是否突变不仅有一定的预后意义, 更是抗 EGFR 治疗有效性的重要生物学标记物^[34-35](1a 类证据, A 级推荐)。结直肠癌原发灶和转移灶的 RAS 基因状态大多无差别^[36-38]。

2. BRAF 检测: 建议在 KRAS 基因第 2 外显子野生型的结直肠癌肝转移患者中进行检测, 作为预后的评估指标^[39-40](1b 类证据, A 级推荐)。

3. UGT1A1 检测: UGT1A1 是伊立替康的药物代谢酶, 其基因的多样性会显著影响该酶的活性。非野生型的 UGT1A1 患者接受伊立替康化疗, 可能会增加Ⅲ度以上骨髓抑制以及腹泻的风险。

4. 错配修复基因(MMR)检测: 建议初治年龄 < 70 岁或 70 岁以上但满足 Bethesda 标准的结直肠癌患者进行检测^[41-42]。以便更精准地制定治疗策略(2a 类证据, B 级推荐)。免疫组化检测 MMR 的蛋白表达(包括 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2), 如果存在表达缺失(其中 MLH1 表达缺失患者应检测 BRAF 基因状态并确认其未发生突变)应通过基因测序来确认突变。

二、结直肠癌肝转移的预防

(一) 结直肠癌原发灶根治性切除术

根治性手术是迄今为止结直肠癌最有效的治愈方法^[43], 也是预防肝转移发生的重要环节。

1. 结肠癌根治性手术范围包括肿瘤全部及其两端足够肠段和周围可能被浸润的组织和器官以及相关系膜、主要供应血管和淋巴引流区, 具体手术方式依照肿瘤部位不同而异, 但均应遵循完整结肠系膜切除(complete mesocolic excision, CME)原则。

2. 直肠癌根治性手术范围应包括肿瘤全部及其两端足够肠段、周围可能被浸润的组织和器官以及相关的肠系膜和淋巴结。直肠中下段的肿瘤应遵循全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)原则。

3. 术中发现存在切除范围外的可疑淋巴结, 应进行术中活检或切除。

(二) 结直肠癌确诊时无肝转移(及其他远处转移)的新辅助治疗

术前通过新辅助治疗杀灭未被影像学检测到的微小转移灶, 可以最大程度地减少根治性手术后的远处转移^[44-45]。

1. 中低位直肠癌的新辅助治疗(注: 高位直肠癌, 即肿瘤下缘距肛缘 12 cm 以上者, 其新辅助治疗参照结肠癌)

(1) 联合放化疗或放疗

直肠为腹膜间位器官, 位置相对固定、周围空间狭小, 故放疗可作用于肿瘤组织而对周围正常组织损伤较少。建议术前诊断为 T₃ 期及以上或任何 T 分期、淋巴结阳性的直肠癌, 在不伴有出血和梗阻症状、无穿孔以及其他远处转移等情况时应用^[46-49]。

① 联合放化疗: 总剂量 45~54 Gy 的放疗, 采用常规分割剂量(通常每周 5 天, 共 5 周), 并应用以 5-FU 或卡培他滨为主的化疗。放化疗治疗结束后 6~8 周行直肠癌根治性手术^[48, 50](1a 类证据, A 级推荐)。

术前放疗与化疗联合, 能利用各自的优势起到更好的治疗效果^[51]。放疗作用于局部使肿瘤降期甚至缓解, 化疗可在术前杀灭“微转移灶”预防肿瘤远处转移, 还能提高放疗的敏感性。术前放化疗可使 TME 手术更易实施, 减少远处转移的概率, 取得更佳的预后; 对于Ⅱ期有局部浸润的直肠癌患者, 可降低 T 分期, 对于Ⅲ期患者则不仅可以降低 T 分期, 更可作用于局部淋巴结, 降低 N 分期^[49, 52-54]。

② 单纯短程放疗: 也可考虑直肠癌肿瘤部位及淋巴引流区短程(5 d)总剂量 25 Gy 的放疗^[49, 55-57], 并于放疗后 1 周内行根治性手术(2b 类证据, B 级推荐)。目前有研究表明, 适当延长短程放疗后的等待时间, 可能可以观察到更多的完全缓解^[58], 但仍需进一步临床研究证实。短程放疗较联合放化疗更少出现急性的毒性反应^[59-60]。但短程放疗不能降期, 同时还可能增加手术操作难度和吻合口瘘的机会, 应予以重视^[61]。

(2) 肝动脉和肿瘤区域动脉联合灌注化疗

对于术前分期Ⅲ期, 且不伴有出血、梗阻症状或无穿孔的患者, 在有条件的单位可考虑应用。5-FU(或其前体药物)并可联合奥沙利铂, 经肝动脉、肿瘤区域动脉分别灌注, 化疗后 7~10 d 施行根治性切除术(2b 类证据, B 级推荐)。目前的临床研究表明, 该方案虽不能明显降期, 但对Ⅲ期结直肠癌患者有预防肝转移的作用^[62-63]。建议在有条件的单位开展, 不作为常规推荐。

2. 结肠癌的新辅助治疗

结肠癌的新辅助治疗尚无明确的循证医学证据, 对于术前判断为Ⅲ期的患者可考虑肝动脉和肿瘤区域动脉联合灌注化疗, 以减少肝转移的发生^[62-63](2b 类证据, B 级推荐)。不作常规推荐。

(三) 无转移结直肠癌患者术中门静脉化疗、腹腔化疗

对于该治疗方案的探讨目前有了一些令人鼓舞的数据^[64], 如能联合术后辅助化疗, 将可以减少肝转移的发生(4 类证据, C 级推荐)。但这一结果仍需进一步临床研究证实, 故不作为常规手段推荐, 临床研究可关注。

(四) 无转移结直肠癌患者根治术后的辅助治疗

1. 术后辅助化疗对于Ⅲ期以上结肠癌, T₃ 期以上或任何 T 分期、淋巴结阳性的直肠癌患者, 能延长 5 年无病生存率及

总生存率^[65-66]。因此,上述结直肠癌患者在手术治疗后应进行 6 个月的辅助化疗,可选择的治疗方案有:FOLFOX, CapeOX, 5-FU/LV 或卡培他滨单药^[66-69](1a 类证据, A 级推荐)。

Ⅱ期无转移高危因素的患者,术后辅助化疗在许多临床研究中未见到明显的效果,故建议接受临床观察和随访^[70](1b 类证据, A 级推荐)。但对于高危 Ⅱ期患者[T₄期、组织分化差(MSI-H 患者除外)、肿瘤周围淋巴管神经侵犯、肠梗阻或 T₃期伴有局部穿孔、切缘不确定或阳性、淋巴结活检数量少于 12 枚]应予以辅助化疗,方案同Ⅲ期患者^[66,71](2a 类证据, B 级推荐)。

2. T₃期及以上和任何 T 分期,淋巴结阳性的中低位直肠癌患者如术前没有进行放化疗,术后辅助放疗能提高 3 年无病生存率及降低局部复发率^[72-73]。但对于能否减少直肠癌肝转移方面研究有限,与辅助化疗的结合方式也需更多临床试验验证。术前接受过放疗或联合放化疗的患者,术后也应接受辅助治疗,但尚无充分的循证医学证据。

三、多学科团队在结直肠癌肝转移诊治中的作用

对于肿瘤性疾病,多学科团队(multidisciplinary team, MDT)治疗模式是有效的手段^[74-75]。因此,建议结直肠癌肝转移的患者应进入 MDT 治疗模式^[76](1a 类证据, A 级推荐)。结直肠癌的 MDT 以患者为中心,成员应包括结直肠外科、肝外科^[77]、肿瘤内科、放疗科、放射影像科及其他相关专业有一定资质的医生^[78]。尽管目前有关 MDT 的报道仍较少,但其重要作用已经显现:①更精确的疾病分期^[79];②较少的治疗混乱和延误^[80-81];③更个性化的评估体系^[82];④更好的治疗衔接^[83];⑤提高生活质量^[84];⑥最佳的临床和生存获益^[85-89]。

MDT 根据患者的体力状况、年龄、器官功能、合并症等进行评估,针对不同的治疗目标,给予患者最合理的检查和最恰当的综合治疗方案^[78,90](1a 类证据, A 级推荐)。

1. 患者全身状况较差,不适合进行强烈治疗时,建议最佳支持治疗,以提高生活质量并尽量延长生存。如全身情况好转,可以再进行强烈治疗。

2. 适合强烈治疗的患者,还应依据肝转移的具体情况 and 是否伴有其他转移等,制定不同的治疗目标,给予个体化的治疗方案。

(1) 肝转移灶完全可以 R₀切除的患者,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,以降低手术后复发的风险。肝转移灶是否可 R₀切除的判断应由肝外科、结直肠外科、影像专家联合进行。

(2) 肝转移初始无法切除,但经过一定的治疗有望转为可以 R₀切除,且全身情况能够接受转移灶切除手术和高强度治疗的患者。这类患者的治疗目的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) 还有一部分患者,其肝转移灶可能始终无法切除,但全身情况允许接受较高强度的治疗。对于这类患者是以控制疾病进展为目的进行治疗,应该采用较为积极的联合治疗。

四、结直肠癌肝转移的手术治疗

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈结直肠癌肝转

移的最佳方法^[91-95]。故符合条件的患者,均应在适当的时候接受手术治疗。部分最初肝转移灶无法切除的患者,经治疗后转化为可切除病灶时也应适时接受手术治疗。

(一) 手术适应证和禁忌证

1. 适应证:是否适合手术切除的标准一直在演变,但主要应从以下三方面来判断^[8,16,48,96-97](2a 类证据, B 级推荐):

① 结直肠癌原发灶能够或已经根治性切除;

② 根据肝脏解剖学基础和病灶范围,肝转移灶可完全(R₀)切除,且要求保留足够的肝脏功能(肝脏残留容积≥30%~50%);

③ 患者全身状况允许,没有不可切除的肝外转移病变,或仅为肺部结节性病灶,但不影响肝转移灶切除决策的患者。

随着技术的进步,肝转移灶的大小、数目、部位、分布等已不再是影响判断结直肠癌肝转移患者是否适宜手术的唯一决定因素。

另外,新近的文献资料已经将切缘不足 1 cm^[98-101]、可切除的肝门淋巴结转移^[102-103]、可切除的肝外转移病灶(包括肺、腹腔)^[104-108]等也纳入了适宜手术切除的范畴(4 类证据, C 级推荐)。

2. 禁忌证^[8,48,96,109](3a 类证据, B 级推荐):

① 结直肠癌原发灶不能取得根治性切除;

② 出现不能切除的肝外转移;

③ 预计术后残余肝脏容积不够;

④ 患者全身状况不能耐受手术。

(二) 结直肠癌确诊时合并肝转移的手术治疗

1. 结直肠癌原发灶和肝转移灶一期同步切除:在肝转移灶小、且多位于周边或局限于半肝,肝切除量低于 50%,肝门部淋巴结、腹腔或其他远处转移均可手术切除的患者可建议一期同步切除^[110-112](2a 类证据, B 级推荐)。

有研究认为一期同步切除肝转移灶和原发结直肠癌病灶手术的并发症和死亡率可能高于二期分阶段手术^[113-117]。能在结肠癌原发灶根治术的同一手术切口或仅适当延长后的切口内完成肝转移灶切除,也是选择一期同步切除的依据之一,但在两切口内(如直肠和乙状结肠癌)一期同步切除并非不允许,只是应更为慎重。

急诊手术由于缺少完备的术前检查资料和较高的感染发生机会,不推荐原发结直肠癌和肝脏转移病灶一期同步切除^[118](2c 类证据, B 级推荐)。

2. 结直肠癌原发灶和肝转移灶二期分阶段切除:术前评估不能满足一期同步切除条件的患者,可以先手术切除结直肠癌原发灶,二期分阶段切除肝转移灶,时机选择在结直肠癌根治术后 4~6 周;若在肝转移灶手术前进行全身治疗,肝转移灶的切除可延至原发灶切除后 3 个月内进行。可根治的复发性结直肠癌伴有可切除肝转移灶的治疗按结直肠癌确诊时合并肝转移处理,但倾向于进行二期分阶段切除肝转移灶。

二期分阶段或一期同步切除肝转移灶的选择标准仍在不断修订和完善中^[113]。二期分阶段切除的弊端在于:①肝

脏转移灶可能在原发病灶切除后进展;②累积住院时间明显延长,费用相对高昂;③患者必须接受二次手术,并且在等待肝脏手术时承受较大的心理压力^[119]。其优点则在于:①手术风险小于一期同步切除;②患者能接受肝脏转移灶切除前的治疗等。

目前,另一种二期分阶段切除模式(先切除肝转移灶,再切除结直肠原发灶,故也有称作“颠倒模式”或 Liver First Approach)已引起关注^[120-124]。先行切除肝转移灶可以降低肝转移进展和化疗相关肝脏损害的风险^[125],原发灶(主要是直肠癌)则在经过一定的治疗后再予根治性切除。其手术的并发症和死亡率与传统模式的二期分阶段切除相同^[126-127],术后 5 年生存率可达 38%^[128](3b 类证据, B 级推荐)。

(三) 结直肠癌根治术后发生肝转移的手术治疗

既往结直肠原发灶为根治性切除且不伴有原发灶复发,肝转移灶能完全切除且肝切除量低于 70%(无肝硬化者),应予以手术切除肝转移灶,也可考虑先行新辅助治疗^[129](3b 类证据, B 级推荐)。

诊断结直肠癌根治术后发生肝转移应当有两项以上的影像学检查依据,包括肝脏超声、增强 CT 及 MRI 等,必要时可结合 PET-CT 扫描以确定病变的范围和有无肝外转移,从而避免不必要的手术治疗^[130]。

(四) 肝转移灶手术方式的选择^[129,131-133](3b 类证据, B 级推荐)

① 肝转移灶切除后至少保留 3 根肝静脉中的 1 根且残肝容积 $\geq 50\%$ (同时性肝切除)或 $\geq 30\%$ (异时性肝切除)。转移灶的手术切除应符合 R₀ 原则,切缘至少 $>1\text{ mm}$ ^[98,134-136]。

② 如是局限于左半或右半肝的较大肝转移灶且无肝硬化者,可行规则的半肝切除。

③ 建议肝转移手术时采用术中超声检查,有助于发现术前影像学检查未能诊断的肝转移病灶。

④ 应用门静脉选择性的栓塞(PVE)或结扎(PVL)可以使肝转移灶切除术后预期剩余肝脏代偿性增大,增加手术切除的可能。此方法被用于预计手术切除后剩余肝脏体积不足 30%的肝转移患者。对于那些剩余肝脏体积在 30%~40%,并且接受了强烈化疗而有肝实质损伤的患者,同样也可从中得益^[137-141](4 类证据, C 级推荐)。

⑤ 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)^[142]是一种新的手术方式,虽可使残留肝脏的体积在较短时间内明显增大而获得更多 II 期肝切除的机会^[143],但此手术复杂,并发症及死亡率均明显高于传统肝切除^[144-145]。故仅建议在严格选择的患者中由经验丰富的肝脏外科医师实施手术,不作为常规推荐^[145-147](4 类证据, C 级推荐)。

(五) 肝转移灶切除术后复发和肝外转移灶的切除

在全身状况和肝脏条件允许的情况下,对于可切除的肝转移灶术后的复发病灶,可进行二次、三次甚至多次的肝转移灶切除,文献报道显示,其手术并发症和死亡率并不高于第一次肝转移灶的切除,而且可获得相同的术后生存率^[8,148-150]

(3b 类证据, B 级推荐)。

同样,在患者全身状况允许时,如果肺^[151]和腹腔^[152-153]等的肝外转移病灶可完全切除,也应进行同步或分阶段切除(3b 类证据, B 级推荐)。

五、可切除结直肠癌肝转移的新辅助及辅助治疗

(一) 新辅助治疗

对可切除的结直肠癌肝转移患者可考虑进行新辅助治疗^[154-155]。主要基于以下几方面原因:

① 新辅助化疗提供了“窗口期”,观察有无新的无法切除的转移灶的出现,减少没有必要的手术^[156];

② 新辅助治疗可提高 R₀ 手术的机会,增加术后残余肝脏的体积^[157-158];

③ 新辅助化疗可作为评价化疗方案敏感性的依据,指导术后化疗方案的选择^[159];

④ 新辅助化疗的疗效,可作为患者预后评估的一个指标^[160-164];

⑤ 新辅助化疗结合辅助化疗,可能改善接受治愈性手术患者的预后^[165-169]。

然而,新辅助治疗也有一定的弊端:

① 化疗可能会造成肝脏损伤:如与奥沙利铂治疗相关的肝脏血管性病变^[170-174];与伊立替康治疗相关的非酒精性脂肪肝等^[175-177],这些损害均可能增加肝切除术后的并发症^[177-181]。

② 影像学检查消失的转移灶仍应切除^[110,160,182-184]。但术者无法在术中给予肝转移灶精确定位^[159,185]。

③ 转移灶进展致使无法切除。

1. 结直肠癌确诊时合并肝转移的新辅助治疗

在原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔时,除肝转移灶在技术上切除容易且不存在不良预后因素的患者外,均建议应用新辅助治疗^[16,186-188](2a 类证据, B 级推荐)。尤其是肝转移灶体积较大、转移灶数量较多、同时性肝转移或原发灶淋巴结可疑存在转移的患者。

全身化疗的方案包括 FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX 或 FOLFOXIRI^[189-192]。也可联合分子靶向治疗,但其效果仍有争议^[193-198];且贝伐珠单抗可能会带来肝脏手术中更多的出血和手术后更多的伤口问题^[199-201];故建议手术时机应选择最后一次使用贝伐珠单抗后 6~8 周^[190,202-203]。而西妥昔单抗的治疗只在 RAS 基因野生型的患者中应用^[204-208]。同时也可以考虑联合肝动脉灌注化疗^[209-211]。

为减少化疗对肝脏手术的不利影响,新辅助化疗原则上不超过 6 个周期^[67,170,173,179,212](1a 证据, A 级推荐)。一般建议 2~3 个月内完成并进行手术^[213]。

2. 结直肠癌根治术后发生的肝转移的新辅助治疗

原发灶切除术后未接受过化疗的患者,或者发现肝转移 12 个月前已完成化疗的患者,可采用新辅助治疗(方法同上),时间 2~3 个月^[67,214](2a 证据, B 级推荐)。而肝转移发现前 12 个月内接受过化疗的患者,一般认为新辅助化疗作用可能较为有限,宜考虑直接切除肝转移灶,继而术后辅助

治疗^[186](2a 类证据, B 级推荐)。也可考虑术前联合肝动脉灌注化疗^[209-211]。

(二) 肝转移灶切除术后的辅助治疗

建议肝转移灶完全切除的患者接受术后辅助化疗^[212-219]。特别是没有进行过术前化疗及辅助化疗的患者, 推荐时间为 6 个月(1a 类证据, A 级推荐), 已完成术前化疗患者术后的辅助化疗时间可适当缩短(3b 类证据, B 级推荐), 也可考虑同时联合肝动脉灌注化疗^[4, 230-233]。

经过术前化疗(包括联合分子靶向药物)证实有效的方案, 术后如无禁忌应该作为首选的辅助治疗方案。当然, 辅助化疗的药物和持续时间目前仍存在争议^[224-227]。应继续临床研究探讨。

六、不可切除的结直肠癌肝转移的综合治疗

对于无法切除的结直肠癌肝转移的综合治疗包括全身和介入化疗、分子靶向治疗以及针对肝脏病灶的局部治疗如射频消融、无水酒精注射、放射治疗等, 治疗方案的选择应基于对患者治疗前的精确评估。

部分初诊无法切除的肝转移灶, 经过系统的综合治疗后可转为适宜手术切除^[92, 197], 其术后 5 年生存率与初始肝转移灶手术切除的患者相似^[228-229]。此类患者应当采取较为积极的诱导方案, 应用有效的强烈化疗, 并考虑联合肝动脉灌注化疗及分子靶向药物治疗。

对于肝转移灶始终无法根治性切除的患者, 综合治疗也可明显延长中位生存期, 控制疾病快速进展, 明显改善生存质量^[230-233]。因此, 积极的综合治疗对于适合强烈治疗的不可切除结直肠癌肝转移患者同样意义重大。

(一) 治疗策略

1. 结直肠癌确诊时合并无法手术切除的肝转移

(1) 结直肠癌原发灶存在出血、梗阻症状或穿孔时, 应先行切除结直肠癌原发病灶, 继而全身化疗(或加用肝动脉灌注化疗^[221, 234-236])。可联合应用分子靶向治疗^[207, 237-238](1a 类证据, A 级推荐)。治疗后每 6~8 周进行肝脏超声检查、增强 CT 或/和 MRI, 予以评估^[177]。如果肝转移灶转变成可切除时, 即予以手术治疗; 如果肝转移灶仍不能切除, 则继续进行综合治疗^[212, 239]。

(2) 结直肠癌原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔时可以进行全身化疗(或加用肝动脉灌注化疗), 时间为 2~3 个月, 并可联用分子靶向治疗^[237](1a 类证据, A 级推荐)。如果转移灶转化成可切除时, 即手术治疗(一期同步切除或分阶段切除原发病灶和肝转移灶); 如果肝转移灶仍不能切除, 则视具体情况手术切除结直肠癌原发病灶, 术后继续对肝转移灶进行综合治疗。

也可选择先行切除结直肠癌的原发病灶, 继而进一步治疗, 具体方案同上(4 类证据, C 级推荐)。但是, 对于结直肠癌原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔时合并始终无法切除的肝转移灶的患者是否必须切除原发灶目前仍有争议^[240-241]。

2. 结直肠癌术后发生的无法手术切除的肝转移

(1) 采用 5-FU/LV(或卡培他滨)联合奥沙利铂或伊立替康作为一线化疗^[9, 242-243]。并可加用分子靶向治疗, 或联用肝动脉灌注化疗(1a 类证据, A 级推荐)。

(2) 在肝转移发生前 12 个月内使用过奥沙利铂为基础的化疗作为辅助治疗的患者, 应采用 FOLFIRI 方案; 化疗结束后 12 个月以上发生肝转移, 仍可采用 FOLFOX 或 CapeOX 化疗方案, 并可加用分子靶向药物治疗, 或联用肝动脉灌注化疗^[237, 244](3a 类证据, B 级推荐)。

治疗后每 6~8 周检查肝脏超声、CT 或(和)MRI, 予以评估^[176-177, 245]。化疗有效, 肝转移灶转为可切除的患者, 即应接受肝转移灶切除手术, 术后再予以辅助化疗; 如果肝转移灶仍不能切除, 则应继续进行综合治疗^[177, 212, 239]。

(二) 治疗方法

1. 全身化疗和肝动脉灌注化疗

化疗开始前应充分评估患者的身体状况和肿瘤分期, 事先规划好患者的后续治疗和预计有严重化疗不良反应时剂量和方案的调整。开始治疗时必须考虑患者的分类(详见“多学科团队在结直肠癌肝转移诊治中的作用”节)、化疗的安全性以及将来手术治疗的可能性^[15]。

(1) 初始化疗

① 对于肝转移灶有潜在 R₀ 切除可能的患者进行的转化治疗至关重要。转移灶出现的早期退缩(early tumor shrinkage, ETS)更是预后的重要指标之一^[246-248]。

5-FU/LV(或卡培他滨)联合奥沙利铂或伊立替康的化疗方案具有较高的转化切除率^[249-251](1b 类证据, A 级推荐)。应该作为首选。

如果化疗联合分子靶向药物可以进一步提高转化率^[252-256](1a 类证据, A 级推荐)。现有的研究数据显示, RAS 野生型患者化疗联合西妥昔单抗治疗, 能明显提高肝转移的切除率^[197, 207-208, 257]。因此, 对于 RAS 野生型患者应首先考虑化疗联合西妥昔单抗^[258-259](1b 类证据, A 级推荐)。而 RAS 突变型患者应考虑化疗联合贝伐珠单抗^[260]。

FOLFOXIRI 也有较高的切除转化率^[232, 261-262]。但毒性也大, 可以作为 5-FU/LV(或卡培他滨)联合奥沙利铂或伊立替康化疗联合分子靶向药物治疗的替代方案, 尤其在分子靶向药物无法使用且患者体质较好的情况下应该作为首选(2a 类证据, B 级推荐)。目前, 该方案联合贝伐珠单抗的研究有了较好的临床数据^[263-264], 但仍需进一步深入探讨, 可在严格选择的患者中谨慎地应用^[265-267](2b 类证据, B 级推荐)。

② 对于肝转移灶始终无法 R₀ 切除的患者, 5-FU/LV(或卡培他滨)联合奥沙利铂或伊立替康的化疗方案是首选, 也可以联合分子靶向药物治疗(2b 类证据, B 级推荐)。FOLFOXIRI 尽管有较高的反应率, 但毒性也较大, 是否应在此类患者中应用尚不明确。

(2) 病情进展后的化疗选择

① FOLFOX(或 CapeOX)、FOLFIRI 方案或联合分子靶向治疗, 如果病情进展可以考虑互为二线, 仍可考虑与分子靶向药物的联合^[268-270]。如果病情第二次进展, 则可以改用西妥

昔单抗治疗^[271-272](未用过此类药者)或进行最佳支持治疗^[45](2a 类证据, B 级推荐)。

② 5-FU/LV 联合分子靶向治疗后如果病情进展,应改用 FOLFOX、FOLFIRI 或 CapeOX (均可联合分子靶向治疗),病情再次进展时进行最佳支持治疗^[273](3b 类证据, B 级推荐)。

(3) 诱导化疗后病情缓解或稳定,但肝转移灶仍无法 R₀ 切除时可考虑进入维持治疗(如采用毒性较低的 5-FU/LV 或卡培他滨单药,均可联合贝伐珠单抗)或暂停化疗,以降低持续高强度联合化疗的不良反应^[274-278](2a 类证据, B 级推荐)。

(4) 上述治疗期间,可在适当时机联合应用肝动脉灌注化疗(HAI)或肝动脉化疗栓塞(TACE),有助于延长疾病无进展时间和总体生存期^[279-282](2b 类证据, B 级推荐)。尤其是 HAI 灌注含伊立替康或阿霉素的药物洗脱微球(Drug-eluting beads, DEB),可以进一步提高疗效^[283]。但是单独应用这些治疗并不比全身化疗更具优势^[284-285]。

2. 分子靶向治疗

在无法切除的结直肠癌肝转移治疗中加入分子靶向药物,其有效性已得到广泛的证实^[66, 286-288]。目前认为,化疗联合应用靶向分子药物治疗是提高肝转移灶切除率的最有前景的治疗方法(1a 类证据, A 级推荐)。

(1) 西妥昔单抗

西妥昔单抗为人鼠嵌合型的 EGFR 单克隆抗体,现有的研究已显示,西妥昔单抗单用或联合化疗治疗结直肠癌肝转移有良好的临床效果^[208, 253, 289-291]。但是西妥昔单抗只对 RAS 基因野生型患者治疗有较好的效果,而在 RAS 基因突变型患者中应用并不提高疗效^[204-208]。BRAF 的突变与西妥昔单抗的治疗效果无关,而是与疾病的不良预后有关^[39, 290, 292-294]。

目前认为,可以与西妥昔单抗联合的化疗方案包括 FOLFOX 和 FOLFIRI^[207, 208, 257];不建议其与 CapeOX 或 5-FU 推注方案联用^[39, 295]。如果在一线治疗时已使用了西妥昔单抗,在病情进展后也不建议继续使用^[180]。约有 3% 的患者会在西妥昔单抗的给药过程中出现严重的输液反应,包括过敏反应^[296]。应引起足够的重视。

(2) 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗为人源化的 VEGF 单克隆抗体,联合化疗作为不可切除的结直肠癌肝转移一线治疗有良好的效果^[238, 297-300]。同样,贝伐珠单抗在肿瘤进展后的二线治疗上疗效也得到了证实(无论一线是否使用过贝伐珠单抗)^[301-305](3b 类证据, B 级推荐)。但贝伐珠单抗易引起出血和伤口延迟愈合^[199-201],如在其治疗后需进行手术,建议手术时机选择在最后一次贝伐珠单抗使用后的 6 ~ 8 周^[190, 202-203, 306]。

尽管分子靶向药物的治疗效果可喜,但目前的研究资料不建议多种靶向药物联合应用^[307-310]。

3. 消融治疗

(1) 射频消融

射频消融术使用方便,安全性好^[311-313];且能高效破坏肝转移灶的肿瘤细胞,但其在结直肠癌肝转移治疗中的地位仍有争议^[314-318]。现有资料表明,单独使用射频消融治疗肝转

移的生存率仅略微高于其他非手术治疗^[319-322]。目前仅作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶术后复发的治疗^[322-323]。建议应用时选择肝转移灶最大直径 < 3 cm^[8, 16, 324]且一次消融最多 5 枚^[8, 16](4 类证据, C 级推荐)。肝转移灶的解剖位置是制约射频消融应用的另一个方面^[325]。肿瘤邻近大血管使瘤内温度下降过快,从而使肝转移灶不能完全消融;同时,也应注意肝外热损伤^[326-328]和针道转移。

以下情况应考虑射频消融:

① 一般情况不适宜或不愿意接受手术治疗的不可切除结直肠癌肝转移患者;

② 预期术后残余肝脏体积过小时,可先切除部分较大的肝转移灶,对剩余直径 < 3 cm 的转移病灶进行射频消融。

(2) 微波消融

微波消融较之射频消融有一定技术上的优势,如微波的传导不受组织干燥碳化的限制,使肿瘤内部在较短的时间内就可产生较高的温度和更大的消融带,而使肿瘤细胞的坏死更彻底^[329]。

与单纯化疗相比,结合微波消融治疗经过选择的不可切除的结直肠癌肝转移患者可以更有效地提高生存率^[330-331]。

(3) 冷冻治疗

尽管冷冻治疗严格挑选的不可切除的结直肠癌肝转移患者在一定程度上提高了生存率^[332-334];但是较高的局部复发率和并发症发生率(可达 35%,包括 ARDS 和 DIC 等)^[335]限制了该技术的广泛应用。

4. 放射治疗

对于无法手术切除的肝转移灶,若全身化疗、肝动脉灌注化疗或射频消融无效,可考虑放射治疗(3a 类证据, B 级推荐),但不作常规推荐。

由于全肝放射耐受剂量远低于肿瘤细胞所需的致死剂量,常规放射治疗在大的或多发肝转移灶的治疗中仅能起到姑息作用。无肝硬化时的全肝平均安全照射剂量为 30 Gy^[336]。虽然该剂量可以显著地减轻由于肝转移灶侵犯而引起的疼痛或黄疸^[337-340];但尚没有依据表明能延长生存期。为了减少放射性肝损伤,采用超分割或限制肝脏受照射体积,针对转移灶的局部剂量可提高到 60 ~ 70 Gy^[16, 338, 341]。如果有足够的正常肝脏组织被保护,肝脏的一部分受高剂量照射将不会产生严重的放射性肝病^[16, 342](3b 类证据, B 级推荐)。随着放疗设备的发展,最近出现的诸如射波刀等立体定向放射治疗(SBRT),对小的(直径 < 5 cm)不能切除的孤立性肝转移灶进行低分割放疗,结果是安全有效的^[343-347]。放疗前肝功能必须正常,肝脏受到射线的剂量必须在安全范围,以防止严重放射性肝损伤出现^[348-350]。

5. 其他治疗方法

其他治疗方法包括无水酒精瘤内注射、选择性内放射(selective internal radiotherapy, SIRT)和中医中药治疗等,但其疗效并不优于上述各项治疗,仅能作为综合治疗的一部分,单独使用可能会失去其治疗意义。

第二部分 诊疗流程

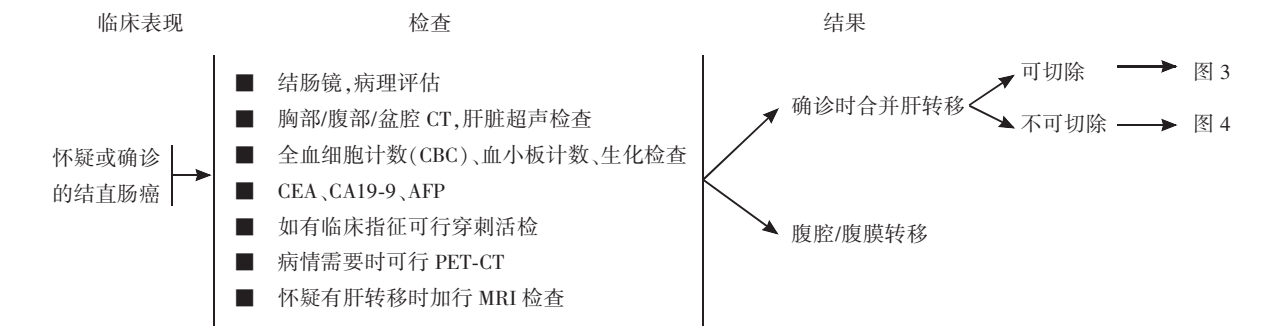


图 1 结直肠癌确诊时肝转移的诊断

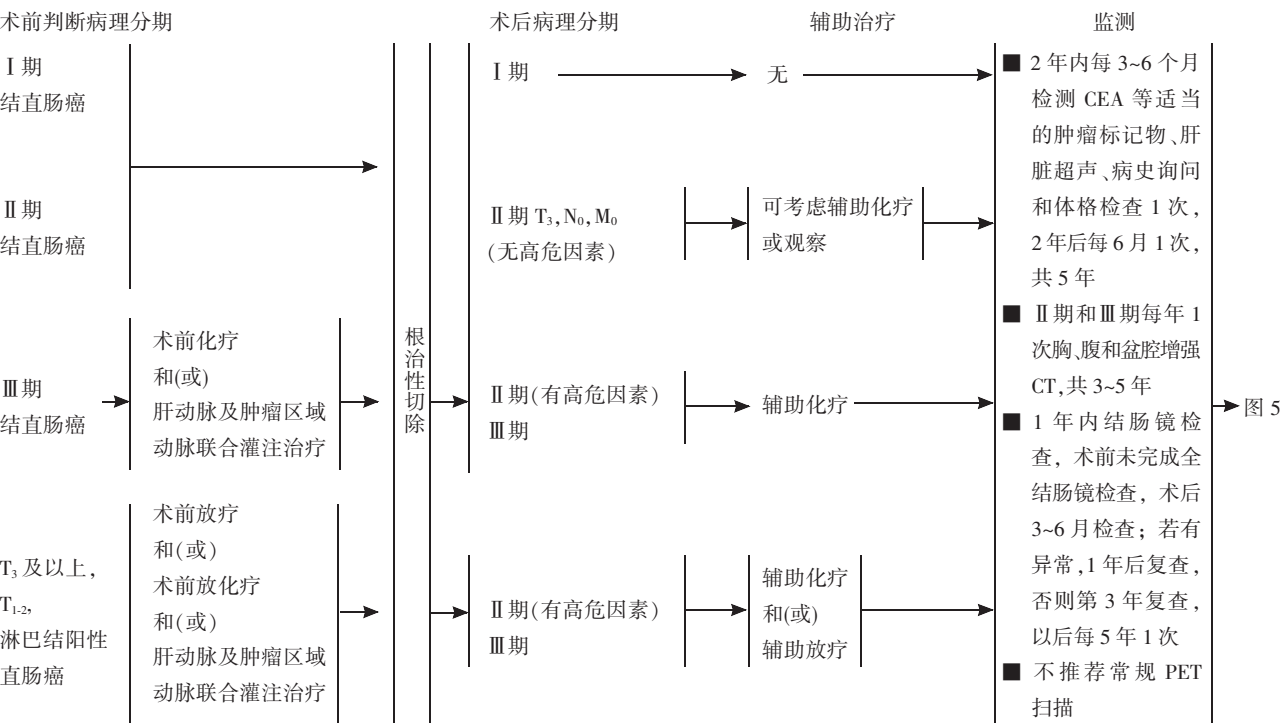


图 2 结直肠癌肝转移的预防

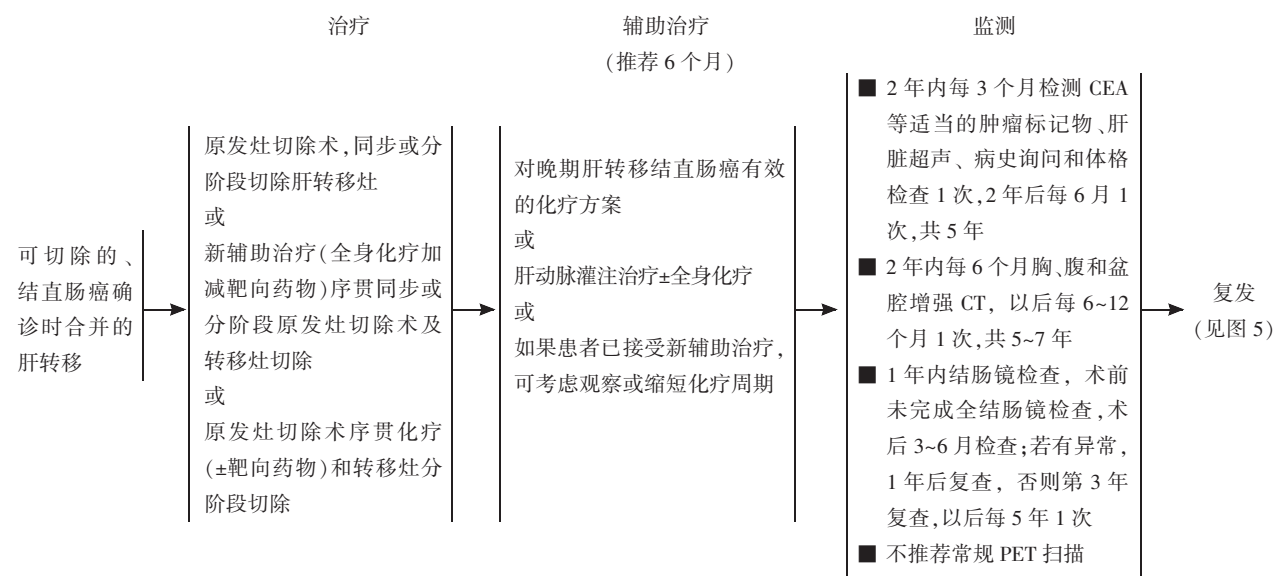


图 3 结直肠癌确诊时合并肝转移的治疗(转移灶可切除)

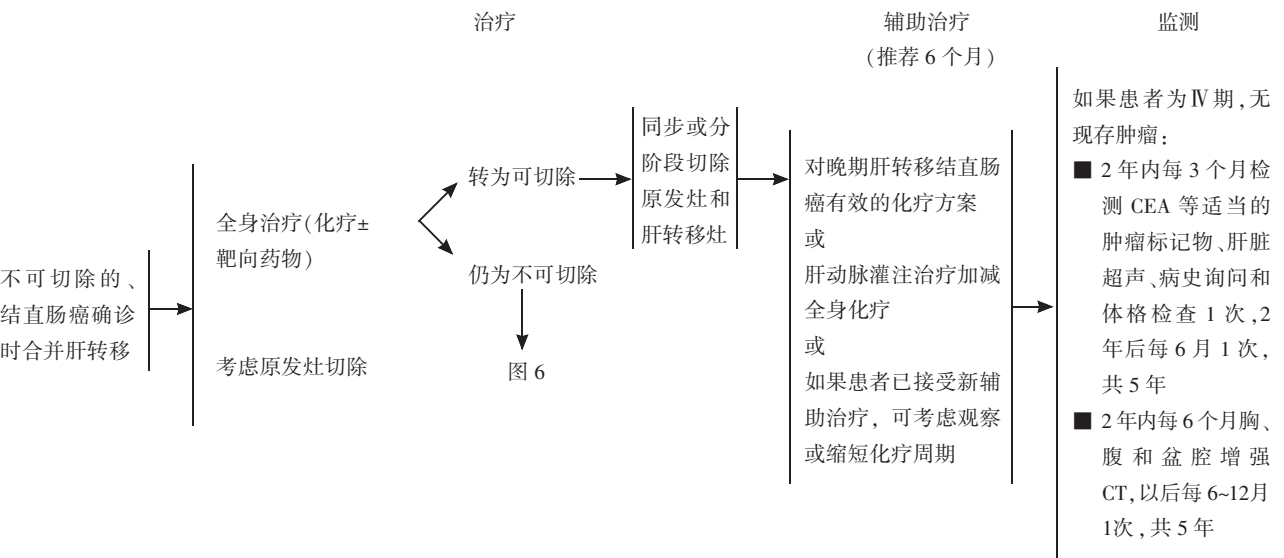


图 4 结直肠癌确诊时合并肝转移的治疗(转移灶不能切除)

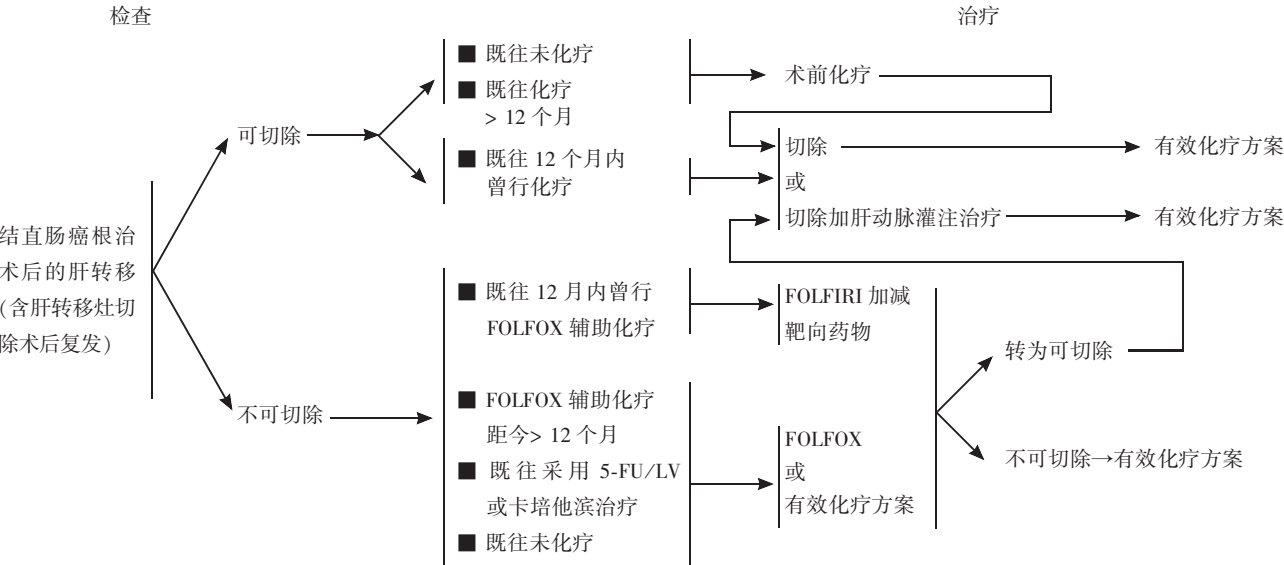


图 5 结直肠癌根治术后发现的肝转移的治疗

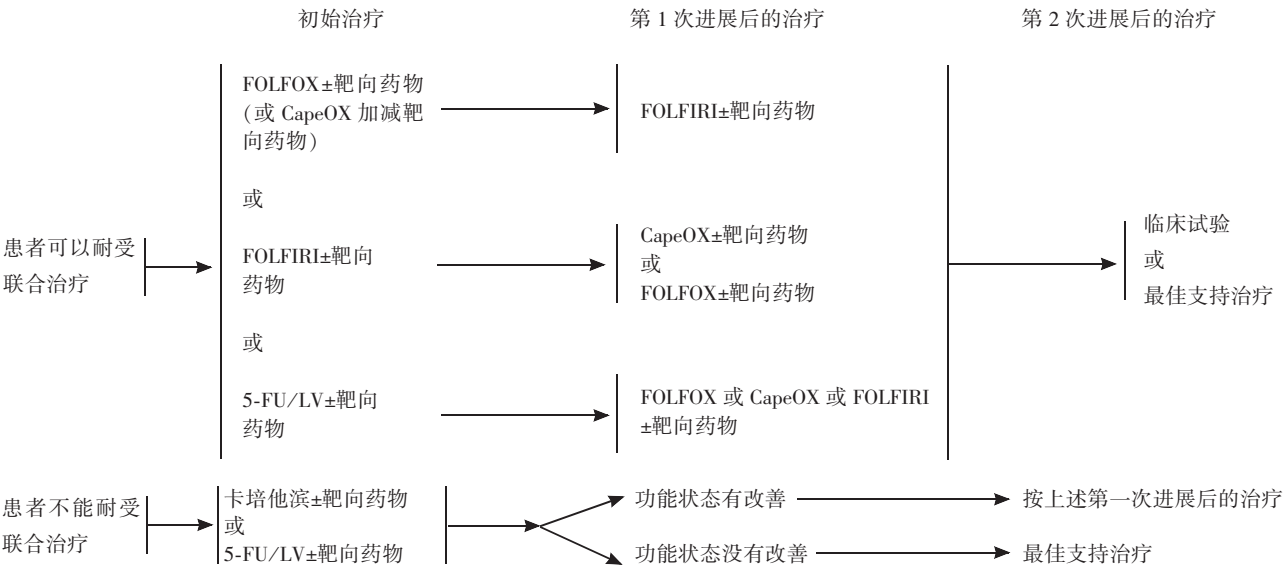


图 6 不可切除结直肠癌肝转移的化疗

第三部分 附录

附录一 推荐级别的分类		
推荐分级	证据水平	证据
A	1a	RCTs 的系统综述
	1b	单项 RCT(95% CI 较窄)
	1c	全或无,必须满足以下要求:①传统方法治疗全部致残或治疗失败,新方法治疗后,有部分患者存活或治愈;②传统方法治疗许多患者死亡或治疗失败,新方法治疗后,无一死亡或治疗失败。
B	2a	队列研究的系统综述
	2b	单项队列研究(包括质量较差的 RCT)(如随访率小于 80%)
	2c	结局研究
	3a	病例对照研究的系统综述
	3b	单项病例对照研究
C	4	系列病例分析及质量较差的病例对照研究
D	5	没有分析评价的专家意见

附录二 结直肠癌分期	
美国癌症联合委员会(AJCC)结直肠癌 TNM 分期系统(第七版,2010 年)	
原发肿瘤(T)	
T _x	原发肿瘤无法评估
T ₀	无原发肿瘤
T _{is}	原位癌:上皮内或侵犯黏膜固有层
T ₁	肿瘤侵犯黏膜下层
T ₂	肿瘤侵犯固有肌层
T ₃	肿瘤穿透固有肌层抵达浆膜下,或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织
T _{4a}	肿瘤穿透至脏层腹膜
T _{4b}	肿瘤与其他器官/组织结构粘连,或直接侵犯
区域淋巴结(N)	
N _x	区域淋巴结无法评估
N ₀	区域淋巴结无转移
N ₁	1~3 枚区域淋巴结转移
N _{1a}	1 枚区域淋巴结转移
N _{1b}	2~3 枚区域淋巴结转移
N _{1c}	无区域淋巴结转移,但肿瘤在浆膜下、肠系膜或无腹膜覆盖的结直肠旁组织中种植
N ₂	4 枚或 4 枚以上区域淋巴结转移
N _{2a}	4~6 枚区域淋巴结转移
N _{2b}	7 枚或更多的区域淋巴结转移
远处转移(M)	
M ₀	无远处转移
M ₁	有远处转移
M _{1a}	转移局限在单个器官或部位(如:肝脏、肺、卵巢,非区域淋巴结转移)
M _{1b}	转移超过一个器官/部位或腹膜转移

分期分组					
分期	T	N	M	Dukes 分期	MAC
0	T _{is}	N ₀	M ₀	-	-
I	T ₁	N ₀	M ₀	A	A
	T ₂	N ₀	M ₀	A	B ₁
II A	T ₃	N ₀	M ₀	B	B ₂
II B	T _{4a}	N ₀	M ₀	B	B ₂
II C	T _{4b}	N ₀	M ₀	B	B ₃
III A	T ₁ ~T ₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀	C	C ₁
	T ₃ ~T _{4a}	N ₁ /N _{1c}	M ₀	C	C ₁
III B	T ₃ ~T _{4a}	N _{2a}	M ₀	C	C ₂
	T ₂ ~T ₃	N _{2a}	M ₀	C	C ₁ /C ₂
	T ₁ ~T ₂	N _{2b}	M ₀	C	C ₁
III C	T _{4a}	N _{2a}	M ₀	C	C ₂
	T ₃ ~T _{4a}	N _{2b}	M ₀	C	C ₂
	T _{4b}	N ₁ ~N ₂	M ₀	C	C ₃
IV A	任何 T	任何 N	M _{1a}	-	-
IV B	任何 T	任何 N	M _{1b}	-	-

组织学分级(G)	
G _x	分化程度不能被评估
G ₁	高度分化
G ₂	中度分化
G ₃	低度分化
G ₄	未分化
附录三 化疗方案	
• 5-FU/LV	
LV 500 mg/m ² 静脉滴注 2 小时,每周 1 次 × 6	
5-FU 500 mg/m ² 在 LV 滴注开始 1 小时后静脉推注,每周 1 次 × 6	
5-FU 370 ~ 400 mg/m ² +LV 400 mg/m ² 每日 1 次 × 5,每 28 天重复	
• 卡培他滨	
卡培他滨 1 250 mg/m ² 每日 2 次口服,第 1 ~ 14 天,每 3 周重复	
• FOLFOX	
mFOLFOX6	
奥沙利铂 85 mg/m ² 静脉滴注 2 小时,第 1 天	
LV 400 mg/m ² 静脉滴注 2 小时,第 1 天	
5-FU 400 mg/m ² 静脉推注,第 1 天,然后 1 200 mg/m ² /d×2 持续静脉输注(总量 2 400 mg/m ² ,输注 46 ~ 48 小时)每 2 周重复	
• CapeOX	
奥沙利铂 130 mg/m ² ,第 1 天	
卡培他滨 850 ~ 1 000 mg/m ² ,每日 2 次,持续 14 天每 3 周重复	
• FOLFIRI	
伊立替康 180 mg/m ² 静脉滴注 30~120 分钟,第 1 天	
LV 400 mg/m ² 与伊立替康同时输注,持续时间相同,在 5-FU 之前,第 1 天和第 2 天	
5-FU 400 mg/m ² 静脉推注,然后 600 mg/m ² 持续静脉	

输注 22 小时,第 1 天和第 2 天

每 2 周重复

伊立替康 180 mg/m² 静脉滴注 30~120 分钟,第 1 天

LV 400 mg/m² 与伊立替康同时输注,持续时间相同,第 1 天

5-FU 400 mg/m² 静脉推注,第 1 天,然后 1 200 mg/m² /d×2 持续静脉输注(总量 2 400 mg/m²,输注 46~48 小时)

每 2 周重复

● FOLFOXIRI

伊立替康 150 mg/m²,奥沙利铂 85 mg/m²,LV 400 mg/m² 静脉滴注,第 1 天

5-FU 2 400 mg/m² 48 小时持续滴注,第 1 天开始

每 2 周重复

附录四 直肠癌的联合放化疗

放疗剂量总量 45~54 Gy,采用常规分割剂量(通常为 35 天),同时接受如下方案化疗:

● 不伴有肝转移:卡培他滨 850~1 000 mg/m²,每日 2 次,每周五天

● 伴有肝转移:

奥沙利铂 每周 60 mg/m²,共 6 周;5-FU 200 mg/m²,第 1~40 天

伊立替康 50 mg/m²,第 1、8、15、22 天;5-FU 200 mg/m²,第 1~33 天

奥沙利铂 每周 d1 60 mg/m²,卡培他滨 650 mg/m² bid, d1~d5,共 6 周

附录五 肝动脉和结直肠肿瘤区域联合灌注化疗

奥沙利铂 75 mg/m²,FUDR 650 mg/m²,丝裂霉素 8 mg/m²

采用股动脉穿刺法(Seldinger 法),经动脉导管超选择插管至结直肠肿瘤主要的滋养动脉内注入化疗 1/2 剂量;再超选择插管至肝固有动脉或肝肿瘤的滋养动脉注入内注入 1/2 剂量。

附录六 结直肠癌肝转移分子靶向治疗

● 西妥昔单抗+含 5-FU 的方案

西妥昔单抗首次剂量 400 mg/m² 输注,输注时间为 120 分钟,然后每周 250 mg/m² 输注时间为 120 分钟,+ FOLFIRI 或 FOLFOX。

西妥昔单抗首次剂量 400 mg/m² 输注,输注时间为 120 分钟,然后每二周 500 mg/m² 输注时间为 120 分钟,+ FOLFIRI 或 FOLFOX。

仅结直肠癌检测 KRAS 基因野生型的患者建议使用。

● 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗 5 mg/kg 静脉滴注,每 2 周重复,+5-FU 或 FOLFOX 或 FOLFIRI

贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 静脉滴注,每 3 周重复,+ CapeOX

结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2016 版)修订专家名单
(以姓名拼音排序)

编写组组长 蔡建强(中国医学科学院肿瘤医院)、蔡三军(复旦大学附属肿瘤医院)、秦新裕(复旦大学附属中山医院)、汪建平(中山大学附属第六医院)、王杉(北京大学人民医院)

编写组成员 巴一(天津医科大学肿瘤医院)、卜建红(中华胃肠外科杂志)、蔡建辉(河北省人民医院)、曾昭冲(复旦大学附属中山医院)、陈功(中山大学附属肿瘤医院)、陈凜(中国人民解放军总医院)、陈子华(中南大学湘雅医院)、陈宗祐(复旦大学附属华山医院)、程洁敏(复旦大学附属中山医院)、池畔(福建医科大学附属协和医院)、戴广海(中国人民解放军总医院)、戴勇(山东大学齐鲁医院)、丁克峰(浙江大学医学院附属第二医院)、樊嘉(复旦大学附属中山医院)、房学东(吉林大学中日联谊医院)、傅传刚(上海市东方医院)、龚建平(华中科技大学附属同济医院)、顾晋(北京肿瘤医院)、郝纯毅(北京肿瘤医院)、何裕隆(中山大学附属第一医院)、黄忠诚(湖南省人民医院)、季加孚(北京大学肿瘤医院)、贾宝庆(中国人民解放军总医院)、姜可伟(北京大学人民医院)、金晶(中国医学科学院肿瘤医院)、兰平(中山大学附属第六医院)、李德川(浙江省肿瘤医院)、李国立(南京军区南京总医院)、李进(上海天佑医院)、李乐平(山东省立医院)、李云峰(云南省肿瘤医院)、李志霞(北京同仁医院)、梁小波(山西省肿瘤医院)、林锋(中山大学附属第六医院)、林建江(浙江大学附属第一医院)、刘洪俊(山东省立医院)、刘天舒(复旦大学附属中山医院)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院)、任黎(复旦大学附属中山医院)、潘志忠(中山大学附属肿瘤医院)、沈琳(北京大学肿瘤医院)、宋纯(上海东方医院)、宋天强(天津市肿瘤医院)、苏向前(北京肿瘤医院)、孙益红(复旦大学附属中山医院)、陶敏(苏州大学附属第一医院)、田利国(中国实用外科杂志)、万德森(中山大学附属肿瘤医院)、韦烨(复旦大学附属中山医院)、王海江(新疆肿瘤医院)、王建华(复旦大学附属中山医院)、王磊(中山大学附属第六医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、王新(第四军医大学西京医院)、王雅杰(上海长海医院)、夏建国(江苏省人民医院)、夏立建(山东省千佛山医院)、邢宝才(北京大学肿瘤医院)、熊斌(武汉大学中南医院)、徐建明(中国人民解放军第 307 医院)、徐瑞华(中山大学附属肿瘤医院)、徐烨(复旦大学附属肿瘤医院)、徐泽宽(江苏省人民医院)、徐忠法(山东省肿瘤医院)、许剑民(复旦大学附属中山医院)、姚宏伟(北京大学第三医院)、叶颖江(北京大学人民医院)、余佩武(第三军医大学西南医院)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院)、张俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张克亮(湖北省肿瘤医院)、张苏展(浙江大学医学院附属第二医院)、张卫(上海长海医院)、张小田(北京大学肿瘤医院)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、张有成(兰州大学第二医院)、张忠涛(北京友谊医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)、赵青川(第四军医大学西京医院)、赵任(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、郑树(浙江大学医学院附属第二医院)、周爱萍(中国医学科学院肿瘤医院)、周俭(复旦大学附属中山医院)、周总光(四川大学华西医院)

参 考 文 献(略,见我刊官方网站的电子文档)

(执笔整理:许剑民 任黎)

(收稿日期:2016-07-11)