结直肠癌肝转移的规范化治疗

邢宝才

【摘要】 结直肠癌发病率逐年升高,超过 50% 的患者会发生肝转移。随着治疗理念的不断发展以及治疗水平的提高,结直肠癌肝转移目前被认为是潜在可治愈性疾病,其预后也有了显著改善。但是,如何选择治疗方法的问题也随之产生。对于结直肠癌肝转移的规范化治疗,应该包括影像学检查,治疗方式的选择以及多学科团队(MDT)诊断治疗等多个方面,同时应该针对患者制订个体化治疗方案。笔者就结直肠癌肝转移影像学检查方式的选择,不同治疗方法的疗效比较,肝转移灶的外科治疗以及 MDT 诊断治疗模式等内容进行讨论。

【关键词】 结直肠肿瘤; 肝转移; 规范化治疗

Standardized treatment of colorectal liver metastases XING Bao-cai. First Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Cancer Hospital, Peking University, Beijing 100142, China
Corresponding author: XING Bao-cai, Email: xingbaocai88@sina.com

【Abstract】 The incidence of colorectal cancer increased yearly, and more than 50% patients had liver metastases. As continuous development of recognition and treatment of colorectal liver metastases, it now has been reckoned as a potentially curable disease, and its prognosis has been improved significantly. However, how to choose the reasonable treatment is a problem for us. The standardized treatment of colorectal liver metastases should include imaging examination, surgical treatment and multi-disciplinary treatment, and individualized treatment should be considered. In this article, the selection of proper imaging examination, comparison of different treatment methods, surgical treatment of liver metastases and multi-disciplinary treatment are discussed.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Liver metastases; Standardized treatment

结直肠癌的发病率逐年升高。超过 50% 的结直肠癌患者会发生肝转移。在死亡的结直肠癌患者中,2/3 的死亡是由肝脏发生转移造成^[1]。近几年来,结直肠癌肝转移已成为国内外学者研究和讨论的热点,尤其是在国内,结直肠癌肝转移引起了结

直肠外科、肿瘤内科、肝胆外科、放疗科、影像科和病理科等医师的广泛关注。而随着人们对结直肠癌肝转移认识的不断深入以及结直肠癌肝转移治疗方法上新药物的研发、新技术的革新、新理念的拓展,结直肠癌肝转移的疗效不断提高。不同分期的肝转移患者最佳治疗方法是不同的,由于这些手段应用的时机不同,患者的治疗效果也会出现显著的差异。规范合理的治疗方案可以使患者得到最大的生存获益。面对众多的治疗手段,对于结直肠癌肝转移患者而言,规范合理的治疗策略是什么?针对不同病程阶段的肝转移患者,我们如何进行个体化的治疗选择?本文结合近几年结直肠癌肝转移研究最新进展与大家进行讨论。

1 影像学检查方式的选择

治疗前对肝转移情况进行充分准确的影像学评估,了解肿瘤的发生时间、数目、大小、位置及与大血管的关系至关重要。准确的术前影像学评估,可以明确结直肠癌肝转移的诊断、分期,制订合理的治疗方案和进行疗效评价。

对于肝转移灶,常用的影像学检查有 B 超、CT、MRI 和 PET/CT。腹部 B 超检查对于肝转移灶的敏感度只有 50%~75%,低于 CT 和 MRI 检查。所以,腹部 B 超检查一般仅作为筛查手段。CT 和 MRI 各有优劣。一项 Meta 分析比较了 CT、MRI 和 PET/CT 检查对于肝转移灶诊断的敏感度,研究结果显示:CT、MRI 和 PET/CT 检查的敏感度分别为 74.4%、80.3% 和 81.4%。以单一病变进行比较的敏感度分别为 83.6%、88.2% 和 94.1%。MRI 检查的敏感度优于 CT 检查,尤其是对于直径 <1 cm 的肿瘤,MRI 检查的优势更加明显。但是对于诊断肝外转移性病变,CT 检查也有一定的优势^[2]。另一项研究通过术前同时进行 CT 和 PET/CT 检查,评价 PET/CT 检查对于治疗策略制订的影响,研究结果显示:仅 7.6% 的患者因为 PET/CT 检查的结果,改变了常规根据 CT 检查结果制订的治疗策略^[3]。PET/CT 检查的优势并不十分显著。

总之,在影像学检查的敏感度上,MRI 检查优于

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.06.004

基金项目:北京市自然科学基金(12G30666)

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院肝胆胰外一科

通信作者:邢宝才,Email: xingbaocai88@sina.com

CT 检查,特别是对于直径 <10 cm 的肝转移灶或肝脏有脂肪变和进行过术前化疗的患者。目前的研究结果显示:不是所有的结直肠癌肝转移患者都需要常规进行 PET/CT 检查^[4]。

2 不同治疗方法的疗效比较

目前,应用于结直肠癌肝转移的治疗方法很多。但是,不同方法所适用的患者不同,同一位患者在肝转移的不同阶段的最佳治疗手段也不一样。不同的治疗方法使患者获得的治疗效果和生存获益有时截然不同。

根据 TNM 分期,结直肠癌肝转移是 IV 期的疾病,大部分医师认为:肿瘤出现肝转移是肿瘤的晚期表现。但是,国外最近 20 余年的研究发现:结直肠癌肝转移明显有别于其他实体肿瘤的肝转移,其生物学行为比较好,通常肝转移不是全身广泛转移的一个表现,而仅仅就是肝脏的转移。大约 20% 肝转移灶切除后的患者可以获得治愈^[5]。

2.1 化学治疗

结直肠癌肝转移的全身化疗在其治疗中占有十分重要的地位。随着针对结直肠癌肝转移新的化疗药物的研究数据不断更新,化疗方案在不断改变,化疗效果也在不断提高。1996 年以前,常用的化疗方案是以 5-氟尿嘧啶为主的药物,患者的中位生存时间仅有 8~12 个月。1996 年至 1997 年,奥沙利铂和盐酸伊立替康应用于临床,常用的化疗方案是 FOLFOX 或 FOLFIRI 的两药联合,患者的中位生存时间延长至 17~21 个月。2004 年,两个靶向药物西妥昔单抗和贝伐单抗在欧洲各国和美国获得批准应用于临床,西妥昔单抗或贝伐单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 的治疗方案在结直肠癌肝转移的化疗中成为主流,靶向联合化疗的方案使肝转移化疗的疗效进一步提高,患者的中位生存时间延长至近 24 个月^[1]。

2.2 介入治疗

尽管结直肠癌肝转移的介入治疗已经有较多的研究,但是,这一系列研究开展的介入治疗几乎都是一线治疗失败后的二线治疗,且都是单中心、小样本的研究。目前肝转移的介入治疗还缺乏高水平循证医学证据的研究结果。肝转移一线治疗失败后,二线选择肝脏介入治疗,患者的中位生存时间仍可达到 20~23 个月。结直肠癌肝转移的介入治疗在转化治疗及术后的辅助治疗上的作用尚有待正在进行的随机对照研究予以证实^[6-7]。

2.3 外科治疗

手术切除是结直肠癌肝转移的最重要治疗手段和标准治疗方法。一项 Meta 分析研究结果显示:肝转移灶手术切除后患者的中位生存时间较其他非手术切除的患者明显延长,达到 40 个月^[8]。近年来,结直肠癌肝转移的术前化疗、手术切除和术后辅助治疗这些围手术期综合治疗的广泛开展,进一步提高了结直肠癌肝转移患者手术切除后的疗效。Clavien 等^[9]的研究结果显示:肝转移灶切除后,患者 5 年生存率 $>50\%$ 。

3 结直肠癌肝转移的外科治疗

3.1 可切除肝转移灶的定义

传统的观点认为结直肠癌肝转移可以切除的定义是:异时性肝转移,肿瘤数目 <4 个,肿瘤直径 <5 cm,肿瘤位于肝脏的一侧肝叶,手术切除的切缘距离肿瘤 >1 cm,患者 CEA <100 $\mu\text{g/L}$ 。因此,以前结直肠癌肝转移患者的肝转移灶切除率 $<10\%$ 。随着肝切除技术的提高及肝转移灶外科治疗上新理念和新方法的介入,以及外科医师对结直肠癌肝转移的生物学行为认识的不断深入,现代的肝转移灶可切除的定义发生了巨大变化。现代理念认为结直肠癌肝转移患者的肝转移灶能否切除需要满足两方面的条件:(1)可以切除所有的肝转移灶,包括有肝外转移的病灶可以获得切除,达到 R_0 切除。(2)切除后的剩余肝脏体积占全肝体积的比例 $>30\%$,且剩余肝脏有血供与静脉回流,是有功能的肝实质。按照现代可切除的标准,结直肠癌肝转移的可切除率可以达到 20%^[10]。

3.2 外科手术的原则

肝转移灶手术切缘距肿瘤的距离,多年以来一直存在争议。早期的共识认为切缘距肿瘤距离应该 >1 cm,手术切除患者可以获得明显的生存优势。Ayez 等^[11]的研究结果显示:只要剩余肝脏的切缘在显微镜下没有肿瘤细胞残留,手术切缘与肿瘤的距离对患者的预后没有影响;外科的离断技术和有效的术前化疗可以使切缘距离对患者的长期生存的影响降低至最小。Wicherts 等^[12]的研究结果显示:接受系统的术前与术后化疗的患者,手术切除切缘程度 (R_0 或 R_1) 对患者预后的影响正在减弱。

对于肿瘤负荷较大的患者,一次切除所有肝脏肿瘤,切除的肝脏体积可能过多,手术切除后剩余有功能的肝实质体积占全肝体积的比例可能会 $<$

30%。这些患者常规的外科切除不能保证患者的术后安全性。对于这些患者可以采用门静脉栓塞+二期切除的技术,通过门静脉栓塞的方法使剩余肝脏代偿性增大,进而使剩余肝脏体积占全肝体积的比例达到 30% 以上的安全界限^[13]。

部分多发结直肠癌肝转移患者,个别转移灶位置深在,紧邻肝门部大血管,切除这些病灶需要行大范围的肝切除,损失过多的正常肝实质,剩余肝脏体积占全肝体积的比例将 <30%。对于这些患者,外科切除联合 RFA 的治疗可能使患者达到 R₀ 切除。

3.3 不可切除的肝转移灶转化性化疗的原则与手术时机

手术切除肝转移灶是结直肠癌肝转移的标准治疗方法^[14]。但是,初始诊断的结直肠癌肝转移只有 20% 的患者是可以手术切除的,80% 的患者由于切除后剩余肝脏体积不足或无法达到 R₀ 切除,属于初始不可切除的范畴。对于这类患者,如何治疗才能使其获得长期生存的机会呢? 对于初始不可切除的肝转移灶,只有通过术前的化疗,使肝脏肿瘤缩小,进而获得手术的机会,才有可能获得长期生存,甚至治愈的机会。

既往的研究结果证实:术前化疗的有效率与切除率呈正相关,术前化疗的有效率越高,患者获得肝转移灶切除的机率就越高,有效率在 70% 时,获得切除的可能性可以达到 50%^[15]。一般常用的转化治疗方案有 FOLFOX、XELOX 或 FOLFIRI 方案。上述的常用化疗方案可以使患者获得 40%~50% 的有效率,有 15%~30% 的患者可以通过这些方案的治疗,获得手术的机会。多项研究结果显示:西妥昔单抗或贝伐单抗联合化疗可以明显提高转化治疗的有效率,靶向药物联合化疗可以使转化治疗的有效率提高至 70%~80%^[16-18]。所以,应用靶向药物联合化疗的方案进行术前的转化性治疗可以使更多的患者获得肝切除的机会。

术前化疗确实使部分没有手术可能的患者获得了手术切除的机会,但是,由于化疗药物引起的化疗后肝损伤造成了患者肝储备功能的下降,特别是过多疗程的化疗,对于肝脏的损伤越加明显。若术前化疗 >3 个月,吲哚菁绿测定的肝脏储备功能会产生明显的下降,且术后的并发症发生率较化疗时间 ≤3 个月的患者明显升高。一般化疗 2 个月后就做疗效的评估,评估后有切除可能的患者应该及早手术。没有切除机会的患者若继续化疗,也应该间隔 2 个月后再进行评价。

转化性化疗后肿瘤缩小,获得手术切除机会的患者,一般选择在化疗结束后 4 周进行手术。对于术前转化治疗方案中包含贝伐单抗的患者,末次贝伐应用后,需要间隔 6 周才适合行肝切除术,以避免术后严重并发症的发生。

4 多学科团队 (multi-disciplinary team, MDT) 诊断治疗模式

可以治疗结直肠癌肝转移的方法很多,包括外科手术、全身化疗、介入治疗、RFA 和放射治疗等,每一种方法都有可使患者生存时间得以延长。对于同一个患者,只有使患者获得生存获益的最大化的方案才是最佳的治疗。但是,选择哪种方案才能使患者获得最长的生存时间呢? 近些年,MDT 在肿瘤的治疗中得到广泛的推崇。在结直肠癌肝转移治疗领域,MDT 的开展更加普及,这种治疗模式对患者合理治疗方案的确定显得尤为重要。通过 MDT 讨论,明确患者的分期,在众多的治疗方案中为患者选取可能得到最佳生存获益的方案^[19]。

5 结语

总之,国外关于结直肠癌肝转移的研究近 30 年,已经形成了很多的共识,制订了许多此方面诊断和治疗的指南与规范。国内尽管对于结直肠癌的广泛关注起步较晚,但是,经过相关学科研究者的共同努力,我们的起点较高,进步很快。今后,国内更需要强化对于指南、共识的学习,规范诊断和治疗。同时,应重视 MDT 对于结直肠癌患者治疗方案制订的积极作用,广泛开展,使结直肠癌肝转移患者能够真正的生存获益最大化。

参考文献

- [1] 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 Clin Oncol*, 2009, 27 (22):3677-3683.
- [2] Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 2010, 257(3):674-684.
- [3] Moulton C, Levine MN, Law C, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (COG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol*, 2011, 29(15 Suppl):abstr 3520.
- [4] Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncology approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*, 2012, 17(10):1225-1239.
- [5] Pulitanò C, Castillo F, Aidrighetti L, et al. What defines 'cure'

after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(4):244-249.

[6] Kingham TP, D'Angelica M, Kemeny NE. Role of intra-arterial hepatic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer metastases. *J Surg Oncol*, 2010, 102(8):988-995.

[7] Ammori JB, D'Angelica MI, Fong Y, et al. Hepatic artery infusional chemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases and extrahepatic disease. *J Surg Oncol*, 2012, 106(8):953-958.

[8] Jones RP, Jackson R, Dunne DF, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2012, 99(4):477-486.

[9] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*, 2007, 356(15):1545-1559.

[10] Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(2):91-103.

[11] Ayez N, Lalmahomed ZS, van der Pool AE, et al. Is the clinical risk score for patients with colorectal liver metastases still useable in the era of effective neoadjuvant chemotherapy?. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(10):2757-2763.

[12] Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2010, 97(2):240-250.

[13] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*, 2005, 16(8):1311-1319.

[14] 刘德军, 陈炜, 张斌, 等. 结直肠癌同时性肝转移手术时机的选择. *中华消化外科杂志*, 2012, 11(3):294-295.

[15] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009, 360(14):1408-1417.

[16] Harder J, Ihorst G, Heinemann V, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 over-expressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2012, 106(6):1033-1038.

[17] Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ, et al. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(2):106-115.

[18] Fleissig A, Jenkins V, Catt S, et al. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK?. *Lancet Oncol*, 2006, 7(11):935-943.

[19] Wright FC, De Vito C, Langer B, et al. Multidisciplinary cancer conferences: a systematic review and development of practice standards. *Eur J Cancer*, 2007, 43(6):1002-1010.

(收稿日期: 2013-03-28)
(本文编辑: 张玉琳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词,即在论文中第一次出现时,可以不标注中文全称。

AFP	甲胎蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	NK 细胞	自然杀伤细胞
Alb	白蛋白	GGT	γ-谷氨酰转移酶	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
ALP	碱性磷酸酶	HAV	甲型肝炎病毒	PaO ₂	动脉血氧分压
ALT	丙氨酸氨基转移酶	Hb	血红蛋白	PBS	磷酸盐缓冲液
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBV	乙型肝炎病毒	PCR	聚合酶链反应
AMP	腺苷一磷酸	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PEI	经皮酒精局部注射疗法
ADP	腺苷二磷酸	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PET	正电子发射计算机断层扫描
ATP	腺苷三磷酸	HCV	丙型肝炎病毒	PLT	血小板
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HE	苏木素-伊红	PT	血浆凝血酶原时间
CEA	癌胚抗原	HEV	戊型肝炎病毒	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
CT	X 线计算机断层摄影术	HIFU	高强度聚焦超声	PTCD	经皮经肝胆管引流
DAB	二氨基联苯胺	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RFA	射频消融
DBil	直接胆红素	IFN	干扰素	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
DMSO	二甲基亚砷	IL	白细胞介素	TACE	经导管(肝)动脉栓塞化疗
ELISA	酶联免疫吸附测定	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TBil	总胆红素
ENBD	内镜鼻胆管引流	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TC	总胆固醇
ERBD	内镜逆行胆管支架引流	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TG	甘油三酯
ERC	内镜逆行胆管造影	LC	腹腔镜胆囊切除术	TGF	转化生长因子
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	LDH	乳酸脱氢酶	TNF	肿瘤坏死因子
EST	内镜乳头括约肌切开	MRCP	磁共振胰胆管造影	TP	总蛋白
EUS	内镜超声	MRI	磁共振成像	WBC	白细胞
FITC	异硫氰酸荧光素	MODS	多器官功能障碍综合征	VEGF	血管内皮生长因子
		MTT	四甲基偶氮唑蓝		