

· 专家论坛 ·

结直肠癌肝转移围术期治疗决策

许剑民 林奇

【摘要】 肝转移是结直肠癌患者死亡的主要原因。手术是目前治疗结直肠癌肝转移的最佳手段。然而,在围术期如何合理选择个体化的化疗方案以及手术时机和手术方式一直存在争议。因此,如何通过多学科团队模式对结直肠癌肝转移患者及其术前检查结果进行全面评估,针对不同的治疗目标,将患者分为不同组别,明确各组不同的治疗目的,为患者选择合理的化疗和靶向治疗方案,确定手术时机(是同步切除还是分步切除)和手术方式(是微创手术还是开腹手术)是提高结直肠癌肝转移患者预后的关键。

【关键词】 结直肠肿瘤; 肝转移; 围术期; 治疗策略

Perioperative treatment strategy for colorectal liver metastases Xu Jianmin, Lin Qi. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China Corresponding author: Xu Jianmin, Email: xujmin@aliyun.com

【Abstract】 Liver metastasis is the leading cause of death from colorectal cancer. Surgical treatment is so far the best choice for the treatment of colorectal liver metastases (CRLM). However, how to suitably select an individualized chemotherapy in perioperative period and surgical time and tool is still under controversy. Therefore, the key factors of improving the prognosis of patients with CRLM include overall evaluation of the patients and their preoperative examination outcomes, dividing patients into different groups based on different therapeutic goals, understanding different therapeutic goals of each group, selecting suitable chemotherapy and targeted therapy, ensuring surgical time (synchronous or stepwise resection) and tools (minimally invasive or open surgery) through multidisciplinary team model.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Liver metastases; Perioperative period; Treatment strategy

约 25% 的结直肠癌患者在首次就诊时即发现有同时性肝转移,15%~25% 的患者会发生异时性肝转移^[1-2]。即使手术完全切除肝转移灶(R_0 切除),也有超过 2/3 患者会在 2 年内再次出现转移灶(约半数发生在肝脏)^[1,3]。肝转移也是结直肠癌患

者的主要致死原因。近年来,结直肠癌肝转移的治疗发展迅速,改善了患者的预后。

1 多学科团队术前联合制订治疗策略

多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)共同参与的治疗模式是目前恶性肿瘤治疗的发展趋势,并逐步成为标准模式。MDT 通过对结直肠癌肝转移患者及其术前检查结果进行全面评估,针对不同的治疗目标,将患者分为 4 个亚组^[4]:(1)0 组患者:其肝转移灶可以 R_0 切除,这类患者的治疗目的就是使其最终获得治愈机会,故该亚组患者直接手术切除转移灶是首选,尤其当转移灶数目和大小有限时。(2)1 组患者:其肝转移灶初始无法切除,但经过一定的治疗有望转为 R_0 切除,且全身情况能够接受高强度的治疗和转移灶的切除手术。这类患者的治疗目的是最大程度地缩小瘤体或增加剩余肝脏体积,故该亚组患者初始治疗应为最强烈的诱导化疗。(3)2 组患者:其肝转移灶可能始终无法切除,同时又快速进展(或有快速进展的风险)和(或)伴有相关症状,但全身情况允许接受较高强度的治疗。该亚组患者的治疗目的是尽快缩小瘤体或控制疾病进展,应该采用较为积极的联合治疗方式。(4)3 组患者:其肝转移灶可能始终无法切除,但并无症状或快速进展风险,或伴有严重合并疾病无法进行高强度治疗。该亚组患者的治疗目的是阻止疾病的进一步进展,制订低强度、低毒性的治疗方案。如上所述,通过对患者的分组,明确各组不同的治疗目的,为患者选择最合理的辅助检查项目,制订个体化、最恰当的综合治疗方案。

2 结直肠癌肝转移的围术期化疗和靶向治疗

2.1 对于初始可切除的结直肠癌肝转移患者

初始可切除的结直肠癌肝转移患者,虽然直接手术切除肝转移灶是首选,但也有研究结果认为:新辅助化疗可获得一定的客观缓解率,消灭微转移灶,从而延长无瘤生存时间^[5]。欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)40983 协作组研究结果也表明:对于

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.06.002

基金项目:国家自然科学基金(81272390);2012 年上海市卫生系统新百人计划(XBR2011031)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院普通外科

通信作者:许剑民,Email: xujmin@aliyun.com

初始可切除的该类患者,给予围术期化疗虽不能延长总生存时间,但可以显著延长患者的肿瘤无进展生存时间^[6-7]。而 Reddy 等^[8]的研究结果则认为:术后化疗效果明显优于术前化疗。因此,对于这些患者是否应常规应用新辅助治疗,还是单纯进行 R₀ 切除后的辅助化疗,目前还存在争议。

Adam 等^[9]分析了来自多中心的 1 471 例异时性单个可切除结直肠癌肝转移患者,结果显示:行新辅助化疗者术后并发症明显增加,同时单因素分析结果显示:新辅助化疗并不影响患者的总体生存时间和无瘤生存时间。即使进一步依据肝转移灶大小(直径分界值为 5 cm)分组,是否行新辅助化疗,患者的总体生存时间和无瘤生存时间在各组中差异无统计学意义。因此,该类患者并不能从新辅助化疗中获益。一项回顾性研究分析了 154 例初始即获得原发灶和肝转移灶同步切除的结直肠癌肝转移患者的资料,结果显示:接受新辅助化疗和单纯术后辅助化疗者的无瘤生存时间和总生存时间比较,差异无统计学意义^[10]。其他的一些研究结果也基本一致^[11-12]。

同样,目前的循证医学证据表明对于该类患者的围术期化疗不建议联合应用靶向药物^[13-14]。New EPOC 多中心随机临床研究(EORTC 40983 协作组 III 期随机试验)结果显示:在可接受手术治疗的结直肠癌肝转移且 KRAS 第 2 外显子野生型的患者中,与单纯化疗组的患者比较,化疗联合西妥昔单抗克隆抗体组患者的无进展生存时间显著缩短(20.5 个月比 14.1 个月, $P < 0.05$)^[13]。尽管对于这一结果的深层解读和亚组分析仍在进行,但是多因患者例数较少,缺乏说服力。另一个来自 LiverMetSurvey 多中心数据库的生存数据也显示:在可切除的结直肠癌肝转移患者中,围术期在标准化疗的基础上联合应用贝伐珠单抗克隆抗体并没有改善 3 年总体生存率(76.4% 比 79.8%, $P > 0.05$)和无瘤生存率(7.4% 比 7.9%, $P > 0.05$)^[14]。

2.2 对于潜在可切除结直肠癌肝转移患者

潜在可切除结直肠癌肝转移患者的治疗策略应为首选最强烈的诱导化疗,即在身体情况能够耐受的前提下尽量选择高效(具有高缓解率)的方案。指南推荐两药化疗或三药化疗方案(即标准化疗联合靶向治疗)。对于 RAS 野生型患者,根据 CALGB/SWOG 80405、FIRE-3 研究和 CRYSTAL 最新报道,FOLFIRI/FOLFOX 联合西妥昔单抗克隆抗体可能是最佳选择^[15-16]。一项单中心随机前瞻性研究结果

表明:对初始肝转移灶不可切除的 KRAS 野生型结直肠癌患者,采用标准化疗联合西妥昔单抗克隆抗体可以明显提高肝转移灶转化切除率,并延长患者总生存时间和无瘤生存时间^[17]。需要注意的是,虽然 New EPOC 的研究结果不会影响当前的临床实践,但在 2015 年更新的美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中指出:New EPOC 研究的亚组分析表明,对于潜在可切除晚期结直肠癌肝转移患者应用 FOLFOX 联合西妥昔单抗克隆抗体的方案可能存在冲突,提醒临床医师在实践中审慎选择。

对于 RAS 突变型患者,两药联合的化疗方案(FOLFOX/FOLFIRI)联合贝伐珠单抗克隆抗体的治疗均可以选择,FOLFIRI(或再联合贝伐珠单抗克隆抗体)能够得到更高的缓解率,可以作为备选方案之一^[18]。

此外,在行转化性治疗时,要求肿瘤内科和外科专家密切合作来决定最佳治疗的时间窗,即一旦转移灶转化为可切除就应该手术切除^[19]。

3 结直肠癌肝转移的手术方式选择

随着外科技术和重症监护技术的发展,肝转移的可切除标准已发生了深刻的演变。既往传统的可切除适应证为^[20]:(1)结直肠原发灶能够根治性切除。(2)肝转移灶累及单叶。(3)肝转移灶 ≤ 4 个。(4)肝转移灶最大直径 < 5 cm。(5)切缘距肿瘤距离 > 1 cm。(6)不伴有其他远处转移或腹腔和肝门部淋巴结转移。目前拓展后适应证为^[21]:(1)肝转移灶甚至肝外转移灶可以达到 R₀ 切除。(2)充足的剩余肝脏体积,同时性转移患者术后剩余肝脏体积 $\geq 50\%$,异时性转移患者术后剩余肝脏体积 $\geq 30\%$ 。(3)保留肝脏解剖功能。笔者回顾性分析了笔者单位收治的 530 例肝转移患者的临床资料发现:根据中国《结直肠癌肝转移的诊断和综合治疗指南》2010 版,拓展结直肠癌肝转移手术适应证后更多的患者获得了肝转移灶切除,手术安全可行,且不影响患者总体生存时间^[20]。

对于初始可切除结直肠癌肝转移患者,目前仍多采用二期分阶段切除,即首先切除结直肠癌原发灶,序贯数个疗程的全身化疗,再切除肝转移灶。另一种二期分阶段切除模式(先切除肝转移灶,再切除结直肠癌原发灶,也称为“颠倒模式”)已引起多方的关注,先行切除肝转移灶可以降低肝转移灶进展和化疗相关肝脏损害的风险,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。

许多学者认为同步切除可能会增加术后并发

症^[22]。但是近年来肝切除(包括半肝切除)的并发症发生率和病死率逐渐下降,同步切除原发灶和肝转移灶逐渐得到了开展。笔者总结了 154 例行同步切除的同时性结直肠癌肝转移患者的资料,围术期病死率为 0,虽然 29.9% 的患者出现了术后并发症,但均经非手术治疗后缓解。这些患者的 5 年总生存率达到了 46%,5 年无瘤生存率为 35%^[10]。其他研究(包括荟萃分析)结果也表明:一期同步切除和二期分阶段切除比较,病死率和并发症发生率并未增加,5 年的总生存时间和无瘤生存时间也无明显差异^[23-25]。

对于肝转移灶不可切除的结直肠癌患者,如果原发灶没有出血、穿孔或梗阻等症状,是否须第一时间切除原发灶目前存在较大争议,需要前瞻性随机对照研究来提供确切的依据。

微创是未来外科手术发展方向,目前腹腔镜手术已经成为结直肠癌手术的标准方案,与传统的开腹手术比较,前者能加快患者术后胃肠道功能恢复,缩短住院时间,且不影响长期生存。微创条件下切除结直肠癌肝转移的报道尚不多,目前有限的研究表明结直肠癌肝转移的微创同步切除是安全可行的^[26-27]。笔者单位通过分析 36 例施行微创同步切除(微创条件下切除结直肠癌原发灶)的同时性结直肠癌肝转移患者和 36 例同步开腹切除患者的资料发现,微创组患者的术中出血量、术后肠道功能恢复时间和住院时间明显缩短,虽然手术时间长于开腹组,术后并发症、总体生存情况和无瘤生存情况比较,差异无统计学意义。同时笔者也进行了双微创(微创条件下切除原发灶和转移灶)同步切除的探索,结果表明只要患者选择得当,双微创同步切除依然是安全可行的^[28]。

近年来,达芬奇机器人手术系统的引入又给微创外科带来了革命性的变化,该系统的技术优势体现了未来微创外科发展的趋势,更直观、更精确、更便利和远程操控。目前达芬奇机器人手术系统在我国刚起步,与腹腔镜手术比较尚未体现出足够的优势,相信随着临床数据的积累和达芬奇机器人手术系统的更新换代,这种手术方式一定有光明的未来。

4 结语

结直肠癌肝转移诊断与治疗领域日新月异,国内外临床研究层出不穷,这需要临床医师们在临床工作中不断学习实践,提高诊断与治疗水平,实施个体化治疗,最终达到提高患者生命质量和延长生存时间的目的。

参考文献

- [1] de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(3):440-448.
- [2] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(2):254-259.
- [3] Petrelli NJ. Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30):4862-4863.
- [4] Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl 3:iii1-9.
- [5] Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2):492-501.
- [6] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12):1208-1215.
- [7] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9617):1007-1016.
- [8] Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7):1809-1819.
- [9] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(5):774-787.
- [10] Lin Q, Ye Q, Zhu D, et al. Determinants of long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105747.
- [11] Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13):4312-4321.
- [12] Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(1):109-107.
- [13] Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6):601-611.
- [14] Rong Z, Martel G, Vandenbroucke-Menu F, et al. Impact of perioperative bevacizumab on survival in patients with resected colorectal liver metastases: an analysis of the LiverMetSurvey[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(4):342-349.
- [15] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):1065-1075.
- [16] Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations

- in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(7):692-700.
- [17] 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]. J Clin Oncol, 2013, 31(16):1931-1938.
- [18] Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9):845-852.
- [19] Adam R, Haller DG, Poston G, et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer—an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009[J]. Ann Oncol, 2010, 21(8):1579-1584.
- [20] Zhong Y, Zhu D, Liang L, et al. The results of surgery for colorectal hepatic metastases following expansion of the indications in 2005[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(8):e429-434.
- [21] Xu J, Qin X, Wang J, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(9):1379-1396.
- [22] Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, et al. Reduced hepatic acute-phase response after simultaneous resection for gastrointestinal cancer with synchronous liver metastases[J]. Br J Surg, 1996, 83(7):1002-1006.
- [23] Yin Z, Liu C, Chen Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? [J]. Hepatology, 2013, 57(6):2346-2357.
- [24] Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis[J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(4):707-718.
- [25] Slessor AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases[J]. Surg Oncol, 2013, 22(1):36-47.
- [26] Polignano FM, Quyn AJ, Sanjay P, et al. Totally laparoscopic strategies for the management of colorectal cancer with synchronous liver metastasis[J]. Surg Endosc, 2012, 26(9):2571-2578.
- [27] Hatwell C, Bretagnol F, Farges O, et al. Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(1):e21-28.
- [28] Lin Q, Ye Q, Zhu D, et al. Comparison of minimally invasive and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases: a propensity score analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(3):385-395.

(收稿日期: 2015-03-17)

(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1次出现时,可以不标注中文全称。

AFP	甲胎蛋白	FTTC	异硫氰酸荧光素	MODS	多器官功能障碍综合征
Alb	白蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	MTT	四甲基偶氮唑蓝
ALP	碱性磷酸酶	GGT	γ -谷氨酰转移酶	NK 细胞	自然杀伤细胞
ALT	丙氨酸氨基转移酶	HAV	甲型肝炎病毒	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	Hb	血红蛋白	PaO ₂	动脉血氧分压
AMP	腺苷一磷酸	HBV	乙型肝炎病毒	PBS	磷酸盐缓冲液
ADP	腺苷二磷酸	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
ATP	腺苷三磷酸	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PET	正电子发射断层显像术
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HCV	丙型肝炎病毒	PLT	血小板
β -actin	β -肌动蛋白	HE	苏木素-伊红	PT	凝血酶原时间
BMI	体质指数	HEV	戊型肝炎病毒	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
BUN	血尿素氮	HIFU	高强度聚焦超声	PTCD	经皮经肝胆管引流
CEA	癌胚抗原	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
Cr	肌酐	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RFA	射频消融术
CT	X 线计算机体层摄影术	IFN	干扰素	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
DAB	二氨基联苯胺	Ig	免疫球蛋白	TACE	经导管动脉内化疗栓塞术
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	IL	白细胞介素	TBil	总胆红素
DBil	直接胆红素	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TC	总胆固醇
DMSO	二甲基亚砷	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TG	甘油三酯
DSA	数字减影血管造影术	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TGF	转化生长因子
ECM	细胞外基质	LC	腹腔镜胆囊切除术	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDH	乳酸脱氢酶	TP	总蛋白
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MMPs	基质金属蛋白酶	WBC	白细胞
EUS	内镜超声	MRCP	磁共振胰胆管成像	VEGF	血管内皮生长因子
		MRI	磁共振成像		