

· 综述 ·

直肠癌肝转移的分子生物学及临床实践进展

姚响芸 姚宏伟 修典荣

【摘要】 结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,肝转移是导致结直肠癌患者高病死率的主要原因。由于解剖学特点,直肠癌在转移模式、治疗方法均不同于结肠癌。近年来基于直肠癌分子学水平的分型逐渐替代临床和病理学分型,成为预测治疗反应和预后的依据。笔者主要阐述了直肠癌肝转移的临床特点,相关分子检测及意义,手术和辅助治疗相关的进展。

【关键词】 直肠肿瘤; 肝转移; 分子生物学; 可切除性; 个体化治疗

基金项目:国家临床重点建设专科项目基金[卫办医政函(2012)650号]

Advances in molecular biology and clinical practice of rectal liver metastases Yao Xiangyun, Yao Hongwei, Xiu Dianrong. Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding Author: Xiu Dianrong, Email: xiudianrong@medmail.com.cn

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies, and liver metastases become the leading cause of high mortality of CRC patients. Difference in the anatomy between the colon and rectum resulting in different metastatic pattern and treatment methods between the colonic cancer and the rectal cancer. Recently, molecular-based subtyping is becoming the basis of prediction of tumor response and outcomes, replacing clinical and pathological stagings. In this review, clinical characteristics, advances of molecular detection, surgery and adjuvant therapy of rectal liver metastases are summarized.

【Key words】 Rectal neoplasms; Liver metastases; Molecular biology; Resectability; Individualized treatment

Fund program: National Key Clinical Specialty Discipline Construction Program (2012-650)

结直肠癌的发病率和病死率占全球恶性肿瘤的第3位,肝脏转移是导致结直肠癌患者高病死率的主要原因^[1]。据全球最大的结直肠癌肝转移登记网站 www.livermetsurvey.org 2015 年的数据分析显示:在行首次肝切除的 21 689 例结直肠癌肝转移患者中,原发灶在直肠的患者约占 36%,其 5 年生存率显著低于原发灶在结肠的患者(40%比 43%, $P < 0.05$)。对于结直肠癌肝转移,无论是不可切除患者的挽救性治疗,还是潜在可切除患者术前的转化性治疗,靶向治疗都是必不可少的选项,分子检测是靶向治疗应用的基础,也是判断预

后的重要因素。本文综述近期直肠癌肝转移相关的临床和分子生物学研究,并阐述其手术和辅助治疗相关进展。

1 直肠癌肝转移的临床特点

1.1 直肠癌肝转移的转移模式

在同时性肝转移方面,Mantke 等^[2]开展了一项关于同时性结直肠癌肝转移发病率的多中心前瞻性队列研究,共统计了 48 894 例结直肠癌患者,结直肠癌发生同时性肝转移的总体比例为 14.7%,单因素分析结果证实:结肠癌较直肠癌经血行转移到肝脏的比例更大(15.4%比 13.5%)。多因素分析结果发现:肿瘤的 T 分期、N 分期、血管浸润和转移淋巴结的数目均是影响直肠癌同时性肝转移发生率的独立危险因素,而直肠癌同时性肝转移发生率不受直肠肿瘤部位的影响。

在异时性肝转移方面,van Gestel 等^[3]报道了直肠癌患者行根治性切除术后异时性肝转移的随访数据,在平均 5 年的随访时间内,研究者分析比较了荷兰 5 671 例结直肠癌患者接受根治性切除术后发生异时性转移患者的临床资料。在此期间,约 18% 结直肠癌患者发生异时性远处转移,其中直肠癌患者发生异时性肝转移的比例显著高于结肠癌患者(21%比 17%, $P < 0.05$)。对转移模式进行进一步分析发现:与结肠癌比较,直肠癌患者发生肺转移的比例更高(男性:45%比 36%;女性:56%比 29%),而腹膜转移比例更低(男性:7%比 23%;女性:5%比 31%)。这与中低位直肠属于腹膜间位和腹膜外位器官,并且部分血液回流进入腔静脉系统有关。

1.2 直肠癌肝转移的预后

Assumpcao 等^[4]分析了 582 例行肝切除的结直肠癌肝转移患者的临床资料,其中 24.2% 原发灶发生在直肠;平均 30.7 个月的随访时间内,80 例(56.7%)直肠癌肝转移患者发生复发,其中 16.3% 的患者发生盆腔复发,28.8% 的患者行再次手术,术后 3 年、5 年生存率分别为 76.7% 和 38.6%;将此结果与结肠癌肝转移患者比较,发现行肝切除术后两者的无瘤生存率和总生存率差异无统计学意义。

众所周知,低位直肠的静脉回流和淋巴引流均不同于上位直肠和结肠,并且腹膜反折以下的直肠无浆膜覆盖。因此,该部位肿瘤浸润周围组织无需穿透浆膜。Lee 等^[5]将结直肠癌同时性肝转移患者按照肿瘤距肛门边缘距离分为 2 组:距肛门边缘 ≤ 6 cm 组和 > 6 cm 组,分析两组患者行原发灶和转移灶 R₀ 切除后发生复发的模式,发现两组患者发生肝脏复发率相近。而在肝外复发方面,距肛门边缘 ≤ 6 cm 组直肠癌患者发生率显著高于 > 6 cm 组患者。此外距肛门边缘 ≤ 6 cm 组患者 5 年无瘤生存率和总体生存率均低于 > 6 cm 组患者(15.2%和 21.4%比 34.7%和 55.3%)。

2 结直肠癌肝转移常用的相关分子检测及意义

2.1 KRAS/NRAS 基因突变检测

虽然在大多数结直肠癌中均可检出 EGFR 高表达,但 EGFR 基因在结直肠癌中的突变率仅有 1%~2%,且研究结果显示:EGFR 状态并不能预测抗 EGFR 单克隆抗体的靶向治疗反应^[6-7]。RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 下游,RAS 突变后无需 EGFR 接收信号即可自动活化该通路,引起细胞增殖。因此,只有 RAS 基因野生型的患者才对 EGFR 单克隆抗体的治疗有效。KRAS 基因在结直肠癌中突变率约为 40%,NRAS 突变率约 4%^[8-9]。2015 年版《NCCN 结直肠癌临床实践指南》建议对所有转移性结直肠癌进行 KRAS 和 NRAS 突变检测,有突变者不宜采用抗 EGFR 靶向治疗^[10]。

2.2 BRAF 基因突变检测

BRAF 在结直肠癌中的突变率为 5%~15%,在微卫星不稳定性肿瘤中突变率明显高于微卫星稳定肿瘤。BRAF 突变与 KRAS 基因突变通常互斥。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议对 KRAS/NRAS 野生型的Ⅳ期直肠癌患者可选择进行 BRAF 突变检测^[10]。尽管 BRAF 基因状态对 EGFR 单克隆抗体的预测作用尚存在争议^[11]。但多数研究结果显示:BRAF 基因突变提示预后不良^[12]。此外,由于 BRAF-V600E 突变仅见于 MLH1 启动子甲基化所致的高微卫星不稳定性肿瘤中,故该检测还可用于区分散发性和 Lynch 综合征相关性高微卫星不稳定性肿瘤^[13]。

2.3 其他分子检测指标

虽然 RAS 基因野生型患者可选择抗 EGFR 靶向治疗,但仍有近半数的患者对治疗无反应。因此,研究者也在继续寻找其他疗效预测标志物,尤其是 EGFR 通路的下游信号分子。PIK3CA 为磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)的催化亚基,参与 PI3K/PTEN/Akt/mTOR 信号通路的调控,是 EGFR 的下游信号分子,在结直肠癌患者中的突变率为 15%~20%。研究结果显示:PIK3CA 基因突变型结直肠癌患者预后较差,且对 EGFR 单克隆抗体治疗不敏感^[14-15]。因此,PIK3CA 基因突变检测在提示结直肠癌患者预后、指导治疗等方面的意义也备受关注。该通路中另一重要基因 PTEN 在结直肠癌中的缺失发生率达 15%~20%,也被认为可能对 EGFR 单克隆抗体的疗效有预测作用^[16]。因此,有理由相信随着癌症“精准医学”计划的推进,更多的分子标志物将从实验室进入临床,结直肠癌肝转移的诊断和治疗必将多元化和精准化,患者的生存效果和生命质量也必将得到进一步提升。

3 同时性直肠癌肝转移的手术治疗策略

近年来,多项病例对照研究结果已证实同期切除结直肠癌和肝转移灶的可行性和安全性,并且原发灶位于直肠不是增加术后并发症的独立因素^[17-19]。直肠癌相对于结肠癌,与肝转移灶距离更远,对同时性直肠癌肝转移患者行全腹腔镜同期切除,腹部和盆腔的手术可共用操作孔,避免了开放手术的长切口,其微创优势较结肠癌肝转移更加明显。近期

一些有经验的中心对高度选择的患者已开展了全腹腔镜同期直肠癌肝转移切除术,提出全腹腔镜同期切除术后短期结果和长期预后不亚于开腹同期手术^[20-21]。

在先行肝转移切除即“liver first”策略方面,Buchs 等^[22]报道了 34 例同时性直肠腺癌肝转移患者,先切除肝转移灶,平均 3.9 个月后切除直肠原发灶,手术并发症发生率为 27.3%,平均随访 36 个月,5 年总体生存率为 52.5%,5 例患者发生盆腔复发。Adam 等^[23]组织了一组国际多学科专家,通过修正式德非法提出同时性结直肠癌肝转移的诊断与治疗建议。对于中低位无症状且肝转移灶可切除的直肠癌患者,多数专家认为其基础治疗是放疗。众所周知放疗后与手术的间歇先行肝转移灶切除术,可避免肝转移灶在此期间进展的可能,并视肿瘤反应情况指导下一步治疗,能够为患者增加保肛甚至免于直肠手术的机会。因此,在同时性直肠癌肝转移手术治疗策略方面,亟需开展随机对照临床试验以获得更高级别证据指导临床决策。

4 直肠癌肝转移的辅助治疗

4.1 放射治疗

与结肠癌肝转移不同,直肠癌(尤其是中低位直肠癌)肝转移与直肠癌同样面临如何降低原发灶局部复发率的问题。因此,针对直肠癌原发灶的新辅助放化疗不可忽视。新辅助放化疗应用于局部进展期直肠癌患者的效果已被证实。近期一项关于Ⅱ、Ⅲ期直肠癌患者选择性术前放化疗的研究结果显示:MRI 检查预测环周切缘受累和广泛淋巴结受累(N2期)的患者术前行放化疗,其余患者直接手术;其长期随访发现两组患者 5 年系统复发率和总体生存率比较,差异无统计学意义^[24]。

局部进展期直肠癌伴同时性肝转移患者的新辅助放疗问题格外复杂:(1)需行局部治疗控制原发灶,而同步放化疗中的单药不是控制肝转移灶的首选方案;并且局部治疗会减弱患者耐受后续化疗或肝转移灶切除术的能力。(2)在单独系统化疗情况下,直肠癌原发灶的缓解率不甚理想。Michael 等^[25]开展了一项临床Ⅱ期试验:26 例局部进展期直肠癌伴同时性远处转移患者,行 12 周新辅助 CRT 和 FOLFOX 化疗交替方案,运用 FDG-PET 代谢情况评估肿瘤反应,其结果显示:直肠癌原发灶和转移灶缓解率分别为 96% 和 60%,证实该方案治疗局部进展期直肠癌伴同时性肝转移患者是可行的,其高缓解率值得期待。

以上证据为部分局部进展期直肠癌伴同时性肝转移患者的治疗提供了线索,但放疗指征的确立有赖于更高级的临床证据,需要广泛的随机对照临床研究,探讨哪部分患者能够从放疗获益。

4.2 化学治疗

中低位进展期直肠癌的标准治疗是以新辅助放化疗、全直肠系膜切除、术后辅助化疗为基础的综合治疗方案。Ding 等^[26]随访了 593 例行上述综合治疗的直肠癌患者,其中 95% 患者接受 5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案,其结果显示:

最常发生的远处转移是肺(69%),而肝转移为20%。Ding等^[26]的研究结果与van Gestel等^[3]报道的结果不一致(肺56%,肝52%)。这提示除原发肿瘤位置外,辅助治疗也是影响直肠癌患者预后的重要因素。已有的研究结果显示:肿瘤转移灶对氟尿嘧啶的反应具有组织特异性,肝转移、肺转移和腹膜转移对氟尿嘧啶的反应率不同分别为40%、21%和10%^[27]。这可能与胸苷酸合成酶的表达水平相关。

目前研究者通过新辅助同步放化疗以及全直肠系膜切除,已显著降低了直肠癌局部复发率,而肺转移同样是直肠癌病程中的重要事件。因此,临床医师对直肠癌肝转移化疗方案的制订不应只考虑肝转移方面,肺转移也会严重影响患者的预后。

5 小结

发生肝转移是直肠癌病程中一项重要的事件,转移灶数量、分布、大小、可切除性,对化疗敏感性等方面都是影响直肠癌肝转移患者预后的独立因素。探索直肠癌肝转移的个体化治疗,依赖于对其肿瘤生物学行为和临床特点的充分认识。因此,在未来“精准医学”时代,研究者需要从分子生物学和临床实践上展开以直肠癌肝转移为核心,以其合并的临床症状为观察对象,以多种治疗方法为干预条件方面开展研究。

参考文献

- [1] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal Cancer Statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64 (2): 104-117. DOI: 10. 3322/caac. 21220.
- [2] Mantke R, Schmidt U, Wolff S, et al. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38 (3): 259-265. DOI: 10. 1016/j. ejso. 2011. 12. 013.
- [3] van Gestel YR, de Hingh IH, van Herk-Sukel MP, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer[J]. Cancer Epidemiol, 2014, 38 (4): 448-454. DOI: 10. 1016/j. canep. 2014. 04. 004.
- [4] Assumpcao L, Choti MA, Gleisner AL, et al. Patterns of recurrence following liver resection for colorectal metastases: effect of primary rectal tumor site[J]. Arch Surg, 2008, 143 (8): 743-750. DOI: 10. 1001/archsurg. 143. 8. 743.
- [5] Lee H, Choi DW, Cho YB, et al. Recurrence pattern depends on the location of colon cancer in the patients with synchronous colorectal liver metastasis[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21 (5): 1641-1646. DOI: 10. 1245/s10434-013-3477-5.
- [6] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351 (4): 337-345. DOI: 10. 1056/NEJMoa033025.
- [7] Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16 (7): 2205-2213. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-09-2017.
- [8] Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2010, 375 (9719): 1030-1047. DOI: 10. 1016/S0140-6736(10)60353-4.
- [9] Yanus GA, Belyaeva AV, Ivantsov AO, et al. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients[J]. Med Oncol, 2013, 30 (3): 686. DOI: 10. 1007/s12032-013-0686-5.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer [EB/OL]. Version 3. 2015. [2015-12-20] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- [11] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial[J]. Lancet, 2011, 377 (9783): 2103-2114. DOI: 10. 1016/S0140-6736(11)60613-2.
- [12] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 369 (11): 1023-1034. DOI: 10. 1056/NEJMoa1305275.
- [13] Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification[J]. J Med Genet, 2012, 49 (3): 151-157. DOI: 10. 1136/jmed-genet-2011-100714.
- [14] Day FL, Jorissen RN, Lipton L, et al. PIK3CA and PTEN gene and exon mutation-specific clinicopathologic and molecular associations in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19 (12): 3285-3296. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-12-3614.
- [15] Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. N Engl J Med, 2012, 367 (17): 1596-1606. DOI: 10. 1056/NEJMoa1207756.
- [16] Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (7): 1254-1261. DOI: 10. 1200/JCO. 2009. 24. 6116.
- [17] Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J, et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210 (6): 934-941. DOI: 10. 1016/j. jamcollsurg. 2010. 02. 039.
- [18] Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a meta analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26 (2): 191-199. DOI: 10. 1007/s00384-010-1018-2.
- [19] Li ZQ, Liu K, Duan JC, et al. Meta-analysis of simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases[J]. Hepatol Res, 2013, 43 (1): 72-83. DOI: 10. 1111/j. 1872-034X. 2012. 01050. x.
- [20] Ferretti S, Tranchart H, Buell JF. Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study[J]. World J Surg, 2015, 39 (8): 2052-2060. DOI: 10. 1007/s00268-015-3034-4.
- [21] Tranchart H, Fuks D, Vigano L. Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis[J]. Surg Endosc, 2015 [Epub ahead of print]. DOI: 10. 1007/s00464-015-4467-4.
- [22] Buchs NC, Ris F, Majno PE, et al. Rectal outcomes after a liver-first treatment of patients with stage IV rectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22 (3): 931-937. DOI: 10. 1245/s10434-014-4069-8.
- [23] Adam R, Gramont A De, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41 (9): 729-741. DOI: 10. 1016/j. ctrv. 2015. 06. 006.
- [24] Borg C, André T, Mantion G, et al. Pathological response and

- safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer; a randomized, noncomparative phase II study[J]. Ann Oncol, 2014, 25(11): 2205-2210. DOI:10.1093/annonc/mdl377.
- [25] Michael M, Chander S, Mckendrick J, et al. Phase II trial evaluating the feasibility of interdigitating folfox with chemoradiotherapy in locally advanced and metastatic rectal cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 111(10):1924-1931. DOI:10.1038/bjc.2014.487.
- [26] Ding P, Liska D, Tang P, et al. Pulmonary Recurrence Predominates After Combined Modality Therapy for Rectal Cancer[J]. Ann Surg, 2012, 256(1):111-116. DOI:10.1097/SLA.0b013e31825b3a2b.
- [27] Tan BR, Mcleod HL. Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer Clinical Studies[J]. Br J Cancer, 2011, 105(11):1654-1662. DOI:10.1038/bjc.2011.442.
- (收稿日期: 2016-01-06)
(本文编辑: 赵蕾)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2016 年投稿格式规范

根据 2016 年中华医学会杂志社关于编排格式规范的要求,本刊 2016 年第 1 期起投稿格式修订如下。

一、作者署名

建议罗列文章所有贡献者。

二、基金项目

要求以双语著录,中、英文分别置于中、英文摘要关键词下。基金项目左缩两字空小五号黑体,项目内容小五号宋体。

示例:(1) **基金项目:**国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2013CB532002)

Fund program: National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002)

(2) **基金项目:**国家自然科学基金(30271269)

Fund program: National Natural Science Foundation of China(30271269)

三、研究设计

1. 要求在摘要及正文中交代研究设计的名称和主要方法。

示例:

(1)摘要:

方法 采用横断面调查研究/回顾性队列研究/回顾性病例对照研究方法。收集/观察 XX 年 X 月至 XX 年 X 月 X 单位收治……的临床资料。

(2)正文:

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面调查研究/回顾性队列研究/回顾性病例对照研究方法。收集/观察 X 例 XXX 疾病患者的资料,其中男 X 例,女 X 例……

2. 遵循医学伦理基本原则

当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。要求提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。研究涉及实验动物时,材料与方法中需注明动物许可证号,实验操作是否遵循动物伦理操作规范。以上均需标注伦理学批准文号。

示例:本研究通过医院伦理委员会审批,批号为 XXXXXX。

四、利益冲突和作者贡献声明

要求著录于正文末、参考文献前。“利益冲突”“作者贡献声明”不与正文的层次标题连续编码。

五、参考文献

对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI,列于该条文献末尾。文后参考文献中著录符号应用英文状态下的符号著录。参考文献数量要求:论著≥22 条,外科天地、影像集锦≥20 条,综述≥25 条。建议引用高影响力期刊文献。

示例:

- [1] 刘欣,申阳,洪葵. 心脏性猝死风险的遗传检测管理[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(9):760-764. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.09.003.
- [2] 陈规划,张琪. 干细胞在肝移植中的应用现状及展望[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2012, 1(2):70-73. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2012.02.001.