

消融联合外科治疗结直肠癌肝转移策略

赵建军



〔作者简介〕 赵建军,国家癌症中心、中国医学科学院肿瘤医院腹部外科肝胆病区主任医师。目前担任中国医学促进会肝脏肿瘤分会委员、中国医学促进会胃肠道间质瘤分会委员、结直肠癌肝转移分会委员、神经内分泌肿瘤分会委员、医学科普分会常委委员,中华医学会全国社区医疗服务志愿团核心专家,清华大学医疗服务治理专家委员会专家,白求恩医学专家委员会肝胆胰外科专业委员会第一届副主任委员,中国医药教育协会医疗器械管理专业委员会肝胆分委会副主任委员。《肝癌电子杂志》编委。擅长腹腔镜肝癌切除术、开腹术中射频消融治疗原发性肝癌,同期或异期外科治疗胃肠道肿瘤及其肝转移瘤等。近 10 年来在医学类核心学术期刊发表研究性论文 50 多篇。参加国家级重大专项研究以及全球多中心临床研究等课题 20 余项。目前在国家重大公共卫生项目“全国城市癌症早诊早治项目”中担任肝癌组组长。主要研究方向为原发性肝癌发病机制、早诊早治、预防复发转移及结直肠癌肝转移、胃肠道间质瘤、神经内分泌肿瘤诊治研究等方面。

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.001

肝转移癌也称为继发性肝癌,多来自胃肠道、肺、乳腺、黑色素瘤和内分泌肿瘤,其中胃肠道恶性肿瘤肝转移较为常见,尤以结直肠癌最为多见。我国结直肠癌发生率在不断升高,过去的几十年间提高了 2 ~ 4 倍。有 25% 的结直肠癌患者在初诊时即伴有同时性肝转移,在整个病程中有接近 50% ~ 60% 的患者会出现肝转移,这些患者总体的 10 年生存率仅为 5% 左右。因此,如何改善结直肠癌肝转移患者的预后成为了结直肠癌治疗中的重要部分^[1]。

一、提高手术切除率是改善肝转移癌预后的关键

肝转移病灶往往是肿瘤患者唯一或者最致命的病灶,影像诊断和病理学诊断是诊断常用方法,外科联合全身化疗、放疗、消融治疗、生物治疗等多学科合作的综合治疗是原则,外科手术的原则是去除有活性病灶或者控制严重症状。结直肠癌肝转移的治疗涉及多个科室、多个脏器、多种手段,而且外科治疗创伤大、风险高、时间长,治疗后患者出现并发症种类多、更复杂、更隐蔽,因此结直肠癌肝转移患者治疗恢复需要外科医生更多关注。

结直肠癌发生率及病死率居全球恶性肿瘤第 5 位,依据 2013 年北京市肿瘤防治研究办公室对全市 2006 ~ 2011 年现患的约 12 万病例进行了随访,结直

肠癌发生率和病死率均有逐年上升的趋势,男性为第 2 位,女性为第 3 位。肝脏是最常见远处转移部位和最关键预后因素,20% ~ 25% 是同时性肝转移,40% ~ 50% 是异时性肝转移,其中可切除的肝转移病灶只有 10% ~ 25%。

在临床工作中,肝脏转移瘤类型可大致分为 3 类:①不可切除肝转移灶;②潜在可切除肝转移灶;③不可切除肝转移灶。第 1 类患者,治疗原则倾向全身化疗加外科手术切除原发灶(预防因原发病灶进展导致的出血、梗阻、穿孔等需要外科干预的并发症);第 2 类患者,依据患者全身状态、原发灶和转移灶具体情况(在病情的进展中,原发灶和转移灶谁扮演主要角色),可选择切除原发病灶加系统化疗再切除转移灶或者全身系统化疗后同期/分期切除原发病灶和转移灶;第 3 类患者,依据患者具体情况给与系统化疗后同期切除原发灶和转移灶或分期/同期切除加系统化疗^[2,3]。

在临床实际工作中如何判断区分“可切除病灶、潜在可切除病灶和不可切除病灶”尚未有统一定论,主要依据治疗团队外科医生的经验和手术技巧、患者的一般身体状态和合并疾病等来判断。随着迅速进展的肿瘤化疗药物的改变(靶向药物)和外科手术技术的提高、更多先进局部治疗手段(消融技术、立体定向放疗等)的参与,可切除性的定义发生了改变。传统可切除选择标准是:转移瘤位于单叶,转移灶 ≤ 3 个;肿瘤最大直径 < 5cm;异时性肝转移病灶;无肝外

基金项目:首都卫生发展科研专项基金资助项目(2014 - 1 - 4022)

作者单位:100021 北京,国家癌症中心、中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科

转移灶并且切缘 $>1\text{cm}$; 年龄 <65 岁。目前可切除的新定义是只要残肝容量足够 ($>30\%$) 就应积极切除; 只要外科技术和患者身体条件允许切除并达到局部病灶 R0 的控制, 双叶并非禁忌证, 病灶数 >3 个提示预后差; 转移灶直径 $>7\text{cm}$ 预后差, 但仍可争取切除, 同时切除或分期切除都可以实施; 同时肺转移或肝门淋巴转移都可切除 (局部控制); >70 岁亦可切除^[4]。临床研究显示, 手术切除显著改善结直肠癌肝转移患者的生存, 获得手术切除的患者 5 年生存率可达到 55% , 而没有获得手术切除机会的患者 5 年生存率为 19.5% , 提高手术切除率是改善预后的关键^[5]。

二、结直肠癌肝转移外科治疗的策略

结直肠癌肝转移外科治疗的策略可以包括以下几个方面: 多学科协作 (MDT) 指导下的个体化综合治疗为原则; 强化治疗前转化治疗, 提高外科切除率; 强化局部治疗手段在治疗中的作用; 微创理念 + 微创技术 + 快速康复贯穿治疗过程; 精细围术期管理降低患者手术风险和并发症; 通过精确的诊断 + 精准的手术 + 精细的康复以期达到精准外科治疗的目的。

1. MDT 指导下的个体化综合治疗为原则: 是结直肠癌肝转移治疗的前提和根本, 结直肠癌肝转移治疗的 MDT 团队包括肿瘤外科、肿瘤内科、放疗科、介入治疗科、影像诊断科、腔镜科、病理科和心理学科、护理团队等。越来越多的研究结果显示, 选择 MDT 团队作为结直肠癌肝转移诊治和随访的决策者, 可以更加客观地制定合理的诊断、治疗和随访方案, 增加各科室治疗间互相配合的协调性和默契程度, 可以明显提高患者的外科手术切除率和改善预后, 达到使患者受益的诊治核心目标。

2. 强化治疗前的转化治疗: 针对结直肠癌肝转移患者来说转化治疗是提高切除率的保障, 尤其是在临床判断属于“潜在可切除的肝转移”这组患者收益最大。文献研究提示, 在 $75\% \sim 80\%$ 不可手术切除的肝转移患者中经过转化治疗后肿瘤缩小, $10\% \sim 40\%$ 的患者可达到手术切除指征, 获取生存获益。肿瘤内科是转化治疗的主战场, 近 10 年快速发展的基因检测技术及化疗联合靶向药物应用显著提高了结直肠癌肝转移患者的疗效, 明确得出以下结论: 一线转化成功率高, 患者术后生存率高; 越早转化成功, 患者术后生存率越高^[6]。对于转化治疗后的外科切除时机也需要多学科紧密配合来确定, 对于潜在可切除的患者要经过 $6 \sim 8$ 周转化治疗后进行疗效评价, 最佳的

术前治疗时间是 $3 \sim 4$ 个月, 如评价为不可切除可以延长至 $6 \sim 8$ 个月, 如果 $3 \sim 4$ 个月后疗效不明显应考虑更换方案; 手术时机是常规化疗停止后 4 周左右, 加用贝伐单抗的患者要在停用后至少 5 周^[7]。

3. 强化局部治疗手段在治疗中的作用: 结直肠癌肝转移的局部治疗手段是 MDT 的重要组成部分。肿瘤局部精准治疗手段是指通过物理方法来杀伤肿瘤细胞的微创技术, 如射频消融技术、微波消融技术、纳米刀消融技术和立体定向放射治疗 (SBRT) 等, 与传统的手术及放化疗方法相比有四大优势: ①对早期肿瘤可起到及时有效的治疗作用, 对晚期肿瘤可造成瘤体大面积坏死、局限并抑制肿瘤细胞生长; ②为不可切除性肿瘤的治疗提供新的思路; ③局部疗效确切, 在控制和消除局部病灶方面, 与化疗和生物治疗相比具有一定优势; ④定位准确, 选择性好, 能最大限度地保护正常组织器官功能。其中最为常用的、与外科治疗密切相关的是射频消融和微波消融 (热消融技术) 治疗。热消融技术可以通过经皮、内镜或开放手术进行实施, 其治疗效果主要取决于肿瘤的解剖位置、数量、肿瘤类型以及操作者经验等因素^[8]。联合外科手术, 拓展了外科治疗肝转移瘤的范围, 使得部分不能够切除的肝转移瘤获得 R0 的治疗效果。纳米刀 (nanoknife) 肿瘤消融源于不可逆电穿孔 (irreversible electroporation, IRE) 技术, 是一种非热能的新型肿瘤消融技术, 目前已在全球一百多个肿瘤中心应用, 其先进性、安全性和有效性已得到验证。不可逆性电穿孔技术是近年新兴的局部治疗手段, 其工作原理是通过高压直流电场, 改变细胞的跨膜电位, 以非热依赖的方式破坏磷脂双层的完整性, 使细胞膜表面形成纳米级的穿孔。纳米刀是一款被 FDA 批准用于临床的 IRE 设备。与射频及微波消融技术相比, IRE 有两个重要特性: 一是可保留肝动脉、肝静脉、胆管等重要结构。IRE 通过破坏细胞膜诱导细胞凋亡, 而蛋白质构成的血管弹性或胶原结构及细胞外基质蛋白则不受其影响, 从而完整保留而不损伤血管和胆管结构。IRE 还可以减少瘢痕形成, 而不影响器官的代谢功能, 尤其适合肝脏和胰腺肿瘤消融^[9]。同时 IRE 不受能量扩散效应的影响, 传统消融手段在治疗肿瘤时, 肿瘤周围的血管可带走部分能量, 致使血管周围的肿瘤组织温度不均一而影响消融效果。而 IRE 的短脉冲短间隔可避免热的产生, 为非热依赖性消融, 不受的血管热扩散效应的影响, 从而实现均一完全的肿瘤消融, 降低肿瘤局部复发率。因此对一些位置靠

近大的血管神经干以及胆管、胰管、气管、肠管、输尿管等重要区域的肿瘤治疗有着独特优势。如果纳米刀消融仪可以在国内普及,联合外科手术将会对肝脏内第一、二、三肝门的转移肿瘤治疗发挥出独特优势。

三、消融联合外科治疗结直肠癌肝转移的优势

目前已经有较多的报道显示开腹手术术中射频消融能够取得比经皮射频消融更好的效果,因为这样能够更好地显露肝脏病灶,调整更好的角度以利于进行彻底的消融。射频消融治疗具有靶向精确,损伤较小的优势,适用于处理特殊部位(如肿瘤较小位于肝脏较为深在部位、肿瘤较小位于临近大血管或空腔脏器、肿瘤较小需要保留更多的残肝体积等情况)、化疗后肝损伤的患者等^[10]。

研究显示,消融联合化疗较单纯化疗使结直肠癌肝转移患者更加受益。同时也对射频消融治疗组和外科切除组做了比较,当转移瘤直径 $< 3\text{cm}$ 时两组治疗方式 5 年生存率比较差异无统计学意义^[11]。对于多发肝转移病灶的患者,手术联合射频消融不仅能够扩大可治疗患者的范围,而且可以减少患者肝脏手术的损伤。射频消融也存在着自身的一些限制:①对于 $> 3\text{cm}$ 的病灶射频消融效果尚有争议;②临近大血管的病灶在消融过程中会产生热量丢失,从而影响治疗的效果;③可能某些肿瘤在超声下显示不清晰,从而无法进行超声引导下射频消融;④由于其自身技术的限制,射频消融过程时间较长,不过随着技术的不断进步,这一点也在不断的改善。在结直肠癌肝转移的外科治疗中,应结合射频消融的优势和限制,严格把握适应证,在最小的损伤下为患者取得最佳的疗效^[12]。

结合笔者中心的临床经验,消融联合外科治疗结直肠癌肝转移的优势体现在以下几个方面:①配合外科切除治疗多发转移病灶;②配合外科切除优势病灶,消融治疗较为深在的肿瘤病灶;③切除优势病灶,消融较小病灶,最大限度保留残肝体积;④切除优势病灶,消融治疗邻近大血管、空腔脏器或膈肌的肿瘤病灶。

四、消融联合外科治疗结直肠癌肝转移实现了精准外科治疗的目的

精准医学是以个体化医疗为核心,以基因组测序技术为基础,以生物信息与大数据科学为手段,实现对特定疾病和特定患者进行个性化精准治疗为目的,提高疾病诊断与预防的效益。精准医学较个性化治疗更科学,精准医学的基础是精确的科学诊断,对发病机制精准的描述,对病情变化的精准判断,对治疗方案的精准制定及精确调整,对疗效精确地评估。在

结直肠癌肝转移的外科治疗过程中必须强调贯彻治疗全程的微创理念,将微创技术、精确的诊断、精准的手术、快速康复、精细围术期管理等理念联合起来,以寻求病灶清除、脏器保护、损伤控制、患者的人文关怀等外科要素达到平衡,实现精准外科为目的^[13]。

综上所述,外科治疗是结直肠癌肝转移患者获得良好预后的重要治疗手段,也是多学科综合治疗中的核心部分。微创技术如术中超声、术中射频的使用为肝转移灶的外科治疗带来了极大的便利,一定程度上扩展了手术的适应证,已成为外科治疗中不可或缺的部分。唯有全面的理解结直肠癌肝转移的外科治疗原则,严格把握手术指征,灵活掌握手术技巧和辅助技术,才能给患者带来最好的预后效果。

参考文献

- 姚宏伟,修典荣. 从 2014 年欧洲肿瘤内科学会指南再看结直肠癌肝转移规范化诊治进展[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(10): 1040 - 1045
- 蔡建强, Reeves ME. 结直肠癌肝转移外科治疗策略与实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 141 - 148
- 李小锋,魏寿江. 结直肠癌同时性肝转移机制研究新进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(11): 1603 - 1606
- Wang K, Liu W, Yan XL, *et al.* Role of a liver - first approach for synchronous colorectal liver metastases[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(6): 2126 - 2132
- Kopetz S, Chang CJ, 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
- Adam R, De Gramont A, Figueras J, *et al.* The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus[J]. Oncologist, 2012, 17(10): 1225 - 1239
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making[J]. Ann Oncol, 2012, 23(10): 2479 - 2516
- 张国宁,刘兆玉. 射频消融在结直肠癌肝转移中的临床应用进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(1): 59 - 61
- Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, *et al.* Irreversible electroporation can effectively ablate hepatocellular carcinoma to complete pathologic necrosis[J]. Clin Study, 2015, 26(8): 1184 - 1188
- 赵建军,毕新宇,赵宏,等. 射频消融在肝癌治疗中的若干问题[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(10): 753 - 754
- Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, *et al.* Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non - resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC40004)[J]. Ann Oncol, 2012, 23(10): 2619 - 2626
- Babawale SN, Jensen TM. Long - term survival following radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: A retrospective study[J]. World J Gastrointest Surg, 2015, 7(3): 33 - 38
- 段伟东,董家鸿. 精准外科理念的哲学思考[J]. 医学与哲学, 2016, 8(554): 19 - 22 (收稿日期:2017 - 04 - 28)
(修回日期:2017 - 05 - 04)