

本期导读 2020 年是全面建成小康社会的收官之年,也是脱贫攻坚的决胜之年。为推进健康中国建设、实现全面建成小康社会提供坚强的思想保障和强大的精神动力,更好地展现中国共产党领导下的卫生健康事业发展历程和取得的辉煌成就,结合新时代赋予的新内涵,《医学研究杂志》开设“全民健康助力全面小康”专题栏目,旨在展现我国建国以来医学领域基础、临床、科研工作的重大进展,促进医学领域的学术交流,宣传健康扶贫取得的成就和成功经验,展示全民健康的美好图景或历史意义。本期专栏推出的论文是《结直肠癌肝转移癌外科治疗现状》。我国居民结直肠癌发生率和病死率均位居恶性肿瘤的前 5 位,且发病年龄呈逐渐年轻化的趋势,但如今随着临床治疗策略及手术方式的不断进步,临床研究表明,通过手术切除肿瘤可以实现根治。在治疗方式上,经多学科团队这种医疗模式,多角度、多方面评估患者并制定更有针对性的治疗计划,使得一部分最初肝转移灶无法根除的患者,通过治疗后可以转化为可切除或达到无疾病证据状态,使患者预后得到提高,生活质量得到改善。

结直肠癌肝转移癌外科治疗现状

刘 军 付马墨阳



〔作者简介〕 刘军,医学博士,主任医师,副教授,硕士生导师,加州大学洛杉矶分校(UCLA)访问学者。目前担任首都医科大学附属北京友谊医院普外科、国家消化疾病临床医学研究中心普外分中心外三科副主任。被评为北京市卫生系统高层次卫生技术人才(学科骨干型),担任多家杂志编委和审稿专家。现主要从事肝、胆、胰疾病微创治疗。发表论文 30 余篇,其中 SCI 论文 3 篇(IF = 6.34)。主持省部级科研课题两项,参与多项国家级和省部级科研研究。获得中华人民共和国国家知识产权局实用新型专利 4 项。

摘 要 结直肠癌肝转移曾被认为是晚期疾病而没有手术机会,而现今研究表明,手术切除是可以实现根治的,而治疗目的及方法也有了很大改变。本文从可行手术切除病例的手术方式、手术时机以及手术技术等方面进行介绍,此外还介绍了目前对于不可切除的转移癌的治疗策略。

关键词 结直肠癌 肝转移 手术 介入治疗

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.001

我国居民结直肠癌发生率和病死率均位居恶性肿瘤的前 5 位,且发病年龄呈逐渐年轻化的趋势。约 25% ~ 30% 的结直肠癌患者出现结直肠癌肝转移(CRML),其中同时性及异时性各占 25%,虽然 CRML 为晚期疾病,且病死率占结直肠癌总病死率的 60% ~ 71%,但随着治疗策略及手术方式的进步,临床研究表明通过手术切除肿瘤可以实现根治^[1]。治疗目的也从传统意义上的 R0 切除变为无疾病证据

(no-evidence of disease, NED)。NED 的定义是指从当前病理学、影像学、分子生物学等检查中均未明确肿瘤存在的证据。而在治疗方式上,经多学科团队(multidisciplinary team, MDT)这种医疗模式,多角度、多方面评估患者并制定更有针对性的治疗计划,使得一部分最初肝转移灶无法根除的患者,通过治疗后可以转化为可切除或达到 NED 状态,使患者预后得到提高,生活质量得到改善^[2,3]。

一、可手术治疗的治疗策略

《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018

版)》提出肝转移灶手术切除的标准为: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,且要求保留足够的功能性肝组织(剩余肝脏容积30%~40%,采用三维CT、3D数字成像技术等有助于评估剩余肝脏容积);③患者全身状况允许,无不可切除或毁损的肝外转移病变,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^[4]。

1. 手术时机的选择:在行外科手术的时机选择上,Chen等^[5]研究有关切除时间(time to surgery, TTS)对CRML患者预后的影响,他们将TTS定义为从CRLM的诊断到首次行肝切除的时间。将281例患者分为短TTS(<3个月),中等TTS(3~6个月)以及长TTS(>6个月)。结果显示,虽然TTS的总生存期(OS)相似,但术后长TTS的总生存期(OS)[44个月,95%CI:34~52个月]较短TTS[59个月,95%CI:43~79个月]及中等TTS[63个月,95%CI:52~108个月]更差(P 均<0.01)。多因素分析($HR=1.6$, $P<0.01$)显示,术后OS与长TTS呈显著负相关。

2. 手术方式的选择:目前可切除CRML手术治疗中,手术方式的选择尚有多种选择。Raoux等^[6]在结直肠癌肝转移癌(synchronous colorectal cancer liver metastases, sCRLM)的手术治疗中,定义有3种方式:①“传统分步切除”,即首先切除原发灶而后切除肝转移癌;②“联合切除”,即同时切除原发灶及转移癌;③“肝优先切除”,即优先切除肝转移灶而后切除原发肿瘤。Raoux等^[6]将209例sCRLM患者分为3组,分别采用不同的切除方式,结果表明3种切除方式均为可行方式,且生存率比较差异无统计学意义,采用“联合切除”方案的患者可能出现更多的并发症。Slupski等^[7]将131例病例分为联合切除及分步切除,显示其长期生存率类似,因此手术方式可结合患者年龄、肿瘤直径及位置、患者经济状况等综合考虑决定。而国内也有研究表明,设置对照组为联合切除,试验组为分步肝切除,通过随访观察结果显示,试验组的预后生存率明显高于对照组,因为分步肝切除可实时检测到不易观察到的癌细胞转移,对于了解肿瘤进展以及降低残余肝脏肿瘤复发率十分有利。对于异时性肝转移癌中首选手术治疗,而其预后比同时性肝转移癌更好^[8]。对于肿瘤切除范围上来说,保留实质肝切除(PSH)与肝大部切除(MH)在多发性结直肠癌肝转移(CLM)患者中的效果仍是一个有争

议的问题。Donadon等^[9]研究显示,PSH在降低术后发生率和生存获益方面优于MH。只要在技术上可行,PSH应该被认为是替代MH的合适选择。

随着手术技术的进步,与腹腔镜下结直肠癌切除术加开放肝转移癌切除术比较,手术方式中采用腹腔镜切除原发灶及肝转移灶技术术中出血较少,术后住院时间较短,术后并发症指数(PMI)更低^[10]。对于基础状态较差,伴有多种基础疾病以及高龄、难以耐受手术的患者而言,腹腔镜手术相对传统开腹手术治疗优势更加明显。而随着3D腹腔镜技术的成熟,在直肠癌肝转移手术中较传统的腹腔镜技术相比,3D腹腔镜技术更容易进行分离、切割和缝合等外科操作,尤其对于靠近膈顶的肝脏肿瘤更便于手术切除。有国内研究表明,3D腹腔镜结合NOSE技术同期手术切除是可行的,由于无切口,术后患者可早期下床活动,减少并发症风险,但该术式缺乏远期疗效分析及对照,因此还需进一步研究^[11]。为了更加准确的定位手术部位,术中可采用吲哚菁绿(ICG)荧光影像技术于术中实时明确肝转移瘤的部位、直径及数目,为手术切除肝肿瘤导航,也为患者的R0切除提供依据,并且可以减少胆管损伤、胆汁漏等术后并发症,改善患者预后^[12]。

3. 射频消融:射频消融(radio frequency ablation, RFA)是一种通过CT或超声等影像技术,在影像学的引导下经皮穿刺,直接将射频电极插入肿瘤组织并发出高频射频波,使肿瘤细胞收到热能从而坏死的技术,RFA用于治疗残留于肝脏内无法切除或位置较深的肿瘤,以避免肝实质的损伤。对于肝脏转移癌直径<1.8cm的转移灶更为有效^[13]。行射频消融的时机可分为:①行肝转移灶切除时联合应用射频消融;②行手术治疗后再次行射频消融治疗。Chun等^[14]研究认为,腹腔镜直视下行射频消融与经皮穿刺射频消融术比较,并发症更少且程度更轻,肿瘤灭活更彻底。相对于单纯射频消融治疗,联合腹腔镜下或开腹直视下操作对于特殊位置(如靠近膈顶、膈肌以及第一、第二肝门等位置单纯依靠体外穿刺可能会造成损伤的转移灶所在部位)达到更小的损伤以及更好的预后。而由于射频消融具有精确、微创、可重复性的优点,对正常组织的影响较小,可减轻手术切除肝脏体积较大造成患者术后肝衰竭^[15]。同时也有研究表明,采用腹腔镜结直肠癌根治术联合肝转移灶射频消融术时,手术时间、术中出血量均小于单纯腹腔镜下结直肠癌根治术,术后并发症总发生率低于对照组,

而 1 年及 2 年复发率无明显差别^[16]。对于多发肝转移癌患者(肿瘤数目>4 个的患者),射频消融治疗联合外科手术切除可以获得更好的预后效果^[17]。Masuda 等^[18]研究显示,在肿瘤数目>4 个的患者中,手术切除联合 RFA ($n=68$) 和单纯切除($n=81$) 组的 OS 比较,差异无统计学意义(5 年 OS: 31.9% vs 34.1%, $P=0.48$),但复发率较单纯切除组降低。

二、不可手术治疗的治疗策略

有研究表明,首次就诊中可行根治性切除的结直肠癌肝转移患者仅占 10%~20%,且 5 年生存率较低。大部分患者首诊时并不存在直接手术治疗的机会,随着技术的发展,应用全身化疗、化疗联合靶向治疗、肝动脉导管栓塞术等方法,以期达到无疾病证据(no-evidence of disease, NED)的治疗目的并限期实施手术的治疗方法^[19]。

1. 全身化疗:全身化疗在术前应用可有效改善生存质量,并将不可切除的转移癌转化为可切除的情况实现根治,目前常用的化疗方案为 FOLFOX 方案及 FOLFIRI 等^[20]。有研究表明,单纯化疗方案联合靶向治疗可以取得更好的效果,FOLFOX 方案联合贝伐珠单抗治疗,通过不同的机制抑制肿瘤生长,可以取得更好的效果^[21]。在转化治疗后的手术时机选择上,有研究表明转化治疗联合靶向药物要注意毒性不良反应的发生,例如贝伐珠单抗可增加器官穿孔出血等风险。Ellis 等^[22]研究表明,停用贝伐珠单抗后 6 周进行手术治疗较为安全。Karoui 等^[23]研究显示,增加化疗周期数显著增加了围术期并发症发生率,术前行 6 个周期新辅助化疗后再行手术治疗,术后并发症发生率为 54%,而对照组为行新辅助治疗≤6 个周期,其术后并发症的发生率仅为 19%。从转化治疗的时间上来说,新辅助化疗应以不超过 6~8 个周期,或者不超过 3~4 个月为宜^[24]。

目前为了使转化治疗的生物利用度得到提高,纳米级药物传递系统(nanoscale drug delivery systems, NDDS)正在获得重视,它可以通过不同的传递通路提高药物的利用度,获得更好的效果。目前纳米制备的肿瘤治疗药物多集中在原位肿瘤的治疗上。肿瘤转移的病理机制复杂,原位肿瘤血管生成、血管浸润、循环肿瘤细胞、血管外渗透、靶器官生长、继发转移等过程受到多种因素的影响。临床医生、生物学家和制剂师仍然需要深入研究 NDDS 中抗转移的新靶点。同时,关于 NDDS 的临床安全性、毒性和有效性有待于进一步研究^[25]。

2. 介入治疗:肝动脉导管栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是一种新型的治疗不可切除的结直肠癌肝转移的治疗手段,其原理是将化疗药物沿肝动脉灌注到病灶部位,在药物的作用下可以造成肿瘤血管栓塞,阻止肿瘤区域的血供,也可使化疗药物得到延缓释放,提高了转移病灶内的药物浓度及药效持续时间,同时使化疗药物局限于肿瘤内局部,使全身药物浓度减少,化疗药物所导致的全身的不良反应也相应降低。有研究显示,TACE 治疗联合其他治疗方式可以获得更好的疗效,徐毅等研究 TACE 联合射频消融治疗结果显示,联合组临床疗效与疾病控制率(82.61%)均优于 TACE 组(63.04%),提示联合治疗能够有效提高结直肠癌肝转移患者的临床疗效,且联合组患者 PFS、OS 均长于 TACE 组,表明联合治疗对于患者预后具有重要意义^[26]。

有研究表明,在不可切除的肝转移癌中,射频消融临床效果确切,不良反应较小,和单纯全身化疗比较,采取射频消融治疗的总有效率为 96.67%,高于单纯全身化疗的 73.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)^[27]。最大直径≤3cm 且个数≤3 个的结直肠癌肝转移灶,射频消融能达到完全消融的效果,但射频消融的患者复发率高于手术切除^[28]。因此射频消融联合 TACE 可形成互补作用,在治疗不可手术切除的结直肠癌肝转移中可获得较好的治疗效果。原因可归结于:①TACE 后碘油积聚,可在 RFA 治疗时定位更加准确,在缺乏血供肿瘤的治疗中更加准确地发现病灶;②可彻底杀灭化疗残留病灶;③TACE 可延缓化疗药物的释放,从而延长化疗间歇期,可使患者得到充分的休养以接受二线或三线治疗;④部分肝转移患者经 RFA 治疗后表现为影像学完全缓解,可将化疗再次提升到“术后辅助”的阶段,也非常有利于患者心理状态的调整^[29]。

三、展 望

在以往的治疗观念中,结直肠癌伴肝转移的患者往往已经失去手术机会,现如今随着治疗策略及手术方式的进步,更多的研究表明手术切除可以实现根治。而治疗目的也从传统意义上的 R0 切除变为无疾病证据,因此越来越多的结直肠癌肝转移的晚期患者获得了手术治疗的机会,从而得到延长生命甚至 NED 的可能。在施行手术的时机上,现在的研究大多以发现肿瘤 3 个月及 6 个月为界限,而随着时间的延长,预后效果更差。在手术方式上,目前主要包括:①传统分步切除法;②联合切除;③肝优先切除。从

切除范围来讲,保留肝实质切除与肝大部切除的预后还有待于进一步研究。在不可手术治疗的治疗策略中,MDT 成为优化患者预后的方式,多种治疗方式联合应用效果可能优于单一治疗方式。因此,当前的研究已经为治疗结直肠癌肝转移提供了多角度的思路与方式,应当拓宽思路,以期为患者带来更好的预后。

参考文献

- Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, *et al.* Colorectal cancer liver metastases – a population – based study on incidence, management and survival[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 78
- 肖永胜,郭磊,叶青海. 结直肠癌肝转移外科治疗[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(4): 294 – 296
- 李有国,张洪义. 结直肠癌肝转移的外科治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 889 – 891
- 秦新裕,许剑民,任黎,等. 2018 版《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》解读[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(1): 9 – 13
- Chen EY, Mayo SC, Sutton T, *et al.* Effect of Time to Surgery of Colorectal Liver Metastases on Survival[J]. J Gastrointest Cancer, 2020, Online ahead of print
- Raoux L, Maulat C, Suc B, *et al.* Impact of the strategy for curative treatment of synchronous colorectal cancer liver metastases[J]. J Visc Surg, 2020, Online ahead of print
- Slupski M, Jasinski M, Pierscinski S, *et al.* Long – term results of simultaneous and delayed liver resections of synchronous colorectal cancer liver metastases[J]. ANZ J Surg, 2020, Online ahead of print
- 任黎,钱晟,秦新裕,等. 6669 例结直肠癌同时性和异时性肝转移患者不同治疗策略的预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(4): 337 – 341
- Donadon M, Cescon M, Cucchietti A, *et al.* Parenchymal – Sparing Surgery for the Surgical Treatment of Multiple Colorectal Liver Metastases Is a Safer Approach than Major Hepatectomy Not Impairing Patients’ Prognosis: A Bi – Institutional Propensity Score – Matched Analysis[J]. Dig Surg, 2018, 35(4): 342 – 349
- 王勇,胡俊,张冬生,等. 腹腔镜下结直肠癌肝转移一期切除的临床研究[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2015, 6: 653 – 655
- 陈俊生,张红亮,那兴邦,等. 3D 腹腔镜与传统开腹手术切除结直肠癌肝转移病灶的安全性比较[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(7): 564 – 566
- 赵英杰,王宏光,董光龙. 吡啶菁绿荧光影像在结直肠癌肝转移患者肝切除手术中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(4): 305 – 307
- Nakajima T, Aihara T, Ikuta S, *et al.* Radiofrequency Ablation for Colorectal Liver Metastases[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2018, 45(13): 1791 – 1793
- Chun YS, Vauthey JN. Local Therapy for Colorectal Liver Metastases;

Establishing Today’s Level of Evidence and Defining Tomorrow’s Roadmap[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(9):373

- 何祖坤,邱有玉,丁珏宁君,等. 腹腔镜结直肠癌切除联合肝转移灶射频消融术治疗结直肠癌肝转移的效果[J]. 临床医学, 2019, 39(5): 1 – 4
- 刘九思. 腹腔镜下结直肠癌切除联合肝转移瘤射频消融术对结直肠癌患者临床疗效及预后的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(23): 3826 – 3828
- Kykalos S, Vergadis C, Garoufalia Z, *et al.* Treatment of colon cancer with multiple liver metastases[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2020, 33(1): 55 – 56
- Masuda T, Margonis GA, Andreatos N, *et al.* Combined Hepatic Resection and Radio – frequency Ablation for Patients with Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Viable Option for Patients with a Large Number of Tumors[J]. Anticancer Res, 2018, 38(11): 6353 – 6360
- 吴钢,蔡端. 初始无法手术的同时性结直肠癌肝转移的转化治疗[J]. 上海医药, 2018, 39(23): 36 – 41,44
- 闫鸣,程石,冯国勋,等. 结直肠癌肝转移的转化治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 892 – 895
- 肖正红,翟焕阁,王苏芳. 贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗 66 例结直肠癌肝转移患者的临床疗效[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(7): 144 – 146
- Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 4853 – 4855
- Karoui M, Penna C, Amin – Hashem M, *et al.* Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. Ann Surg, 2006, 243(1): 1 – 7
- 王福龙,潘志忠. 结直肠癌肝转移转化治疗后手术时机及术式选择[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(8): 656 – 659
- Hong Y, Rao Y. Current status of nanoscale drug delivery systems for colorectal cancer liver metastasis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108764
- 徐毅,唐岩,丁波,等. TACE 联合射频消融治疗结直肠癌肝转移的疗效及生存分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(11): 673 – 677
- 陆晓,段成洲,尹治清. 射频消融在不可切除结直肠癌肝转移中的应用效果[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(10): 1504 – 1505
- 李广涛,朱晓琳,何红莹,等. 射频消融与手术切除治疗结直肠癌肝转移的疗效比较[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(7): 487 – 492
- 张世杰,石明,方万强,等. 射频消融联合肝动脉栓塞化疗治疗无法切除的结直肠癌肝转移瘤的疗效[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(4): 356 – 359

(收稿日期:2020 – 05 – 19)

(修回日期:2020 – 07 – 09)