

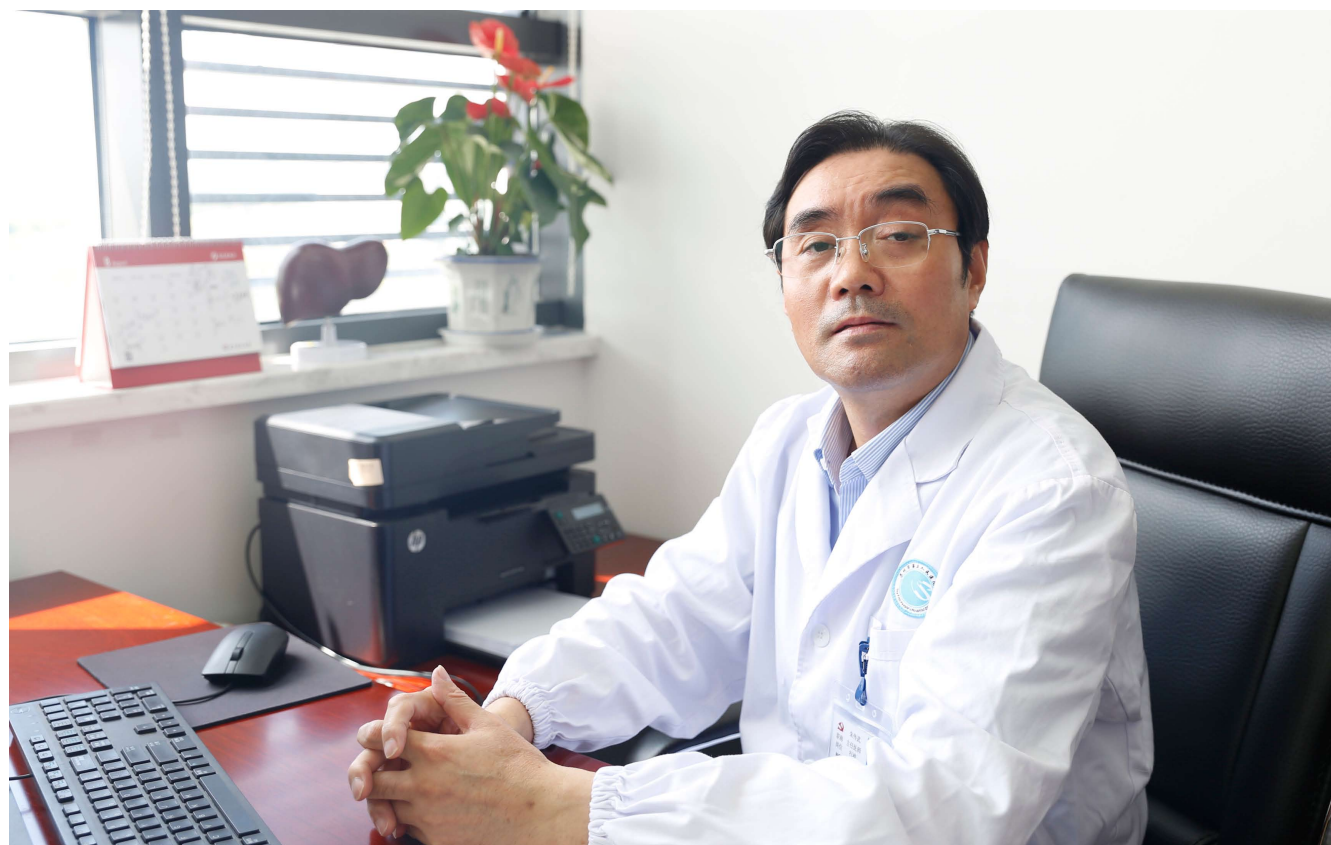
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 18 日 第 26 卷 第 29 期 (Volume 26 Number 29)



29/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

二零一八年十月十八日

第二十六卷

第二十九期



目次

2018年10月18日 第26卷 第29期 (总第613期)

述评

1677 转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义

秦建民

基础研究

1688 利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究

宣宁昕, 俞文芹

临床研究

1696 能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值

陈杰, 梅桂丽, 黄浩

1701 综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍

文献综述

1707 肝内胆管癌的分子靶向治疗进展

奚松阳, 房栋, 霍介格

临床实践

1717 双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨

方红斌, 朱焰

1723 三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析

沈军权, 徐焕军

1729 针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响

孙秋月, 周建英, 杜丽云

消 息

- 1687 《世界华人消化杂志》栏目设置
1716 《世界华人消化杂志》正文要求
1722 书讯
1728 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1734 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染科, 主要从事病毒性肝病的临床诊治和科研工作. 现任中国医师协会整合医学分会整合感染病防控与管理专业委员会常务委员, 中国脂肪性肝病治疗协作组委员, 江苏省中西医结合学会感染病专业委员会副主任委员、肝脏病学分会常务委员, 苏州市医学会、苏州市中西医结合学会肝病专业委员会主任委员. 主持各类科研基金资助课题20余项, 获得省、市级科技奖励10余项, 在国内外学术期刊发表论文90余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 29 Oct 18, 2018

EDITORIAL

- 1677 Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer

Qin JM

BASIC RESEARCH

- 1688 Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease

Xuan NX, Yu WQ

CLINICAL RESEARCH

- 1696 Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma

Chen J, Mei GL, Huang H

- 1701 Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy

Hei WC, Jiang CJ, Ma SZ

REVIEW

- 1707 Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma

Xi SY, Fang D, Huo JG

CLINICAL PRACTICE

- 1717 Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors

Fang HB, Zhu Y

- 1723 Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy

Shen JQ, Xu HJ

- 1729 Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer

Sun QY, Zhou JY, Du LY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 29 Oct 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗.

作者贡献分布: 本文由秦建民单独完成.

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com
电话: 021-81887682

收稿日期: 2018-06-08

修回日期: 2018-07-13

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-10-18

Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer

Jian-Min Qin

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Correspondence to: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2018-06-08

Revised: 2018-07-13

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-10-18

Abstract

The liver is one of the most common target organs for metastasis of malignant tumors, with a metastasis rate of 11.1%. Approximately 40% of patients with malignant tumors will develop liver metastasis. Metastatic liver cancer not only exhibits individualized difference in the origin of primary tumor, tumor gene,

and biological behavior, but also varies in the stage of progression, anatomic characteristics, organ function, and complications. In view of the different sources and pathways of metastatic tumors, the treatment of metastatic liver cancer involves two aspects: primary tumor and liver metastasis. How to choose surgery, local ablation, chemotherapy, molecular targeted drugs, endocrine therapy, biological and immune therapy, and radiotherapy as well as the treatment opportunity rationally is the key to the treatment of metastatic liver cancer. Advanced imaging techniques are used to determine the size, number, location, and blood supply of metastatic liver cancer, so as to provide an objective basis for making an accurate individualized treatment plan for metastatic liver cancer. At present, any single therapy for metastatic liver cancer has its own indications. If a metastatic liver tumor cannot be resected radically, the use of a single therapy is difficult to cure or control the progression of the tumor. In this case, it is necessary to combine two or more than two kinds of treatment methods to achieve the synergistic effect. According to the specific condition of patients with metastatic liver cancer, the individual characteristics of the patients should be analyzed by experienced clinicians to formulate an individualized treatment plan in accordance with the principles of evidence-based medicine, so as to make the patients benefit most from the plan, improve the quality of life, and prolong the survival time.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metastatic liver cancer; Individualized treatment; Clinical significance

Qin JM. Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1677-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1677.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1677>

摘要

肝脏是恶性肿瘤转移最常见的靶器官之一, 转移率为11.1%; 恶性肿瘤患者40%出现肝转移. 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体化差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异. 针对转移肿瘤来源和途径不同, 转移性肝癌治疗涉及原发肿瘤和肝转移肿瘤两个方面, 如何合理选择手术、局部消融、化疗、分子靶向药物、内分泌、生物免疫、放射等治疗方法及治疗时机, 是转移性肝癌治疗的关键. 利用现代先进的影像学技术明确转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位、血供等情况, 为精确制定转移性肝癌个体化治疗方案提供客观依据. 目前任何一种治疗转移性肝癌的方法均有其各自的适应证, 对于不能手术根治切除的转移性肝癌, 单一治疗方法难以达到治愈或控制肿瘤进展, 需要两种或两种以上治疗方法有机地联合, 达到协同增效的治疗效果. 依据患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 才能使转移性肝癌患者最大程度获益, 改善患者生存质量, 延长生存期.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 转移性肝癌; 个体化治疗; 临床意义

核心提要: 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异. 依据患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 才能使转移性肝癌患者最大程度获益.

秦建民. 转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1677-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1677.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1677>

0 引言

肝脏是恶性肿瘤转移最常见的靶器官之一, 由于肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供, 血流丰富, 而且门静脉引流多个脏器的血液回流, 导致胃肠肿瘤经门静脉转移入肝, 肺癌、乳腺癌等经肝动脉转移入肝, 胆囊癌经淋巴通路或直接侵犯转移入肝. 肝脏是仅次于淋巴结的恶性肿瘤最常见转移部位, 转移率为11.1%; 恶性肿瘤患者40%出现肝转移. 结直肠癌患者肝转移率高达60%-71%, 胃癌为5%-29%, 肺癌为43.5%, 结直肠癌是肝脏转移最常见的恶性肿瘤^[1,2]. 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、

肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体化差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异, 这些差异导致转移性肝癌与原发性肝癌不同, 在肿瘤的治疗和患者预后方面存在极大差异. 因此, 针对转移肿瘤来源和途径不同, 转移性肝癌治疗涉及原发肿瘤和肝转移肿瘤两个方面, 如何选择手术、局部消融、化疗、分子靶向药物、内分泌、生物免疫、放射等治疗方法及治疗时机, 是转移性肝癌治疗的关键. 由于转移性肝癌具有自身的特殊性, 需要依据患者的具体情况入手, 分析其个体特性, 有针对性的“量身定制”, 结合医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 建立个体化的综合治疗模式. 本文结合相关文献和作者临床实践, 对转移性肝癌个体化治疗方案的选择加以论述.

1 精准明确肝转移肿瘤数目、大小和分布是个体化治疗方法选择的前提

肝内转移肿瘤的早期发现和定性诊断是有效治疗的前提, 通过影像学(超声、螺旋CT和MRI等)检查大多数转移性肝癌通过典型的影像学表现能够确诊. 由于肝转移瘤主要以肝动脉供血为主, 门静脉血液供应主要局限于肿瘤的边缘或不参与供血, 但通过肝窦仍与肿瘤血管有血液交通. 50%以上直径达1.5 cm的肝脏转移瘤周边有明显的门静脉供血, 而直径在200 μm的转移灶, 它的主要血供来源于肝窦, 未见肝动脉的滋养血管^[3-5]. 血供特点和肿瘤生物学行为的差异导致肝脏转移瘤不同的影像学表现特征: 渐进性强化型、无明显强化型、快进快出型、边缘花环样强化型、混合型^[6]. 转移性肝癌的影像学多样性表现, 极易与肝囊肿、肝腺瘤、肝局灶结节性增生、炎性假瘤和肝血管瘤等肝脏良性疾病相混淆造成误诊. 王萍回顾性分析120例经病理检查确诊的转移性肝癌, 结果发现B超确诊率为86.7%, 漏诊率为13.3%, CT确诊率为90.0%, 漏诊率为10.0%^[7]. 超声造影对于转移性肝癌的检出敏感性为83%-95.4%, 较常规超声检出率(40%-76.9%)和准确性显著提高^[8]. 腹部增强MRI和增强CT检出肝转移肿瘤敏感性分别为81.1%和74.8%, 特异性分别为97.2%和95.6%, 增强MRI对于判断肝转移灶的敏感性明显优于增强CT, 尤其在检出<1 cm肝转移肿瘤增强MRI更具有优势^[9]. 普美显(Gd-EOB-DTPA, 钆塞酸二钠)是一种新型肝细胞特异性MRI对比剂, 转移性肝癌的肿瘤细胞因为不具备正常肝细胞的功能而不能摄取Gd-EOB-DTPA, 增强后肝细胞特异期无强化表现为低信号, 而正常肝组织强化较明显, 显著提高肝脏小病灶的显示, 尤其<1 cm转移瘤灶^[10]. 与增强CT相比, 普美显增强MRI对于转移性肝肿瘤病灶诊断敏感

性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断正确率分别为95%、95%、95%、100%、95%, 而增强CT分别为63.2%、63.2%、63.2%、36.8%、63.2%, 普美显增强MRI对于肝脏转移肿瘤的显现能力显著优于增强CT^[11]. PET-CT检测肝转移瘤阳性率高, 检出率为96.04%-97%, 尤其对检测肝内小病灶具有更高的敏感性, 可以准确发现肝转移灶大小、形态、数目, 明确病灶与周围组织关系, 判断病灶性质和肝段受累情况^[12,13]. Grassetto等^[14]利用PET-CT检查已诊断明确的孤立性肝转移瘤患者, 结果使28%患者改变了治疗方案. PET-MRI是PET与MRI两种技术实现同步数据采集并图像融合, 获得人体结构、功能和代谢等全方位的信息, 能够更加清楚地显示软组织病变情况, 具有高分辨率, 极大提高了分子影像图像的质量, 以及与组织分子结构、分子代谢和功能代谢相关的精细图像, 并减少辐射危害, 为临床疾病诊断提供了更加可靠和客观的信息. PET-MRI在肿瘤的鉴别诊断、分期、疗效评估和复发检测方面准确性极大提高, 同时由于融合图像能够确定病灶的精确位置及与周围组织的解剖关系, 在确定肿瘤放射治疗生物靶区和制定外科手术切除范围等方面有着明显的优势, Seemann等^[15]用¹⁸F-FP-Gluc-TOCA(¹⁸F-fluoropropionyl-Lys-Tyr-octreotate, 一种生长抑素受体配体显像剂)比较PET-CT和PET-MRI对胃肠道肿瘤患者转移病灶的诊断能力, 结果显示肝转移灶发现率分别50.9%和100%, 淋巴结转移灶发现率分别为100%和97.3%. Donati等^[16]分析比较PET-CT和PET-MRI肝转移肿瘤诊断能力, 诊断敏感性分别为76%、93%, 诊断准确性分别为85%、92%-96%. DSA检查技术是目前了解肝转移肿瘤血供情况的“金标准”, 能动态观察转移瘤血管显影的各个时相, 充分显示和反映病灶的血供, 确定其供血类型. 辛崇尚等^[17]采用血管造影技术发现转移性肝癌表现为乏血管型为53.2%、富血管型为24.5%、等血管型为22.3%, 乏血供是肝转移瘤血液供应的主要特征. Vlachos等^[18]研究发现DSA诊断转移性肝癌的敏感性为100%, 但特异性为33%. 因此超声造影、普美显增强MRI是目前能够精确转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位首选的影像学检查, 尤其提高直径<1 cm肿瘤检出率. 对于两种以上检查结果有差异或不能确定病变性质者, 可以选择PET-CT/MRI或DSA检查, 只有确定转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位、血供等情况, 才能为精确制定转移性肝癌个体化治疗方案提供客观依据.

2 各种治疗方法在转移性肝癌治疗中的作用

2.1 手术切除 恶性肿瘤肝转移手术切除是首选的治疗方法, 虽然手术切除率仅为30%-40%, 但根治性切除术

后5年中位生存率为38%-43.7%, 非根治性切除5年生存率小于10%^[19-22]. 目前转移性肝癌手术切除适应证^[23]: (1) 原发肿瘤灶能或已经切除; (2) 根据肝转移灶的大小、个数、位置和范围判断, 肝转移灶可完全切除(切缘阴性), 且余肝功能正常、余肝体积≥30%(达到50%较安全); (3) 全身状况允许, 心、肺、肾功能良好, 没有不可切除的肝外转移灶. 结直肠癌肝转移肝切除术后5年总生存率为58%, 胃肠道神经内分泌肿瘤肝转移肝切除术后5年生存率高达76%^[24]. 结直肠癌肝转移患者接受腹腔镜肝切除术后, 1年生存率与开腹肝切除术相当, 并有较好的3年生存率^[25]. 机器人肝切除术患者术后3年生存率与腹腔镜肝切除术相当, 但机械臂能够使术中操作更灵活, 视野更加开阔, 定位精准, 更适用于靠近大血管及肝后段的肿瘤切除^[26]. 随着腹腔镜器械的不断更新发展以及机器人肝切除技术的临床应用, 腹腔镜肝切除范围从局部切除、左肝外侧叶切除扩展到几乎任何肝段或半肝切除, 从小的单发病灶切除扩展到大病灶或多发病灶切除, 从初次转移肿瘤切除扩展到再发转移肿瘤切除, 中转开腹率为4.2%-12%, 术后1、3、5年总体存活率为97%、82%、64%^[27,28]. 对于超出手术切除适应证的转移性肝癌, 目前采用门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)的方法将肿瘤侧门静脉分支栓塞, 来促进残肝的增生, 然后再行肝肿瘤的根治性切除, 显著提高了肿瘤切除率和降低了术后“小肝综合征”的发生率^[29]. Giglio等^[30]研究发现术前PVE不增加转移性肝癌肝切除术后复发率, 不影响术后3年和5年生存率. 但PVE后再行肝切除术间隔时间太长(平均等待2-4 mo), 部分患者因肿瘤增大可能失去手术机会, 而且大部分PVE后肝脏增生程度有限(1 mo<40%), 难以满足再次手术. 因此, 德国Schlitt等^[31]首次应用联合肝脏离断和门静脉结扎分期肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)技术沿镰状韧带离断肝脏同时结扎门静脉右支治疗 I 期难以切除的肝门胆管癌患者, 结果发现8 d后增强CT扫描发现肝脏 II-III 肝段显著增生, 再次行扩大右半肝根治性手术切除肿瘤. ALPPS技术残余肝增生速度优于PVE, 1 wk左右剩余肝增生可达40%-160%, 肝肿瘤切除率达70%-100%, 而PVE后2-8 wk, 剩余肝增生为10%-46%, 肝肿瘤切除率为65%^[32,33]. Sandström等^[34]通过比较PVE后二期肝切除和ALPPS治疗转移性肝癌, 结果发现ALPPS技术肿瘤切除率为92%, 显著高于PVE后二期肝肿瘤切除57%, 且ALPPS未显著增加术后严重并发症、死亡率和阳性肝切缘. PVE和ALPPS技术的应用扩大了转移性肝癌根治性切除适应证, 显著提高了转移性肝癌肿瘤切除率和治疗效果, 但需要对患者肝脏肿瘤和全身心、

肺、肾和肝等脏器功能进行详细评估, 因为PVE有增加肿瘤生长(PVE后3 wk增长20.8%)和转移的风险, ALPPS具有高的并发症(59%-64%)和死亡率(12%-16%), 因此PVE和ALPPS技术应用必须结合本单位条件, 严格掌握适应证^[31,35]. 肝移植治疗转移性肝癌, 不受肝脏肿瘤大小、数目、部位和肝功能等因素制约, 能够完整切除肝脏转移肿瘤, 收到较好的治疗效果. Rosenau等^[36]报道了19例采用肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移患者, 5、10年生存率分别是80%和50%, 生存率明显优于局部治疗. Moris等^[37]系统分析了肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移, 发现肝移植术后1年、3年和5年生存率分别为89%、69%和63%, 肿瘤复发率为31.3%-56.8%, 影响预后因素为肝转移肿瘤占肝脏50%以上、Ki67和神经内分泌肿瘤部位. Dueland等^[38]依据血CEA、肿瘤大小、原发肿瘤术后肝转移时间和化疗期间疾病有无进展四个因素将结直肠癌肝转移患者分为高危组(血CEA>80 μg/L、最大肿瘤直径>5.5 cm、原发肿瘤术后肝转移时间<2年、化疗期间疾病进展)和低危组(0-3个危险因素), 结果发现低危组结直肠癌肝转移患者肝移植术后5年生存率为75%, 而高危组为0, 说明具有高危因素的转移性肝癌肝移植疗效差. 由于肝移植不同于肝切除术, 不仅不同来源的肝转移肿瘤肝移植治疗效果不同, 而且术后需要长期应用免疫抑制剂, 增加术后肿瘤复发风险, 因此, 无论肝切除或肝脏移植用于转移性肝癌治疗, 必须明确排除肝脏以外肿瘤存在或肝外病灶可根治性切除, 严格掌握适应证和治疗时机.

2.2 局部消融治疗 利用影像技术(B超、CT或MRI)引导下对肿瘤靶向定位, 局部采取物理或化学方法直接杀灭肿瘤组织, 主要包括经皮、腹腔镜或开腹途径利用射频或微波、冷冻、无水乙醇、高功率聚焦超声等方法消融肿瘤. 准确界定肿瘤的边界及范围是提高肝癌局部消融治疗疗效的先决条件, 术前超声定位与术后肿瘤残留率密切相关, 对于清晰定位肿瘤者, 术后残留率为6%, 而定位不清者残留率为20%^[39]. 近年来三维影像技术的快速发展, 为肝脏肿瘤局部消融精准治疗提供了良好的技术平台, 三维超声可以提供肝脏肿瘤的立体结构, 帮助判断肿瘤与周围组织的空间位置关系, 提供容积信息, 通过三维能量定量分析, 进行肿瘤内微血管的评估. 三维立体适形技术是在增强影像扫描的基础上, 利用数字重建方式将平面图像构成立体图像, 显示其位置与毗邻关系, 精确计算出肿瘤的体积, 并对不规则的瘤体及其周边的解剖结构进行立体的观察及定位, 很好地显示肝肿瘤的位置、形态及与周边正常肝组织的关系, 模拟测算射频消融进针的数目、线路、角度、深度等一系列信息, 使损毁区与癌灶的立体结构区相吻合, 力求

完全损毁肿瘤病灶, 最大限度地减少残留病灶^[40]. 虚拟导航结合了超声实时性与CT或MRI高分辨率的优点, 可以更好地显示肿瘤的边界及范围, 其引导下实施肝脏肿瘤精准消融, 能够显著提高肝脏肿瘤疗效, 降低肿瘤残留率. 目前用于肝脏肿瘤治疗的各种微创技术由于治疗途径和杀灭肿瘤作用机制存在差异, 对患者肝功能、肿瘤大小、血供、数目、分布、血管侵犯、与邻近脏器关系等情况要求不尽相同, 选择合适的微创治疗方法不仅是提高疗效, 延长复发肝癌患者生存期的关键, 而且是减少治疗引起相关并发症发生的重要一环. 笔者结合自己的临床实践, 总结转移性肝癌局部消融治疗的适应证^[41]: (1)肿瘤直径≤3 cm, 数目≤5个; (2)肿瘤能够切除, 但合并心、肝、肺、肾等重要脏器功能严重障碍, 不能耐受手术切除; (3)肿瘤能够切除, 但患者不愿再次手术; (4)肿瘤位置深, 临近大血管, 手术根治性切除困难或转化治疗失败. 但是对于肿瘤体>5 cm, 数目>5个, 肝功能Child-Pugh分级C级、顽固性腹水、出凝血机制严重障碍、恶液质、意识障碍, 机体存在严重感染, 合并肺、骨、脑等多处脏器转移而无法治疗的转移性肝癌患者不适合局部消融治疗. 转移性肝癌的肿瘤大小与局部消融效果密切相关, 肿瘤直径越大, 局部肿瘤进展的发生率越高, 肝内肿瘤<3 cm、3-5 cm、≥5 cm者射频消融后局部肿瘤进展发生率分别为4.0%、13.0%和30.4%; 肿瘤直径>3 cm, 早期复发率较高, 且与组织类型无关, 这可能与大肿瘤消融时需要多点布针, 在各个球形的损毁区间留下无法重叠的盲区, 致使肿瘤损毁不彻底, 无法达到整个肿瘤区域的完全凝固坏死^[42,43]. 刘宏云等^[44]采用CT引导下经皮无水酒精消融治疗直径<3 cm乏血性肝转移瘤, 肿瘤完全坏死率为88.2%, 肿瘤残留需要多次消融治疗. 对于邻近胃肠、膈肌、胆囊和肝表面的肝脏肿瘤由于缺乏安全性, 很可能导致肿瘤消融不彻底, 复发率高, 易出现并发症等, 根据肿瘤的大小、数目、位置及形态, 采用单针、双针或多针进行单点或多点消融, 消融区域完全覆盖并超出癌周范围至少0.5 cm, 对无明显包膜的肿瘤扩大消融范围达1 cm. 邻近胃肠、膈肌、胆囊和肝表面的肝脏肿瘤早期微波消融灭活率分别为90.3%、89.5%、91.7%和93.1%, 局部复发率分别为9.1%、9.9%、8.1%和7.0%, 各组间早期灭活率及局部复发率差异均无显著性, 1、2、3年患者生存率分别为81.9%、60.8%、50.6%^[45]. 纳米刀(nanoknife)是基于不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)的原理, 使穿刺到病灶的电极产生高压直流电脉冲, 在细胞膜打上纳米级的孔, 形成不可逆的孔隙, 通过改变细胞膜的通透性诱导细胞凋亡从而达到肿瘤细胞消融的目的, 由于血管和神经中含有

的结缔组织和弹性纤维,其细胞膜缺少产生不可逆电穿孔的磷脂双分子层,在保证消融效果的基础上最大限度地降低了对正常血管、神经等组织的损伤程度,不可逆电穿孔不会造成血管和神经的严重伤害,弥补了采用物理消融治疗特殊部位病变的不足,拓宽了肝肿瘤治疗的适应证^[46,47]。Cheung等^[48]使用纳米刀消融治疗肝癌,整体上肿瘤灶完全消融率为72%,而<3 cm的肿瘤灶完全消融率为93%。植入¹²⁵I放射性粒子能够持续不断地释放低能量的 γ 射线,直接作用于肿瘤细胞的DNA,使DNA单链或双链断裂,产生自由基直接导致肿瘤细胞死亡。局部放射粒子植入使肿瘤靶区局部放射剂量能够有效控制,减少肿瘤靶区外的放射损伤;最大程度地消灭肿瘤。对肝转移瘤总有效率为81.9%,1年肿瘤局部控制率为75%,疗效与肿瘤性质、粒子活度、数量、空间分布、处方剂量有关^[49,50]。影响局部消融治疗转移性肝癌疗效最大的问题是肿瘤残留,我们利用CEUS动脉期能够清晰显示多血供肿瘤病灶,门静脉期或延迟期能够清晰显示乏血供小转移灶肿瘤病灶特点,采用实时监控引导消融针能够精确进入病灶内,减少或避免反复穿刺病灶所致并发症,同时治疗后即刻进行超声造影来评估消融效果,准确性为95.2%,显著降低了微创治疗并发症,提高微创治疗杀灭肿瘤效果,而且利用CEUS可以精确地用于消融术后疗效评价和随访^[51]。因此,依据患者肿瘤大小、部位和数量,合理选择局部消融方法,制定个体化的治疗方案是提高局部消融的疗效及降低术后局部肿瘤残留和进展的关键,才能达到与手术等效的肿瘤学上完全根治,延长转移性肝癌患者生存期。

2.3 肝动脉栓塞化疗 直径>3 mm的转移性肝癌病灶血供主要来源于肝动脉,经肝动脉局部栓塞化疗时瘤体内的药物浓度是经门静脉给药的15倍,是全身化疗给药的400倍,化疗药物首次经过肝脏大部分会被吸收,但是肝动脉栓塞化疗受肿瘤分化程度、血液供给和碘化油局部滞留情况的影响^[52]。对于多、中等血供的肝转移瘤,在肝动脉灌注化疗的同时实施肿瘤滋养动脉栓塞,阻断肿瘤的血供,而对少血供肝转移瘤,则以肿瘤区域灌注化疗为主,可以采用肝动脉药盒导管系统连续灌注化疗提高疗效。依据原发病灶的细胞类型选择3-4种敏感的化疗药物,常用化疗药物有氟尿嘧啶类(5-FU, 氟尿苷或替加氟)、铂类(顺铂、卡铂或奥沙利铂)以及蒽环类(阿霉素或表阿霉素)、丝裂霉素、吉西他滨等。刘德华等^[53]经肝动脉灌注化疗治疗肝转移瘤,灌注化疗治疗的有效率比全身化疗高出2-3倍,肝动脉灌注化疗疗效明显优于全身化疗灌注化疗,1年生存率由44%提高到61%,2年生存率由10%提高到22%,肝动脉栓塞化疗有

效率为84.2%,显著优于肝动脉化疗灌注37.5%。陆若飞等^[54]研究发现经肝动脉栓塞化疗治疗胃癌肝转移,有效率和肿瘤控制率分别为76%和92%,1年、2年生存率分别为56%、16%,显著高于肝动脉灌注(有效率和肿瘤控制率分别为28%和68%,1年、2年生存率分别为40%、8%)。TACE治疗肝转移瘤的疗效受血供影响较大,肝转移瘤血供越丰富,携带化疗药物的碘化油沉积越多,阻断肿瘤血管越完全、时间越长,导致肿瘤缺氧、凋亡、坏死越多,疗效越好,生存率越高。淡绪国等^[55]研究显示肝转移瘤富血供者介入治疗有效率为83.3%,少血供者仅为50%。孟泽武等^[56]研究发现胰腺癌术后肝转移经肝动脉栓塞化疗1年、3年和5年生存率分别为33.3%、11.1%和0,显著优于全身化疗。肝动脉栓塞的碘油乳剂作为化疗药物载体能较长时间地滞留于转移瘤的瘤灶内,堵塞住肿瘤的血管,使肿瘤组织血供减少,阻断其营养,肿瘤缺血、缺氧发生坏死,同时能缓慢释放出所携带的化疗药物,延长其肿瘤内停留时间而发挥疗效,在肝动脉栓塞化疗治疗转移性肝癌中发挥重要作用。

2.4 化疗 转移性肝癌是由其它恶性肿瘤转移到肝脏形成的肿瘤,其性质不同于原发性肝癌,针对原发肿瘤的来源和生物学特性选择敏感的化疗药物进行转移性肝癌的治疗,治疗效果显著高于原发性肝癌。对结直肠癌仅伴肝转移患者给予联合使用卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗新辅助化疗治疗的疗效明显,40%患者的肝转移灶转为了可手术切除^[57]。无法手术切除的结直肠癌肝转移患者,分别给予FOLFIRI方案(由伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成)联合贝伐珠单抗治疗,结果显示FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗治疗能更好地改善患者的预后^[58]。Ye等^[59]针对KRAS野生型结直肠癌伴肝转移瘤患者,分别给予改良的FOLFOX6方案(由奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成)、FOLFIRI方案联合或不联合西妥昔单抗治疗,结果显示化疗联合西妥昔单抗治疗能提高患者肝转移灶的可切除率,提高患者术后生存率。李红梅等^[60]采用Xelox方案治疗胃癌肝转移,有效率为46.43%,1年、2年生存率分别为53.57%、28.57%。岳健等^[61]采用卡培他滨联合多西他赛治疗乳腺癌肝转移,客观有效率为54.1%,临床获益率为77.1%,术后1年、2年和3年生存率分别为70.6%、52.6%、33.8%,显著延长患者生存期。对不可切除或手术风险大的转移性肝癌,针对不同来源的肿瘤,采用不同的敏感化疗方案,不仅能够缩小病灶,提高II期手术切除率,而且提高患者无疾病生存率,延长生存期。

2.5 分子靶向药物治疗 通过特异性作用于肿瘤发生、发展过程中的某一个或某一些关键分子位点来杀伤或抑制肿瘤细胞,与传统化学疗法不同,分子靶向药物治

疗具有作用位点明确、不良反应小等特点. 在转移性肝癌的发生、发展过程中存在许多细胞信号转导通路的异常调节, 针对这些通路中的关键分子, 已研发了许多分子靶向药物用于转移性肝癌的治疗. 阿帕替尼是一种新型VEGFR-2抑制剂, 早期应用于胃肠晚期肿瘤二线及以上药物化疗失败患者, 近期阿帕替尼对转移性肝癌具有潜在较好的治疗效果, 阿帕替尼能够抑制肿瘤新生血管生成, 从而抑制肿瘤生长、转移, 在一定程度控制肿瘤的进程, 延长患者生存期^[62]. Ye等^[59]观察不可手术切除K-RAS野生型结直肠癌伴肝转移患者, 与单纯化疗相比, 化疗联合西妥昔单抗靶向药物治疗显著提高转移性肝癌的缓解率(57.1% vs 29.4%), 而且显著提高了肝转移肿瘤的R0切除率(25.7% vs 7.4%), 延长中位生存时间(30.9 mo vs 21.0 mo)和3年生存率(41% vs 18%). Bang等^[63]采用卡培他滨、环磷酰胺、顺铂联合曲妥珠单抗治疗胃癌肝转移, 疗效优于单纯化疗, 客观反应率(ORR)分别是47.3%和34.5%, 中位总生存期分别为13.8 mo和11.1 mo. 张华锋等^[64]应用舒尼替尼治疗肾癌肝转移, 总有效率为60%, 中位总生存期为28.9 mo, 显示出靶向药物治疗肾癌肝转移的价值. 目前对于结直肠癌肝转移经化疗联合靶向药物治疗转化, 增加了II期肝肿瘤切除率, 延长了患者生存期; 而对于胃癌、肾癌、肺癌、乳腺癌等出现肝转移, 分子靶向药物联合化疗、栓塞化疗和/或局部消融治疗能够增强肿瘤ORR, 提高疗效, 不同程度地延长患者生存期.

2.6 放疗 体部立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是一种外放疗技术, 对体部肿瘤进行精准定位的高剂量放疗治疗不同于传统常规放疗的低分割剂量(1.5-3.0 Gy)的多次分隔放疗, SBRT在保证治疗精度的前提下给予靶区较大的分割剂量(12-18 Gy)和较少分割次数的照射(1-6次). SBRT治疗能够很好地控制局部肿瘤且对周围正常组织的损伤小, 已用于转移性肝癌的治疗. SBRT用于转移性肝癌治疗适应证: (1)一般状况良好、ECOG评分0-1分, 肝功能良好; (2)血浆肝酶水平<3倍正常值, 凝血功能正常; Child-Pugh分级A或B; (3)肿瘤可控制且无肝外转移灶, 肝内转移灶≤5个, 直径<6 cm; (4)未受照射肝体积≥700 mL的患者^[65,66]. Yin等^[67]采用全肝低剂量超分割放射加局部加量治疗结直肠癌弥漫性肝转移患者, 全肝放疗总剂量为30.6 Gy, 局部加量分割方式1.5 Gy/次、2次/d, 中位生存期为19 mo, 1年、2年生存率分别为78.3%、14.3%, 明显地改善局部症状. Rusthoven等^[68]对肝转移灶最大直径<3 cm的患者, 采用SBRT治疗对恶性肿瘤患者肝转移灶的2年控制率达100%, 患者中位总生存期为20.5 mo. 目前临床实践已证明SBRT在肝转移癌治疗中的地位和

优势, 不仅要严格掌握适应证, 而且在计划和施行局部高剂量照射时, 要密切留意靶区邻近敏感器官的保护, 准确定位肿瘤及跟踪其运动, 从而最大限度保护周围正常组织, 减少正常组织不良反应, 更好提高转移性肝癌治疗疗效.

2.7 免疫治疗 恶性肿瘤通过影响抗原呈递过程、破坏控制T细胞抑制及激活的通路、募集免疫抑制类细胞, 及释放抑制免疫的活性因子等机制, 破坏免疫系统, 并将免疫调控转变成对肿瘤细胞有利的模式, 导致肿瘤的发生、发展^[69,70]. 肿瘤免疫治疗通过研发特异性抗体、多肽、蛋白质、小分子、细胞因子、溶瘤细胞病毒, 以及双特异性分子和各种免疫细胞等形式, 纠正机体异常免疫功能, 提高机体免疫能力产生对肿瘤免疫应答效果, 具有特异性强、作用持久、副作用小等特点. 肿瘤疫苗Sipuleucel-T、CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4)抑制剂Ipilimumab、双特异性抗体药物Blinatumoma、PD-1(programmed cell death-1)抑制剂(Pembrolizumab、Nivolumab、Atezolizuma)、溶瘤病毒疗法T-ve等相继免疫治疗分别用于白血病、黑色素瘤、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤治疗, 收到了良好的治疗效果^[71-76]. 生理状况下, 正常组织细胞表面的PD-L1与淋巴细胞表面的PD-1结合, 抑制淋巴细胞功能, 诱导活化的淋巴细胞凋亡, 从而防止自身免疫损伤保护正常组织器官. 恶性肿瘤的微环境诱导浸润T细胞高表达PD-1分子, 肿瘤细胞高表达PD-1的配体PD-L1和PD-L2, 导致肿瘤微环境中PD-1通路持续激活, PD-L1与PD-1连接后, T细胞功能被抑制, 削弱或者阻断其向免疫系统发出攻击肿瘤信号的能力^[77,78]. PD-1作为一个免疫检查点, 通过抑制PD-1/PD-L1, 促进异常T淋巴细胞凋亡, 减少调节性T细胞凋亡, 从而增强免疫系统抗肿瘤效果^[79]. Tumei等^[80]用PD-1抑制剂pembrolizumab治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌肝转移患者, 与未发生肝转移的患者相比, 肝转移与治疗低反应相关, 而且缩短无进展生存期(PFS), 侵袭性肿瘤边缘CD8⁺ T细胞减少与肝转移密切相关, 表明纠正机体免疫功能紊乱是转移性肝癌治疗与预防的关键措施之一. 近年来过继性T细胞免疫治疗通过对患者或供体T细胞体外改造, 再注入患者体内诱导细胞增殖, 靶向抗原特异性的肿瘤细胞, 改善其对肿瘤的免疫应答, 如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)、嵌合抗原受体NK细胞(CAR-NK)对特定肿瘤细胞产生强大持久的杀伤力, 在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、胶质瘤等恶性肿瘤的治疗疗效显著^[81-83]. 瞿霏霏等^[84]采用树突状细胞疫苗联合射频消融治疗结直肠癌肝转移, 外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺百分比明显升高, 显著改善患者机体免疫功能, 治疗有效率为92.31%,

提高患者1、2年生存率(69.23%、38.46%)。Katz等^[85]采用肝动脉灌注anti-CEA CAR-T免疫治疗CEA阳性的肺癌或结直肠癌肝转移患者,显著降低外周血CEA水平(基线水平下降37%),肝转移肿瘤出现坏死或纤维化,与IL-2联合应用,显著增加患者外周血IFN- γ 水平,延长患者生存时间。虽然肿瘤免疫治疗在血液肿瘤方面取得了显著的疗效,但在实体肿瘤方面肿瘤靶抗原仅为肿瘤相关抗原(如CD19、CD20、CEA、HER2、GPC3等),不是肿瘤特异性抗原,缺乏肿瘤特异性靶点,而且特异分子和免疫细胞难以进入肿瘤组织以及肿瘤微环境等因素而影响治疗效果,导致出现细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征、脱靶效应等严重并发症,因此通过寻找特异肿瘤细胞靶点,改变肿瘤组织微环境,增加特异抗体分子和免疫细胞进入肿瘤组织,才能降低并发症,提高肿瘤免疫治疗疗效。

3 个体化联合治疗是转移性肝癌治疗的内在要求

转移性肝癌的病因、发病机制、肿瘤细胞的生物学行为、治疗和预后与原发性肝癌存在本质的差异,治疗方案的制定不仅依据肿瘤的大小、数目、部位、血供以及原发肿瘤的生物学特性,而且要考虑患者意愿、剩余肝脏体积、医疗技术和各种治疗方法的指征。因此在制定转移性肝癌治疗方案时必须掌握患者最新的循证医学证据,在循证医学原则指导下进行治疗,结合医疗单位医疗技术、社会经济状况和患者意愿,临床医师通过仔细观察分析不同个体的差异,结合本人的临床经验和最佳证据,为患者制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案。目前任何一种治疗转移性肝癌的方法均有其各自的适应证,对于不能手术根治切除的转移性肝癌,单一治疗方法难以达到治愈或控制肿瘤进展,需要两种或两种以上治疗方法有机地联合,达到协同增效的治疗效果。即使手术根治性切除的转移性肝癌患者,术后3年复发率高达67%,经过新辅助化疗治疗后再切除术后3年复发率为58%,而经过转化治疗后再切除术后3年复发率80%以上,因此术后仍需要化疗和/或分子靶向药物等综合治疗预防肿瘤再复发或转移^[86,87]。肝转移肿瘤通过门静脉供血仅占10%左右,单纯静脉化疗缓解率仅28.6%^[88]。TACE治疗转移性肝癌使肝脏局部的化疗药物浓度高于静脉化疗,注入肿瘤滋养动脉的栓塞剂不仅能栓塞肿瘤血管,而且缓慢释放化疗药物,提高局部治疗效果,减少化疗药物毒副反应,尤其适合于多血供的肝转移肿瘤,但单纯TACE不能完全阻断肿瘤的血供,仅使20%-30%肿瘤组织完全坏死,肿瘤组织局部的缺血、缺氧可刺激血管内皮生长因子的分泌增加,促进新生血管的形成,主要与门静脉参与肿瘤周边血管、肿

瘤内动静脉瘘/吻合支和肿瘤组织脱落阻塞肝血窦使门静脉血流反流营养肿瘤细胞有关降低栓塞化疗的效果,导致单纯TACE难以有效根治转移性肝癌的重要原因^[89-91]。单纯PMCT治疗肿瘤直径>2 cm,肿瘤数目超过3个,肿瘤位于大血管、邻近胃肝胆囊和膈顶的复发或转移性肝癌,易出现消融不完全致周边残留癌细胞再次复发^[92]。因此当肿瘤缩小到一定程度时,有必要联合消融技术、放疗、全身化疗、靶向药物等其他局部或全身治疗协同作用,以求达到肿瘤组织的完全灭活,延长生存时间。TACE治疗可使肿瘤部分坏死缩小后再行射频消融治疗,使得消融范围尽可能完全覆盖肿瘤组织,达到完全损毁肿瘤的目的,而且有利于对PRFA术前未能发现子灶和CT/MRI漏诊的病灶进行治疗,从而减少术后的复发和转移^[93]。郭晓光等^[94]用替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗胃癌术后转移性肝癌,肿瘤完全消融率为89.74%、肿瘤局部复发率11.54%,显著高于TACE单纯治疗(67.78%、24.44%)。李金鹏等^[95]应用格列卫联合TACE治疗胃肠间质瘤肝转移,结果发现TACE联合靶向药物格列卫治疗后,患者中位生存期2.10年,1、2、3年的生存率分别为84.2%、73.7%、47.4%,明显优于单纯TACE治疗患者,中位生存期1.72年,1、2、3年生存率分别为69.2%、53.8%和19.2%,显示出TACE联合靶向药物治疗的协同增效作用。张崇高等^[96]应用TACE联合微波消融(PMCT)治疗转移性肝癌,肿瘤完全坏死率为83.33%,1、3年生存率分别为88.89%、50%,显著优于手术切除(74.60%、44.90%)和单纯TACE(71.80%、20.40%)以及单纯局部消融(54%、14%)、静脉化疗(33.33%、0)。周春泽等^[97]选择性PVE联合TACE治疗转移性肝癌,利用TACE和PVE完全阻断肿瘤血供和杀灭微小癌栓的作用,能够有效的控制和缩小肝转移肿瘤,与单纯TACE相比,显著改善转移性肝癌患者累积生存率,不增加并发症,是治疗无法手术切除转移性肝癌安全有效的选择。TACE联合体部伽玛刀放疗转移性肝癌的疗效明显优于单纯TACE或单纯放疗,3年总生存率为86.7%,优于手术切除(50%),表明TACE联合体部伽玛刀放疗具有协同增效作用^[98]。由于目前单一治疗方法很难治愈转移性肝癌,依据肿瘤和患者具体情况选择化疗联合局部消融、放疗、分子靶向药物等治疗,是减少肿瘤残留和再复发,提高转移性肝癌治疗效果的关键。

4 结论

转移性肝癌的治疗主要包括手术切除、局部微创消融治疗、化疗、放疗、分子靶向药物、免疫等方法,如何合理选择这些治疗方法更好地用于转移性肝癌的治

疗, 必须遵循个体化的治疗原则, 联合肿瘤外科、肿瘤内科、影像诊断科、放射治疗科以及介入治疗科医师成立多学科综合治疗团队(multidisciplinary team, MDT), 使不同科室的医师在同一时间了解患者的全部资料, 在会诊和讨论中促进不同学科之间的交流, 通过MDT制定出合理的个体化综合治疗方案, 使患者最大程度获益, 改善患者生存质量, 延长生存期。近年来随着三维影像成像技术在肝胆外科领域的应用, 为转移性肝癌手术风险评估和肿瘤切除方案的制定, 提供了精准的客观证据, 而且各种先进的能量平台和介入技术的不断研发和应用, 拓宽了肝脏肿瘤手术切除的适应证, 提高了手术切除率, 降低术后并发症。目前各种微创消融技术在转移性肝癌治疗中以创伤小、疗效好的优势被广泛应用于转移性肝癌治疗, 占据重要的临床地位, 我们在临床治疗转移性肝癌时发现, 严格掌握各种治疗指征, 每一种治疗有效率可达到50%以上, 尤其肿瘤热消融治疗有效率达到80%以上, 3年生存期达到50%左右, 对于肿瘤直径5 cm以上, 单一微创治疗方法难以达到完全灭活时, 多种方法联合治疗是提降低肿瘤残留, 高肿瘤治疗效果的重要选择^[41]。分子靶向药物治疗开启了转移性肝癌的转化治疗, 通过精准有效的药物转化治疗, 提高了转移性肝癌Ⅱ期切除率和疗效, 但是肿瘤的异质性和患者个体差异, 严重影响靶向药物干预靶点精准度, 如血管内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、巨噬细胞或者其他靶细胞, 因此, 需要针对转移性肝癌发生、发展分子机制的深入研究, 明确关键的信号通路和分子靶点, 研发更多高效、特异的分子靶向药物, 造福于更多的转移性肝癌患者。

5 参考文献

- Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 931-939 [PMID: 18517275 DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[9 31:MPOCRF]2.0.CO]
- 申丽君, 章真. 放疗在结直肠癌肝转移治疗中的价值. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 417-419
- Lin G, Hägerstrand I, Lunderquist A. Portal blood supply of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 53-55 [PMID: 6610332]
- Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, Choti MA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 91-95 [PMID: 8571914 DOI: 10.2214/ajr.166.1.8571914]
- 李智岗, 黄景香, 李顺宗, 时高峰, 梁国庆, 王红光. 韩捧银, 王琦, 谷铁树. 肝转移瘤的血供. *北京大学学报: 医学版* 2008; 40: 146-150
- 徐凡, 郭媛, 吴梅, 吴红珍, 江新青, 孔庆聪. 320层螺旋CT动态增强扫描对影像学表现不典型转移性肝癌的诊断价值. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2015; 4: 35-38
- 王萍. B超在诊断转移性肝癌的临床价值. *中国医药指南杂志* 2011; 9: 60-61
- Della Vigna P, Cernigliaro F, Monfardini L, Gandini S, Bellomi M. Contrast-enhanced ultrasonography in the follow-up of patients with hepatic metastases from breast carcinoma. *Radiol Med* 2007; 112: 47-55 [PMID: 17310292]
- 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: 674-684 [PMID: 20829538 DOI: 10.1148/radiol.10100729]
- Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, Ekman M, Niebecker R, Gschwend S, Breuer J, Jönsson L, Kienbaum S. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol* 2009; 19 Suppl 3: S753-S763 [PMID: 19484243 DOI: 10.1007/s00330-009-1432-4]
- 丁莺, 曾蒙苏, 饶圣祥, 陈财志. 肝细胞特异性对比剂普美显对结直肠癌肝转移的显示能力研究. *影像诊断与介入放射学杂志* 2014; 23: 455-460
- D'souza MM, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK, Singh D, Mishra A, Tripathi RP. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 117-125 [PMID: 19057427 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32831ec57b]
- 王洋洋, 王振光, 李大成, 武凤玉, 刘思敏, 薛伟. 18F-FDG PET/CT诊断原发性肝癌和肝转移瘤的价值. *中国医学影像技术杂志* 2015; 31: 77-81
- Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, Banti E, Rampin L, Marzola MC, Massaro A, Galeotti F, Del Favero G, Pasini F, Minicozzi AM, Al-Nahhas A, Cordiano C, Rubello D. Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 139-144 [PMID: 19626378 DOI: 10.1007/s11307-009-0249-5]
- Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006; 11: 58-65 [PMID: 16504962]
- Donati OF, Hany TF, Reiner CS, von Schulthess GK, Marincek B, Seifert B, Weishaupt D. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2010; 51: 692-699 [PMID: 20395324 DOI: 10.2967/jnumed.109.068510]
- 辛崇尚, 相成, 潘兆随, 杨国才. 肝转移瘤血管造影影像分析及介入治疗. *泰山医学院学报* 2011; 32: 750-752
- Vlachos L, Trakadas S, Gouliamos A, Lazarou S, Mourikis D, Ioannou R, Kalovidouris A, Papavasiliou C. Comparative study between ultrasound, computed tomography, intra-arterial digital subtraction angiography, and magnetic resonance imaging in the differentiation of tumors of the liver. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 102-106 [PMID: 2180771]
- 王凤山, 刘永锋. 转移性肝癌的治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 116-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.02.001]
- Miyoshi N, Ohue M, Shingai T, Noura S, Sugimura K, Akita H, Gotoh K, Motoori M, Takahashi H, Kishi K, Okami J, Marubashi S, Fujiwara Y, Higashiyama M, Yano M. Clinicopathological characteristics and prognosis of stage IV colorectal cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 1093-1098 [PMID: 26623057 DOI: 10.3892/mco.2015.598]
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review

- and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- 22 Treska V, Skalicky T, Liska V, V Ferda J. Repeated procedures for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1775-1778 [PMID: 18019716]
 - 23 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2016版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 755-767
 - 24 Kassahun WT. Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis. *Int J Surg* 2015; 24: 85-90 [PMID: 26584959 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.002]
 - 25 Parks KR, Kuo YH, Davis JM, O' Brien B, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 109-118 [PMID: 23672270 DOI: 10.1111/hpb.12117]
 - 26 Felli E, Santoro R, Colasanti M, Vennarecci G, Lepiane P, Ettorre GM. Robotic liver surgery: preliminary experience in a tertiary hepato-biliary unit. *Updates Surg* 2015; 67: 27-32 [PMID: 25750057 DOI: 10.1007/s13304-015-0285-4]
 - 27 Cai XJ, Yang J, Yu H, Liang X, Wang YF, Zhu ZY, Peng SY. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc* 2008; 22: 2350-2356 [PMID: 18297354 DOI: 10.1007/s00464-008-9789-z]
 - 28 Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009; 250: 849-855 [PMID: 19801934 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bcaf63]
 - 29 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527 [PMID: 2333592]
 - 30 Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A, Jawad ZAR, Pai M, Habib NA, Tait P, Frampton AE, Jiao LR. Oncological Outcomes of Major Liver Resection Following Portal Vein Embolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3709-3717 [PMID: 27272106 DOI: 10.1245/s10434-016-5264-6]
 - 31 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralczyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414 [PMID: 22330038 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5]
 - 32 Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 814-821 [PMID: 23188224 DOI: 10.1007/s11605-012-2092-2]
 - 33 Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Schnitzbauer AA, Raptis D, Tschuor C, Petrowsky H, De Santibanes E, Clavien PA; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2014; 260: 829-836; discussion 836-838 [PMID: 25379854 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947]
 - 34 Sandström P, Rösok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørneth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511]
 - 35 Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T, Ikari T, Yanagisawa A, Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34: 267-272 [PMID: 11481611 DOI: 10.1053/jhep.2001.26513]
 - 36 Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, Lang H, Klempnauer J, Manns MP, Boeker KH. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73: 386-394 [PMID: 11884935]
 - 37 Moris D, Tsilimigras DI, Ntanas-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 2017; 162: 525-536 [PMID: 28624178 DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.006]
 - 38 Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line PD. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 736-742 [PMID: 29532908 DOI: 10.1002/bjs.10769]
 - 39 翟博, 陈夷, 刘晟, 李晓燕, 盛月红, 吴孟超. 原发性肝癌射频消融后肿瘤残留分析. 中华肝胆外科杂志 2009; 15: 254-261
 - 40 熊奎, 况建荣, 李超. 三维适形技术在射频消融治疗原发性肝癌中的应用. 肿瘤防治研究 2005; 32: 513-515
 - 41 秦建民, 顾新刚, 王之, 吴旻, 倪雷, 赵威, 盖吉钦, 陈腾. 原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理. 肝胆外科杂志 2016; 24: 365-369
 - 42 韩浩, 陈敏华, 杨薇, 付颖, 严昆. 肝细胞癌射频消融后局部肿瘤进展多因素分析. 中华超声影像学杂志 2012; 21: 128-132
 - 43 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
 - 44 刘宏云, 臧歆, 吴建华, 吴炳耀, 张龙新, 田世磊. CT导向下经皮无水酒精消融治疗乏血性肝转移瘤. 中华现代影像学杂志 2005; 2: 845-846
 - 45 王红治, 赵子渊, 罗敏, 萧翊. 超声引导经皮微波消融治疗肝癌的个体化方案及疗效. 现代肿瘤医学杂志 2012; 20: 23380-2340
 - 46 肖越勇, 张欣. 纳米刀消融技术在肝癌中的应用. 肝癌电子杂志 2015; 2: 23-24
 - 47 Lu DS, Kee ST, Lee EW. Irreversible electroporation: ready for prime time? *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16: 277-286 [PMID: 24238383 DOI: 10.1053/j.tvir.2013.08.010]
 - 48 Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12: 233-241 [PMID: 23369152 DOI: 10.7785/tcr.2012.500317]
 - 49 冉琳, 陈鹏, 彭勤中. 经皮超声引导下125I粒子植入治疗肝脏肿瘤. 中国超声医学杂志 2010; 26: 520-523
 - 50 Sharma DN, Thulkar S, Sharma S, Gandhi AK, Haresh KP, Gupta S, Rath GK, Julka PK. High-dose-rate interstitial brachytherapy for liver metastases: first study from India. *J Contemp Brachytherapy* 2013; 5: 70-75 [PMID: 23878550 DOI: 10.5114/jcb.2013.36175]

- 51 秦建民, 顾新刚, 张敏, 吴旻, 夏寅娟, 王康, 殷佩浩, 李琦, 陈腾. 肝脏实时超声造影在肝癌微波消融治疗中的应用. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 27-30
- 52 崔红凯, 李奋保, 张铭秋, 王红波, 张海涛, 秦海霞, 杨瑞民. CT引导下冷循环微波刀治疗转移性肝癌的疗效分析. 当代医学杂志 2010; 16: 545-547
- 53 刘德华, 华阳, 王少雷, 李森, 罗娅红. 肝动脉栓塞化疗与灌注化疗介入治疗结肠癌肝转移瘤的临床研究. 中国全科医学杂志 2006; 9: 211-212
- 54 陆若飞, 施海辉, 黄桃辉. 经肝动脉灌注化疗栓塞术与单纯肝动脉灌注术对胃癌肝转移瘤的疗效对比. 实用癌症杂志 2015; 3: 63-65
- 55 淡绪国, 孔玉莲, 王玉, 杨丽, 王让哉, 申明阳. 胃癌肝转移介入治疗效果分析. 中国社区医师杂志 2013; 15: 55
- 56 孟泽武, 陈燕凌, 朱金海, 韩圣华, 周良艺. 胰腺癌术后肝转移的治疗策略及预后分析. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 34-38
- 57 Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, Mudan S, Brown G, Khan A, Wotherspoon A, Strimpakos AS, Thomas J, Compton S, Chua YJ, Chau I. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011; 22: 2042-2048 [PMID: 21285134 DOI: 10.1093/annonc/mdq714]
- 58 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618 [PMID: 25337750 DOI: 10.1056/NEJMoa1403108]
- 59 Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931-1938 [PMID: 23569301 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308]
- 60 李红梅, 代晓强. XELOX方案化疗联合微波消融治疗胃癌术后肝转移疗效分析. 临床医学研究与实践杂志 2017; 1: 6-8
- 61 岳健, 马飞, 张灵小, 李俏, 樊英, 王佳玉, 李青, 张频, 徐兵河. 卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察及疗效分析. 中国肿瘤临床杂志 2013; 40: 1304-1308
- 62 伍松, 杨志明, 张君莉, 马明坤, 罗道蕴, 莫程陈. 超声引导PMCT联合阿帕替尼治疗转移性肝癌的临床评价. 西南国防医药杂志 2017; 27: 921-924
- 63 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 64 张华峰, 赵佳, 刘新颖. 转移性肾细胞癌靶向药物治疗长期疗效观察. 医学研究生报 2015; 28: 737-740
- 65 Lee MT, Kim JJ, Dinniwel R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591 [PMID: 19255313 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600]
- 66 Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 190-197 [PMID: 24982767 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.039]
- 67 Yin H, Lu K, Qiao WB, Zhang HY, Sun D, You QS. Whole-liver radiotherapy concurrent with chemotherapy as a palliative treatment for colorectal patients with massive and multiple liver metastases: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1597-1602 [PMID: 24641374]
- 68 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Scheffer TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1572-1578 [PMID: 19255321 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6329]
- 69 Antonia SJ, Larkin J, Ascierto PA. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6258-6268 [PMID: 25341541 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1457]
- 70 Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8: viii6-viii9 [PMID: 22918931 DOI: 10.1093/annonc/mds256]
- 71 Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3520-3526 [PMID: 21471425 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126]
- 72 Fellner C. Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *P T* 2012; 37: 503-530 [PMID: 23066344]
- 73 Poole RM. Pembrolizumab: first global approval. *Drugs* 2014; 74: 1973-1981 [PMID: 25331768 DOI: 10.1007/s40265-014-0314-5]
- 74 Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 180-183 [PMID: 26629287]
- 75 Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, Yancey CL, Candau-Chacon R, Chiu HJ, Gehrke BJ, Gomez-Broughton C, Kane RC, Kirshner S, Mehrotra N, Ricks TK, Schmiel D, Song P, Zhao P, Zhou Q, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval: Blnatumomab. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4035-4039 [PMID: 26374073 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0612]
- 76 Coffin R. Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC: the first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer. *Immunotherapy* 2016; 8: 103-106 [PMID: 26799112 DOI: 10.2217/imt.15.116]
- 77 Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]
- 78 Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 227-242 [PMID: 23470321 DOI: 10.1038/nri3405]
- 79 Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236: 219-242 [PMID: 20636820 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x]
- 80 Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, Rosenblum M, Harview CL, Taube JM, Handley N, Khurana N, Nosrati A, Krummel MF, Tucker A, Sosa EV, Sanchez PJ, Banayan N, Osorio JC, Nguyen-Kim DL, Chang J, Shintaku IP, Boasberg PD, Taylor EJ, Munster PN, Algazi AP, Chmielowski B, Dummer R, Grogan TR, Elashoff D, Hwang J, Goldinger SM, Garon EB, Pierce RH, Daud A. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 417-424 [PMID: 28411193 DOI: 10.1158/2326-6066]
- 81 Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 25-40 [PMID: 26525683 DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.187]

- 82 Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, Jensen MC, Barish ME, Chen M, Portnow J, Forman SJ, Badie B. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 2561-2569 [PMID: 28029927 DOI: 10.1056/NEJMoa1610497]
- 83 Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, Chew A, Zhao Y, Levine BL, Albelda SM, Kalos M, June CH. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 112-120 [PMID: 24579088 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0170]
- 84 瞿霏霏, 黄伟谦, 张闯, 贾绍昌, 张斌, 徐敏. 树突状细胞疫苗联合射频消融术治疗结直肠癌肝转移临床疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016; 23: 73-78
- 85 Katz SC, Burga RA, McCormack E, Wang LJ, Mooring W, Point GR, Khare PD, Thorn M, Ma Q, Stainken BF, Assanah EO, Davies R, Espat NJ, Junghans RP. Phase I Hepatic Immunotherapy for Metastases Study of Intra-Arterial Chimeric Antigen Receptor-Modified T-cell Therapy for CEA+ Liver Metastases. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3149-3159 [PMID: 25850950 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1421]
- 86 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 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. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9]
- 87 Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1292-1301 [PMID: 21922338 DOI: 10.1245/s10434-011-2061-0]
- 88 何雪琦, 孙力军, 王军业. 动脉化疗栓塞术联合微波消融及静脉化疗治疗消化道肿瘤肝转移临床观察. *济宁医学院学报* 2014; 37: 413-415
- 89 Seki A, Hori S. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable liver metastases from colorectal cancer: a case study. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 613-616 [PMID: 21249412 DOI: 10.1007/s10147-010-0181-3]
- 90 Shirai Y, Wakai T, Ohtani T, Sakai Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Colorectal carcinoma metastases to the liver. Does primary tumor location affect its lobar distribution? *Cancer* 1996; 77: 2213-2216 [PMID: 8635086 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77]
- 91 Liu H, Li D, Yang S, Wu Y, Luo J. Changes of blood supply from portal system after transcatheter arterial chemoembolization in huge hepatocellular carcinoma. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 23: 295-298 [PMID: 10681764]
- 92 唐裕福, 张怡冰, 罗斌, 王学范, 林琳, 姜晓峰, 梁健. 肿瘤残余在肝癌微波消融治疗后出现的原因及防治. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1075-1080 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i10.1075]
- 93 Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy with combined angiography and computed tomography assistance for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1342-1348 [PMID: 11283935]
- 94 郭晓光, 王虎明. 替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗转移性肝癌的临床研究. *中国临床研究杂志* 2015; 28: 559-562
- 95 李金鹏, 宋金龙. 甲磺酸伊马替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗胃肠间质瘤肝转移的疗效观察. *疑难病杂志* 2012; 11: 430-432
- 96 张崇高, 王国林, 穆四清. 微波消融联合TACE治疗结肠癌肝转移. *中国介入影像与治疗学杂志* 2012; 9: 415-418
- 97 周春泽, 吕维富, 张行明, 肖景坤, 张正峰, 鲁东. 选择性门静脉栓塞术联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝转移癌的对照研究. *介入放射学杂志* 2012; 21: 384-390
- 98 冯宇清, 苏加利, 蔡薇薇, 朱道奇, 杨好. TACE联合体部伽玛刀放疗与手术治疗大肠癌肝转移的疗效比较. *医学临床研究杂志* 2017; 34: 166-168

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

