

结直肠癌肝转移治疗的研究进展

李华山, 李宇飞

■背景资料

结直肠癌致死的重要原因之一是转移, 以肝脏转移最为常见。虽然肝切除仍然作为根治结直肠癌肝转移的唯一手段, 但目前为止适合手术切除的患者仅占少数。因此, 合理地选择治疗方案以期更好地改善患者预后, 多学科综合治疗方法便成为广大学者研究的焦点。

李华山, 李宇飞, 中国中医科学院广安门医院肛肠科 北京市 100053

李华山, 主任医师, 主要从事肛肠疾病的防治与研究工作。

作者贡献分布: 本文选题设计及审校由李华山完成; 文献资料搜集由李宇飞完成; 写作由李宇飞与李华山共同完成。

通讯作者: 李华山, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁街5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科. lihuashan@263.net
电话: 010-88001025

收稿日期: 2010-10-10 修回日期: 2012-11-17

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

Advances in treatment of liver metastases of colorectal cancer

Hua-Shan Li, Yu-Fei Li

Hua-Shan Li, Yu-Fei Li, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang Street, Xicheng District, Beijing 100053, China. lihuashan@263.net

Received: 2012-10-10 Revised: 2012-11-17

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

Abstract

Liver metastasis of colorectal cancer has a high incidence and mortality and is the main factor affecting prognosis, which necessitates the development of more reasonable therapeutic strategy for this condition. Nowadays, surgical resection is the only probable curative method; however, surgical intervention is indicated in only a few patients. The development of medical technology and accumulation of clinical experience have led to the wide use of multimodal treatment for liver metastases of colorectal cancer. Multimodal treatment includes surgical resection, neoadjuvant chemotherapy, transcatheter hepatic arterial chemoembolization, radiation therapy, radiofrequency ablation, cryotherapy, percutaneous ethanol injection, and Chinese medicine treatment. The combined application of the above treatments can improve the survival rate and the quality of life of patients. This article summarizes the advances in comprehensive treatment for colorectal liver metastases.

■同行评议者

郝立强, 副教授, 上海长海医院普外科

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastasis; Treatment

Li HS, Li YF. Advances in treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3754-3760

摘要

结直肠癌肝转移的发生率和死亡率很高, 是影响结直肠癌预后的重要因素。因此, 找到合理的治疗方案显得尤为重要。目前手术切除仍被认为是唯一可能有效的治愈手段, 但能手术根治的患者仅占少数。因此, 随着医疗技术的发展, 肝转移癌治疗经验的积累, 多学科综合治疗理念逐渐被广泛应用, 是确保结直肠癌肝转移患者获得最佳治疗策略的根本, 亦是今后结直肠癌肝转移治疗的发展方向。多学科综合治疗方案包括手术切除、新辅助化疗、肝动脉化疗栓塞、放射疗法、射频消融术、冷冻疗法、无水乙醇注射术及中医药治疗等, 一种或多种方法联合应用可明显提高患者的生存率并改善生活质量, 本文对结直肠癌肝转移的综合治疗进展作一综述。

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 治疗

李华山, 李宇飞. 结直肠癌肝转移治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3754-3760

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3754.asp>

0 引言

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤且其发病率逐年上升, 结直肠癌致死的重要原因是转移。在结直肠癌疾病的发展进程中, 约50%的患者被诊断为发生肝转移^[1]。大约20%-25%的结直肠癌患者伴同时性肝转移, 20%-25%的患者发生异时性肝转移^[2]。虽然肝切除仍然作为根治结直肠癌肝转移的唯一手段, 但目前为止结直肠癌肝转移患者中仅有10%-20%适合直接肝切除^[3]。因此, 随着外科技术的发展, 手术指征虽然在逐渐放宽, 但多学科综合治疗已成为现阶段治疗结直肠癌肝转移的一种全新理念, 合理地选择治

疗方案可以更好地改善患者的预后, 延长生存期. 多学科综合治疗包括手术切除、新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NC)、肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)、射频消融术(radio-frequency ablation, RFA)、冷冻疗法、无水乙醇注射术(percutaneous ethanol injection, PEI)及中医药治疗等. 现将结直肠癌肝转移的治疗进展综述如下.

1 结直肠癌肝转移的手术治疗

结直肠癌肝转移的治疗方法有很多种, 手术切除仍被认为是目前唯一能部分达到彻底治愈的有效方法, 有研究报道其术后5年生存率可达34%-58%, 中位生存期为28-46 mo, 疗效明显优于其他非手术治疗方法^[4].

既往一直认为若肝转移灶超过4个、病灶>4 cm、存在肝外病变和切除边缘少于1 cm是手术禁忌证^[5]. 然而随着外科技术的不断发展, 手术的指征也在逐渐放宽, 现在越来越重视的是在保留足够正常肝储备功能的基础上能否获得阴性手术切缘, 当前认为若肝功能正常, 肝组织保留>25%-30%, 手术切除则是安全可行的. 近期Neumann等^[6]通过研究指出, 结直肠癌肝转移的手术适应证包括: (1)排除非手术切除的肝外转移表现; (2)肝实质累计<75%; (3)肝静脉累及数不超过3个, 肝段累及数不超过7个; (4)无肝功能不全, Child B级或C级肝硬化等情况; (5)无严重并发症存在. 对于结直肠癌肝转移是同期切除或分期切除, 目前尚有争论, 有学者主张切除原发灶后2-3 mo再行肝转移灶切除^[7], 也有倾向于同期切除原发灶和肝转移灶^[8]. Martin等^[9]报道了240例可切除直肠癌伴肝转移的患者资料, 其中134例行同期切除, 106例在原发灶切除后6 mo行肝转移灶切除, 结果两组总生存率、围手术期病死率相似, 但同期切除组的并发症明显较低, 因此认为同期切除是安全的. 周伟平等^[10]认为, 以下情况可考虑同期切除原发灶和转移灶: (1)原发灶能根治性切除; (2)转移灶不超过4个, 肝切除量<50%; (3)位于升结肠、横结肠及降结肠的肿瘤, 能一个切口同时行肠切除及肝转移灶切除.

以前认为切除结直肠癌肝脏转移灶有3个基本原则: 尽可能切除全部转移病灶, 切缘距肿瘤>1 cm, 保留30%以上的正常肝组织. 然而目前不能将切缘距肿瘤>1 cm做为切除完全的标准.

Pawlik等^[11]通过观察557例结直肠癌肝转移肝切除术后生存情况, 45例切缘阳性、129例切缘在1-4 mm、85例切缘在5-9 mm和298例切缘≥1 cm, 患者的5年生存率分别为17.1%、62.3%、71.1%和63.0%, 复发率分别为51%、39%、41%和39%. 因此只要切缘阴性, 即可认为手术彻底. 尽管肝切除术是结直肠癌肝转移治疗的最佳方案, 仍会有约60%-70%的患者术后出现复发, 常见的复发脏器为肝脏, 约占50%, 若复发灶小及数量少(<3个)仍可考虑行再次手术切除术. Pessaux等^[12]观察268例手术切除结直肠癌肝转移灶患者中包括单次手术113例, 第1次复发后再次手术42例, 第2次复发后再次手术13例, 手术并发症发生率分别为9.5%、14.3%、18.2%, 5年生存率分别为33%、21%、36%. 因此局限于肝内的结直肠癌复发的治疗可考虑行多次肝切除.

Dexiang等^[13]通过对1 613名患者的观察, 得出若肝转移数≥4, 最大肝转移灶≥5 cm, 血清癌胚抗原(crystalline egg albumen, CEA)≥5 ng/mL, CA199≥37 U/mL皆为预后不良因素. Inoue等^[14]也强调术后血清CA199水平对患者预后起着至关重要的作用. Inoue等^[14]通过观察108例患者结直肠癌肝转移肝切除术后的预后情况, 其1、2、3、5年生存率(OS)分别为90.5%、77.8%、63.2%和51.6%, 手术切缘以及手术的方式并不是患者的重要预后因素, 而术后血清CA199的水平及复发出现与否是OS的独立预后因素($P=0.0458$ 、 0.0249), 结直肠肿瘤的深度及术后血清CA199的水平可作为影响无瘤生存率的重要因素($P=0.0025$ 、 0.00138).

2 结直肠癌肝转移的非手术治疗

目前为止, 仅有10%-20%的结直肠癌肝转移患者适合应用手术疗法进行根治性切除, 然而大多数患者由于肿瘤大小, 剩余肝实质功能差, 患者整体情况差等多方面原因, 不能予以手术切除. 因此, 为了提高结直肠癌肝转移患者手术切除的可能性, 综合措施现已被广泛应用于临床.

2.1 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NC) NC是指在恶性肿瘤局部实施手术或放疗前应用的全身性化疗. 近年来显示出良好的应用前景, 已成为各种恶性肿瘤多学科综合治疗中的重要组成部分. NC被看作是肿瘤细胞减量治疗, 即通过术前化疗减小肿瘤负荷, 从而提高肿瘤的手术完全切除率, 延长患者生存期.

化疗药物的选择方面, 目前公认FOLFOX为

■研究前沿

针对结直肠癌肝转移患者, 如何合理有效地应用多学科综合治疗方法, 不同方法的适应证尚待临床中进一步研究和总结, 目前已成为临床治疗中的一大热点.

■相关报道

Lordan等报道了经多学科综合治疗的结直肠癌肝转移患者的3年和5年生存率分别为67.5%和54.1%，明显高于未经多学科综合治疗讨论接受治疗的结直肠癌肝转移患者(49.9%和43.3%)。

一线方案，失败者可改用FOLFIRI方案。而分子靶向治疗又使化疗效果大幅提高，其中以血管内皮细胞生长因子受体拮抗剂贝伐单抗和表皮生长因子受体抑制剂西妥昔单抗为主。

随着大量临床实验的开展与深入，NC显示出独特的优势，包括：(1)控制、缩小原发肿瘤，降低肿瘤分期，提高不可切除肿瘤的切除性，提高治愈性手术切除率，减少复发率；(2)控制术前存在的微小癌灶和亚临床灶，减少术后复发；(3)防止术后肿瘤血供改变以致影响化疗效果；(4)降低手术时肿瘤细胞活力，使之不易播散入血，防止切除原发肿瘤引发的肿瘤刺激，控制医源性转移；(5)了解肿瘤对化疗药物的敏感性，合理选择敏感药物；(6)预防远处转移；(7)在减轻多种恶性肿瘤伴随症状的同时也减轻了患者的精神和心理上的不适反应。

Masi等^[15]报道以奥沙利铂和/或伊立替康为主的NC，可显著提高不可切除结直肠癌肝转移患者的可切除率(提高到38%)。Wakai等^[16]研究证实NC可减少术前存在的微转移灶，在被研究的63名患者中，21名术前予以NC，结果表明在39名患者中共发现260个微转移灶(62%)，而术前予以NC的患者肝内微转移灶明显少于术前未进行NC的患者[5/21(24%) vs 34/42(81%)， $P<0.001$]。叶盛威等^[17]应用CapeOX方案术前化疗使部分患者肿瘤缓解，结合肝切除术，明显延长患者生命。针对仅局限于肝脏的不可切除性结直肠癌肝转移患者51例，行术前CapeOX方案化疗，缓解22例，缓解率为43.1%(22/51)，其中15例行治愈性切除，术后有5例出现并发症，无手术死亡，随访中位时间21 mo，6例复发，其中4例死亡，其他均存活，化疗无效的或化疗后肿瘤缓解但未能行肝切除的中位生存期为12 mo和19 mo。NC还可了解肿瘤对化疗药物的敏感性，合理选择敏感药物，Folprecht等^[3]指出若术前化疗有效(使不可切除肝转移转化为可切除)，那么这个化疗方案将会是术后化疗的首选。

虽然NC可以给不可手术切除的结直肠癌肝转移患者带来手术切除的希望，但是化疗药物所引起的肝损伤也值得我们密切关注。氟尿嘧啶的肝毒性较明确，可导致肝实质的结节性增生、胆管纤维化和狭窄，从而可能增加患者术后感染的机会^[18]；而伊立替康可引起脂肪肝炎，可导致部分肝切除术后患者功能障碍和肝再生能力受损，发生率高达50%；奥沙利铂可引起肝窦阻塞综合征，他可能增加术中出血风险和

减少肝功能储备^[19]。因此，我们在实施NC时一定要考虑具体给药方案以及化疗持续时间等一系列问题，因人而异，选择最佳方案行个体化治疗，将NC的益处发挥到最大。

2.2 TACE TACE是指将导管选择性的插入到肿瘤供血靶动脉后，以适当的速度注入适量的栓塞剂，通过栓塞肝动脉减少肿瘤血供，形成肿瘤局部缺血，同时最大限度的将化疗药物直接传递到肿瘤部位。它具有微创性，可重复性强，定位准确，疗效高、见效快，可提高肿瘤局部药物浓度等一系列优点。TACE适用于所有肝脏原发和继发肿瘤，主要适用于肝癌和结直肠癌肝转移^[20]。

Martin等^[21]对55例患者共99个转移灶应用伊立替康经肝动脉化疗栓塞，其中位住院天数为23 h(23 h-10 d)，第1次治疗后，中位无病生存期和总体生存天数分别为247 d和343 d，其中6名(10%)患者从原始的肿瘤状态降级。孙萍等^[22]对48例结直肠癌行根治术后予肝动脉栓塞化疗及腹腔灌注化疗，结果完全缓解5例(10.42%)，部分缓解23例(47.92%)，总有效率达58.34%。全毅等^[23]认为TACE可作为治疗一线化疗失败的结直肠癌肝转移有效的二线补救方案。对45例采用FOLFOX6方案化疗后疗效评估为肿瘤进展的结直肠癌肝转移患者，应用氟尿嘧啶、奥沙利铂及碘油经肝动脉灌注化疗栓塞，其中完全缓解0例，部分缓解14例，稳定21例。

TACE亦可联合其他疗法同时应用，可明显改善患者免疫功能，提高临床疗效。游建等^[24]对55例难以手术切除的结肠癌肝转移患者，30例行全身化疗，25例行RFA联合TACE治疗，联合组治疗后CD4+、CD4+/CD8+明显高于治疗前，CD8+显著低于治疗前，且肿瘤坏死范围为(2.01 cm±0.26 cm)明显大于化疗组(0.25 cm±0.07 cm)，术后血清甲胎蛋白含量为(32.77 μg/L±4.66 μg/L)明显低于化疗组(256.33 μg/L±17.85 μg/L)，且平均生存时间明显长于化疗组。

虽然TACE可作为不可切除结直肠癌肝转移患者及化疗抵抗性患者的一种姑息性治疗，其疗效显著，但亦有一定副作用及局限性。Aliberti等^[25]对82名患者的185个转移灶进行伊立替康经肝动脉化疗栓塞治疗，1 mo后，所有患者影像上的对比度增强影均有所减少。但化疗栓塞后综合征亦很常见，主要表现为右上腹疼痛(40%)发热(80%)恶心(27%)转氨酶升高(70%)等。徐利兵等^[26]对35例结直肠癌肝转移患者应用

肝动脉灌注草酸铂+氟尿嘧啶化疗+碘油乳剂栓塞肝动脉作为观察组, 对照组38例采用静滴草酸铂+氟尿嘧啶, 16 wk后两组客观疗效分别为68.6%及34.2%, 中位生存期为14.6 mo及10.3 mo, 但恶心、呕吐、腹痛、发热等副作用观察组显著增加($P<0.05$)。屠世良等^[27]指出, TACE反复多次应用后可能使癌细胞对化疗药物的敏感性降低, 导致肿瘤缩小的比例逐渐下降, 虽然肿瘤区血管逐渐被封堵, 血管内皮细胞变性闭塞, 但肿瘤周围逐渐形成侧支循环并参与肿瘤供血促使肿瘤增殖, 出现CEA在下降, 稳定一段时间后又回升的现象。

2.3 ^{125}I 粒子永久性组织间植入内放射疗法 ^{125}I 是一种人工合成同位素, 由 ^{124}Xe 吸收1个中子并以电子俘获方式变为 ^{125}I , 可释放X线和 γ 射线, γ 射线能直接损伤大肠癌细胞的DNA, 破坏癌细胞DNA合成, 诱导癌细胞凋亡, 抑制某些与癌细胞代谢增殖等相关蛋白分子的合成; 同时 ^{125}I 粒子释放的低线性能量传递射线电离癌细胞内的水分子, 产生自由基(H^+ 、 H_2O_2 、 OH^- 、 O^{2-}), 可引起组织细胞损伤而致组织中的肿瘤细胞失去繁殖能力而凋亡^[28]。黄伟红等^[29]通过取30例结直肠癌肝转移患者, 共35个病灶均予 ^{125}I 粒子组织间植入治疗, 患者临床症状均明显改善, 无严重不良反应出现。血清CEA和肝功能指标较术前有明显改善, ^{125}I 粒子置入术前28例患者血清CEA升高, 术后2mo CEA转阴9例(32.1%), 下降17例(60.0%), 术后4 wk ALT、AST由异常降至正常分别为23例(76.7%)、20例(66.7%), 并且随访12 mo局部复发率为6.7%, 生存率为86.7%。Nag等^[30]报道 ^{125}I 粒子内放疗治疗不可手术切除的结直肠癌肝转移患者1年生存率和3年生存率分别是73%, 23%, 中位生存期20 mo, 最长生存时间7.5年。单发的转移灶的5年肝内控制率(38%)高于多发的转移灶的5年肝内控制率(6%)。

2.4 局部治疗

2.4.1 RFA: RFA是在影像设备(超声、CT、磁共振成像等)及腹腔镜引导下或术中直视下, 将可以传输射频电流的特制电极针直接导入肿瘤组织, 通过射频电流在电极针周围产生离子震荡导致发热, 靶区温度可高达70 $^{\circ}\text{C}$ -100 $^{\circ}\text{C}$, 组织间水分子气化, 使电极针周围组织发生热凝固性坏死, 达到治疗肿瘤的目的。

RFA的发展可追溯到19世纪末期, 但直到1995年, 意大利科学家Rossi等才率先将此技术应用于肝脏肿瘤的治疗, 随后该项技术不断发

展成熟^[31,32]。在结直肠癌肝转移治疗中, RFA得到了较广泛的应用且疗效确切, 有关RFA的研究和临床报道较多。

RFA的主要适应证为: 病灶直径 ≤ 4 cm, 数目不超过3个, 且无肝外转移。符合上述条件者可以达到根治的效果, 但若病灶直径或数目超过上述标准或已有肝外转移, 可以酌情进行姑息性治疗^[33,34]。其主要优点是并发症发生率低以及除了可在开腹和腹腔镜手术下实行外, 还能在CT和超声引导下经皮穿刺后实行。

Veltri等^[35]通过实验研究, 结果表明结直肠癌肝转移患者应用RFA后的预后及生存率与转移灶的大小有着密切的关系。若转移灶的直径 ≤ 3.0 cm或2.5 cm, 且无肝外转移的患者, 应用RFA后的预后更好, 根据其对262位结直肠癌肝转移患者应用RFA后生存情况的分析观察, 认为转移灶直径 ≤ 3 cm的患者, 其中位生存期为41.0 mo, 转移灶直径 >3 cm的患者, 中位生存期仅为21.7 mo, 最大转移灶直径 ≤ 2.5 cm时, 其中位生存期可延长至45.2 mo, 转移灶直径 >3.5 cm的患者, 中位生存期降至18.5 mo, 而有肝外转移的患者比起无肝外转移的患者, 其RFA后中位生存期明显缩短(23.3 mo vs 32.6 mo)。Van Tiborg等^[36]也指出, RFA可作为不可切除的结直肠癌肝转移患者治疗上很好的选择, 其疗效主要取决于转移灶的大小、数量以及位置, 其术后平均生存期为56 mo(95%: 45-67 mo), 1、3、5、8年的生存率分别为93%、77%、36%、24%。崔彦等^[37]应用PRFA治疗结直肠癌肝转移31例共55个病灶, 肿瘤直径1.5-8.5 cm, 应用RF2000射频仪和10电极LeVeen针, 病灶 >2.5 cm者予分层多点叠合毁损, >5.0 cm或多发者配合TACE及PEI。结果表明: 小肿瘤(<3.0 cm)完全坏死率达92.9%(26/28), 3.1-5.0 cm的肿瘤完全坏死率为73.3%(11/15), 病灶 >5 cm者均未完全坏死; 1、2、3年生存率分别为87.1%、77.5%和54.8%。顾仰葵等^[38]通过分析CT导向下RFA的37例共52个术后可切除性结直肠癌肝转移灶患者的临床资料, 指出消融术后无1例治疗相关死亡, 中位生存期为39.8 mo, 3年生存率为42.6%, 认为CT导向下射频消融创伤小, 疗效肯定, 可作为术后可切除性结直肠癌肝转移首选治疗方法之一。Oshowo等^[39]报道过应用射频消融与外科切除术治疗结直肠癌孤立性肝转移的一项回顾性研究的结果, 射频组的中位生存期为37 mo, 手术组的中位生存期为41 mo, 两者疗效相当。Abdalla等^[40]报道对于不可切除的结直肠癌肝转移, RFA与单

■创新盘点

本文所涉及的内容基本涵盖了目前国内外治疗结直肠癌肝转移的常见方法, 多学科综合治疗已成为现阶段治疗结直肠癌肝转移的一种全新理念, 合理地选择治疗方案可以更好地改善患者的预后, 延长生存期, 对临床实践有一定的借鉴意义。

■应用要点

多学科综合治疗模式作为一种结直肠癌肝转移患者治疗的全新理念,应用前景广阔,然而不同方法的临床适应证有待在临床中进一步总结和创新。

纯化疗相比,前者明显改善了患者的生存率,4年生存率达到了22%。

由于其与手术切除相比,有更高的切缘复发率($P = 0.004$)以及较短的总生存期,RFA并不能作为结直肠癌肝转移患者的治疗首选,主要用于不能实施手术切除的肝转移患者以及具有很大手术风险患者的一种选择^[41]。

2.4.2 冷冻疗法:局部冷冻治疗是通过一个探针将液氮注入到病变位置,同时在病灶形成冰球实施治疗。一般冷冻时间持续20 min,溶解时间10 min,通常每个病灶进行2个冷冻-溶解周期。这一方法安全性好,可治疗单个或多个肝转移灶。但是该方法不适于病灶>4 cm的转移肿瘤,有时还须借助开腹手术或腹腔镜辅助,因为过大的探针在经皮穿刺时,可能造成较大创伤,但此法可作为肿瘤不能手术切除者的替代治疗手段。Mala等^[42]的前瞻性研究中,19例结直肠癌肝转移患者接受24次冷冻治疗,其中16次于磁共振成像引导下经皮完成,2年无瘤存活率为48%。徐克成等^[43]于超声或CT引导下,对326例不能手术切除的结直肠癌肝转移患者共行526次经皮冷冻治疗,治疗后3 mo,基线CEA水平升高者中77.6%降至正常范围。280例接受CT随访者中,冷冻病灶完全反应者14.6%,部分反应41.1%,稳定24.3%,进展20.0%。中位随访期为36 mo(7-62 mo),复发率为41.7%。全部病例中位存活期为29 mo(3-62 mo)。治疗后第1、2、3、4、5年存活率分别为78%、62%、41%、34%和23%。

2.4.3 PEI:无水乙醇通过瘤内弥散进入肿瘤细胞,使其产生凝固性坏死,并不断向肿瘤四周扩散,对于有胞膜的肿瘤效果明显,并能显著提高患者免疫功能。有文献报道^[44]PEI对肝脏原发和继发的肿瘤有效,甚至对于肝脏功能B级或者在肝实质中央,紧靠重要管道结构的肿瘤均有效果。

何俊等^[45]应用彩色多普勒超声引导经皮肝内肿瘤穿刺注射无水乙醇治疗耐药的结肠癌肝转移20例,1-2次/wk,4-6次为1疗程,结果显示:治疗后全身情况好转,症状减轻或消失,饮食明显增加,生活质量提高,无严重并发症发生,其半年、1、2、3年生存率分别为100%(20/20)、70%(14/20)、40%(8/20)、10%(2/20),中位总生存期17 mo,与对照组有显著性差异($P < 0.01$)。

2.5 中医药治疗 随着祖国医学的不断发展,从中医药角度探讨结直肠癌肝转移的发生规律,干预其转移的发生,其中扶正抗癌药物尚可有效改善机体全身状况,提高患者的生活质量并延长生存

期,亦可配合手术、放疗和化疗等治疗以减少不良反应,提高疗效。因此中医药治疗成为防治肝转移发生措施中不可忽视的重要组成部分。

李斯文教授^[46]认为“脾虚邪实”是结直肠癌发生的最重要的病理基础,正虚邪恋是导致术后复发转移的根源,“先安未受邪之地”消除转移基础为治疗之首要。创立“强脾护肝”理论为指导,采用内服中药及高位结直肠滴注疗法,提高患者生活质量,有效防治复发转移,取得了良好效果,在扶正祛邪抑癌原则指导下,在益气健脾的基础之上,他强调对脾胃功能的维护和重建,对结直肠癌术后肝转移的患者,辨证为脾虚肝郁证,应用益气健脾,解郁散结中药,提高患者免疫力,抗肿瘤复发转移,明显提高了结直肠癌术后患者的存活率及生存质量。蔡茂红^[47]应用金龙胶囊联合化疗方案治疗结直肠癌肝转移患者,其近期临床收益率、血CEA下降比率、体力状况、白细胞降低程度及免疫指标改变方面均明显好于对照组。孟志强等^[48]采用肝内介入治疗联合健脾理气为主中药治疗,其有效率为30%,且中位生存期为18.6 mo,1、2、3年生存率70.2%、40.3%、13.0%,均明显高于单纯介入组。钱垠等^[49]通过观察健脾中药加化疗和化疗两组延长结直肠癌肝转移患者生存期的作用,结果显示加入健脾中药的化疗患者显示出了生存期延长的趋势。

虽然截止目前中医中药抗结直肠癌肝转移的临床报道相对较少,然而动物实验也为我们提供了一些理论依据,有待临床中进一步证实。陈瑞新等^[50]通过建立人结肠癌细胞株裸鼠肝转移模型,研究复方参七汤对裸鼠肝转移模型的影响,结果表明复方参七汤可显著降低肝转移裸鼠血中CK20 mRNA表达,抑制裸鼠结肠癌肝转移的发生及发展,实验组裸鼠肝转移血中CK20 mRNA表达为 0.398 ± 0.143 ,明显低于对照组 0.518 ± 0.090 。王飞等^[51]通过观察康莱特注射液对人结肠癌LoVo细胞裸鼠肝转移模型裸鼠血浆骨桥蛋白的影响,结果表明康莱特联合环磷酰胺可以抑制模型裸鼠的中脾脏接种瘤及肝脏转移瘤的生长,抑制其血浆骨桥蛋白的浓度。刘敏等^[52]亦通过动物实验得出,苦参碱通过抗血管生成抑制结肠癌的肝转移,与5-FU联合应用具有协同效应,为安全有效的抗肿瘤策略。

3 结论

结直肠癌肝转移是结直肠癌致死的主要原因,

但经过积极有效的治疗, 仍能取得较高的5年生存率。手术切除是唯一能达到治愈目标的方法, 然而并非所有患者都适合手术切除, 且多数患者肝切除术后仍可复发, 因此以外科手术为主的综合治疗越来越得到业内专家的重视。用NC、TACE、放射疗法、RFA、冷冻疗法、PEI及中医药等治疗结直肠癌肝转移都有一定的缺陷及不足, 但对于不可手术切除的患者, 为延长其生存期、改善生存质量及创造最佳手术时机, 起着重要作用。因此, 结合患者的具体情况, 病情特点, 选择合适的治疗方案, 个体化治疗, 多学科综合治疗, 取长补短, 以期提高结直肠癌肝转移的整体治疗效果。

4 参考文献

- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-1246
- Zeilek L, Bugat R, Cherqui D, Ganem G, Valleur P, Guimbaud R, Dupuis O, Aziza T, Fagniez PL, Auroux J, Kobeiter H, Tayar C, Braud AC, Haddad E, Piolot A, Buyse M, Piedbois P. Multimodal therapy with intravenous biweekly leucovorin, 5-fluorouracil and irinotecan combined with hepatic arterial infusion pirarubicin in non-resectable hepatic metastases from colorectal cancer (a European Association for Research in Oncology trial). *Ann Oncol* 2003; 14: 1537-1542
- Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319
- Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med* 2005; 56: 139-156
- Khatrri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-8499
- Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 335-342
- Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JN, Comans EF, Planting AS, Bossuyt PM, Greve JW, Stoker J. Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. *Neth J Med* 2007; 65: 5-14
- 王庆新, 徐斌, 晏建军, 周飞国, 严以群. 同时性结直肠癌肝转移患者治疗策略探讨. *癌症* 2008; 27: 748-751
- Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 233-241; discussion 241-242
- 周伟平, 吴孟超. 结直肠癌肝转移的治疗进展. *中华胃肠外科杂志* 2005; 8: 9-10
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-724
- Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Arnaud JP. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006; 93: 1-7
- Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, Shenyong Z, Bo X, Li L, Xiangou P, Haohao L, Lechi Y, Tianshu L, Jia F, Xinyu Q, Jianmin X. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2860-2868
- Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, Kayano H, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y, Uchiyama K. Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1171-1180
- Masi G, Loupakakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425
- Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kameyama H, Nogami H, Iiai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Histologic evaluation of intrahepatic micrometastases in patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma liver metastasis. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 308-314
- 叶盛威, 李强. CapeOX方案结合手术治疗不可切除的结直肠癌肝转移. *中国肿瘤外科杂志* 2009; 1: 122-123
- Mandalà M, Mosconi S, Quadri A, Milesi L, Labianca R. Neoadjuvant chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 887-897
- Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 609-614
- Lubienski A, Simon M, Lubienski K, Gellissen J, Hoffmann RT, Jakobs TF, Helmberger T. [Update on chemoinfusion and chemoembolization treatments]. *Radiologe* 2007; 47: 1097-1096, 1108
- Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, Rocek M, Slauf F, Scupchenko A, Tatum C. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 80
- 孙萍, 康国庆, 陈小兵, 罗素霞. 肝动脉插管栓塞化疗联合腹腔灌注化疗治疗结直肠癌肝转移48例疗效观察. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 360-361
- 全毅, 何柱光, 李祥厦. TACE治疗化疗后进展期结直肠癌肝转移的临床研究. *重庆医学* 2012; 41: 859-863
- 游建, 何鑫, 王平, 陈孝平. 射频消融联合肝动脉栓塞化疗治疗难以手术切除的结肠癌肝转移. *中华实验外科杂志* 2009; 26: 1207-1209
- Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, Pomerri F, Tilli M, Dallara S, Benea G. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the

■名词解释

多学科综合治疗(MDT): 临床多学科工作团队, 通常是两个以上相关学科组成的固定工作组, 针对某一疾病进行定期定时的临床讨论会, 提出临床治疗方案, 结直肠癌肝转移中MDT的成员一般包括肝外科、肿瘤内科、影像科、介入科、病理科及姑息治疗。

■同行评价

文章综述全面、思路清晰,总结结论明朗,有一定的参考价值。

- liver adopting DC Bead®, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 2011; 31: 4581-4587
- 26 徐利兵, 王秀明. 草酸铂加氟脲嘧啶方案联合肝动脉化疗栓塞术治疗结直肠癌肝转移的疗效分析. 河北联合大学学报(医学版) 2012; 14: 155-156
- 27 屠世良, 袁建华, 邓高里, 胡庭杨, 董全进. 选择性动脉灌注加栓塞化疗治疗结直肠癌肝转移的研究. 中国肿瘤临床 2007; 34: 845-848
- 28 Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K, Trumm C, Reiser MF. [Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy]. *Radiologe* 2008; 48: 839-849
- 29 黄伟红, 冯关荣. 125I粒子瘤组织间植入治疗结直肠癌肝转移30例疗效观察. 山东医药 2009; 49: 81-82
- 30 Nag S, DeHaan M, Scruggs G, Mayr N, Martin EW. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 736-744
- 31 Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 759-768
- 32 Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, van Waesberghe JH, Meijer S, van Kuijk C. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: initial clinical experience. *Eur J Radiol* 2011; 77: 167-171
- 33 Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1135-1148
- 34 Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003; 237: 171-179
- 35 Veltri A, Guarnieri T, Gazzera C, Busso M, Solitro F, Fora G, Racca P. Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival. *Radiol Med* 2012; 117: 1139-1151
- 36 Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, Van Waesberghe JH, Mackintosh MO, Meijer S, Van Kuijk C, Van Den Tol P. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol* 2011; 84: 556-565
- 37 崔彦, 王平, 董满库, 李晓鸥, 周立艳, 张宏文, 李成林. 经皮射频治疗结直肠癌肝转移31例. 中华普通外科杂志 2006; 21: 67-68
- 38 顾仰葵, 吴沛宏, 范卫君, 黄金华, 张亮, 高飞. CT导向下RFA在术后可切除性结直肠癌肝转移瘤治疗中的价值. 中华医学杂志 2008; 88: 2748-2750
- 39 Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 1240-1243
- 40 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825; discussion 825-827
- 41 Lee KH, Kim HO, Yoo CH, Son BH, Park YL, Cho YK, Kim H, Han WK. Comparison of radiofrequency ablation and resection for hepatic metastasis from colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2012; 59: 218-223
- 42 Mala T, Edwin B, Mathisen Ø, Tillung T, Fosse E, Bergan A, SØreide O, Gladhaug I. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 571-578
- 43 徐克成, 牛立志, 穆峰, 周亮, 胡以则, 杨大明, 左建生. 经皮冷冻治疗结直肠癌肝转移. 胃肠病学 2009; 14: 517-521
- 44 Becker G, Soezgen T, Olschewski M, Laubenberger J, Blum HE, Allgaier HP. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6104-6109
- 45 何俊, 雷开键, 贾钰铭, 王静. 无水酒精注射治疗耐药的结肠癌肝转移疗效观察. 四川医学 2009; 30: 1249-1250
- 46 张亮, 李斯文. 李斯文教授强脾护肝理论对结直肠癌肝转移治疗的探讨. 光明中医 2011; 26: 1104-1106
- 47 蔡茂红. 金龙胶囊联合化疗治疗结直肠癌肝转移的临床观察. 四川医学 2011; 32: 227-229
- 48 孟志强, 徐益语, 刘鲁明, 宋明志, 黄雯霞. 肝介入结合中药治疗大肠癌肝转移临床疗效观察. 中西医结合学报 2003; 1: 187-188
- 49 钱垠, 黄欣, 刘青. 健脾中药干预结直肠癌肝转移患者生存期的临床观察. 辽宁中医杂志 2009; 36: 401-402
- 50 陈瑞新, 徐青, 于秀, 陈玉泉, 沈洪薰. 复方参七汤对人结肠癌细胞株裸鼠肝转移影响. 邵阳医学院学报 2006; 25: 343-345
- 51 王飞, 王亚非, 李玉明, 王以浪, 张亮. 康莱特注射液对结肠癌肝转移裸鼠血浆骨桥蛋白的影响. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 682-685
- 52 刘敏, 朱玉森, 周国威, 岳宗柱, 敬长春. 苦参碱联合5-FU对人结肠癌裸鼠移植瘤肝转移的影响. 中国临床实用医学 2007; 1: 15-17

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静