

# 结直肠癌肝转移合并肝外转移 手术 OR 保守?

▲ 北京大学肿瘤医院肝胆外一科 邢宝才 徐达

ORIGINAL ARTICLE

## Colorectal Cancer Liver Metastases and Concurrent Extrahepatic Disease Treated With Resection

Universe Leung, MBChB,\* Mithat Gönen, PhD,† Peter J. Allen, MD,\* T. Peter Kingham, MD,\* Ronald P. DeMatteo, MD,\* William R. Jarnagin, MD,\* and Michael I. D'Angelica, MD\*



邢宝才 教授

结直肠癌肝转移 (CRLM) 手术切除能够给患者带来长期生存已被临床广泛接受, 而 CRLM 伴有肝外转移 (EHD) 曾一度被认为是手术禁忌症。过去 10 年, 很多学者研究发现对 CRLM 伴有 EHD 的患者进行手术切除能够或可能会取得较好的长期生存结果, 但大部分的患者会出现术后复发。如何对这部分患者进行治疗选择目前尚未达成共识。在手术探查中发现腹腔或者淋巴结转移, 这种情况也经常会让医生陷入两难的境地。美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC) 的 Jarnagin, D'Angelica 等学者对 MSKCC 15 年间 EHD 手术切除患者回顾分析, 探讨了进行手术切除的意义, 并提出了一套评分系统。

### 研究回顾 MSKCC 15 年研究发表

1992-2012 年, 共有 2693 例结直肠癌肝转移患者在 MSKCC 进行了手术切除, 其中, 299 例患者伴有 EHD。除肝转移 R2 切除、肝转移直接侵犯周围器官、失随访等患者外, 共 219 例患者纳入该研究。中位年龄 59 岁, 中位 CRS 评分 2 分。49.2% 的患者行大范围肝切除, 56.2% 的患者行术前化疗, 82.2% 的患者行术后辅助化疗。在进行新辅助化疗的患者中, 30.9% 的患者出现疾病进展 (PD), 19.5% 的患者维持疾病稳定 (SD), 49.6% 的患者出现客观缓解。共有 8 例患者 EHD 未达到

R0 切除。对于 CRLM 同时伴有 EHD 的患者, 3 年、5 年、10 年生存率分别为 49%, 28%, 10%; 3 年、5 年、10 年无复发生存率分别为 9%, 5%, 3%。共有 166 例患者随访 5 年, 其中 11 例无病生存 (6.2%, 其中 6 例无复发, 5 例复发后仍接受了根治性手术); 共有 154 例患者随访 10 年, 5 例患者无病生存 (3.2%), 这 5 例患者均为单发肝转移, 肝外转移得到 R0 切除, 并且进行了辅助化疗, 肝外转移部位为: 吻合口周 (2 例), 胸壁 (1 例), 髓内淋巴结 (1 例),

多发 (1 例)。研究将腹腔转移结节分为三部分: 门脉周围结节、腹膜后结节、其他部位结节。结果发现门脉周围结节与腹膜后结节两组患者切除后生存无明显差异, 且较其他组显著较差。伴有肠系膜或者髓内血管根部淋巴结转移患者接受根治手术后 5 年生存可达 22%。其他部位如肾上腺转移, 吻合口复发, 腹膜转移结节, 卵巢转移, 肺转移患者经过根治手术切除, 5 年生存都能达到 30% 以上。多因素分析发现, 肿瘤超过 3 cm, 肿瘤数目超过 5

个, EHD 的位置 (门脉周围及腹膜后)、术前化疗期间进展是影响长期生存的独立预后因素。但由于并不是所有患者均进行了术前化疗, 因此将前三个因素分别定为 1 分。将本组患者划分为 0 分、1 分、2 分、3 分四组患者。0 分患者 3、5、10 年生存率为 76%、43%、18%, 中位生存期达 57.6 个月, 3 分患者 3 年生存率只有 12%, 5 年生存率为 0%, 中位生存期为 23.8 个月。无复发生存方面, 0 分患者中位无复发生存期 (RFS) 7.1 个月, 3 分患者中位 RFS 1.4 个月。

### 研究剖析 肝外转移影响 CRLM 切除患者术后长期生存

#### 肝转移情况影响患者生存

2009 年在《柳叶刀·肿瘤学》发表的一篇文章中, 研究者认为, 对于肝门淋巴结转移, 长期生存显著变差, 5 年生存率不到 10%, 位置方面, 在肝十二指肠韧带周围淋巴结 (门脉周围淋巴结) 进行清扫后长期生存优于腹腔干、胰头后周围淋巴结 (腹膜后结节)。但在本项研究中未发现两者预后差异, 可能与既往缺乏淋巴结分区的重点描述以及样本量小有关。其他与伴有 EHD 的 CRLM 患者切除后预后相关的因素有肝转移数目、肝转移大小、新辅助化疗反应、是否完整切除肝外转移灶。肝转移的数目和

大小毫无疑问是影响患者生存的重要因素, 但针对肝外转移灶, 如果预计无法达到 R0 切除, 则选择手术应该慎重。另外在进行术前化疗的患者中, 有 49.6% 的患者出现客观缓解, 19.5% 的患者维持 SD, 获得疾病控制的患者中位生存远优于疾病进展的患者 (33.9 与 23.7)。影响患者生存决定性因素之一——术前化疗敏感性 2008 年一项研究中, 学者发现只有对术前化疗敏感 (PR/SD) 的 EHD 患者能够从手术中获益, 但对于腹主动脉、腹腔干周围的转移结节, 即便化疗效果好也不能从中获益。因此对于术前化疗的敏感性也是筛查肿瘤生物学行

为以及患者长期生存的一个决定因素。本研究中建立的 EHD 临床评分系统可以帮助临床医生进行决策, 既往 Adam 等学者曾提出 5 个因素的评分方法, 包括肝转移大于 5 个, CEA 高于 10 ng/ml, 除肺转移外的肝外转移, 且原发灶位于右半结肠, 同时性肝外转移。本研究中提出了评分方法包括: 肝转移大于 3 cm、肝转移大于 5 个、肝外转移瘤位于肝门或者腹膜后。必须强调, 尽管研究结果发现 0 分患者长期生存远远优于 3 分患者, 实际上 0 分患者也有 90% 的患者出现了复发, 大部分患者是带瘤生存, 经历了很多线的化疗保持稳定。尽管本研究不是一个

对照研究, 没有办法真正明确手术切除患者的获益。但是, 从另一个方面来看, 对于那些 EHD 没有达到 R0 切除的患者进行单纯的姑息化疗是很难达到 5 年生存的, 也在一定程度上说明了手术对于这部分患者的重要性。此外在该研究中有 42% 的患者是在术中发现的 CRLM, 这部分患者的生物学特性和术前发现肝外转移不同, 最常见发现的部位就是肝门或腹膜转移, 但不管是术中还是术前发现, 两者长期生存没有显著差异。结合既往的一项 RCT 研究, 术前行 PET-CT 虽然可能发现更多的肝外转移病灶, 但不能明显影响患者的临床决策。因此并不推荐常规行 PET-CT 检查。

#### 新闻速递

### 邢宝才当选肝转移专委会首任主委

8 月 18 日, 第二届中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会年会在京召开。会议上, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会肝转移专委会宣告成立, 邢宝才教授当选首任主任委员。邢教授表示, 未来将带领专委会做好以下四方面工作。

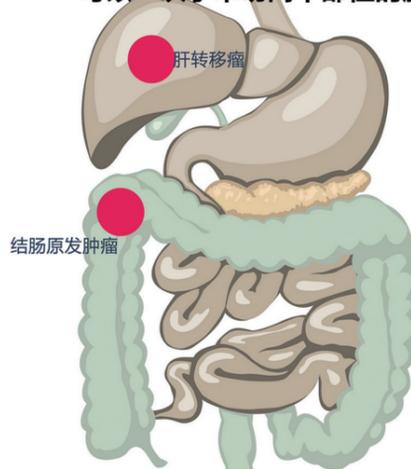
第一, 目前我国结直肠癌肝转移很普遍, 已得到临床的广泛关注。专委会将充分发挥学会人才优势, 积极追踪国内外肝转移最新研究进展, 并将这些理念和技术引进国内, 提高国内肝转移治疗的整体水平。

第二, 目前, 国内肝转移治疗水平不均衡。整体来看, 北、上、广等大中心的治疗相对成熟, 而部分边远地区理念和实践相对落后。基于此, 专委会将进一步规范结直肠癌肝转移的治疗, 把科学理念推广、下沉、落地到更多基层地区。利用各种各样的平台和资源, 积极推广肝转移治疗最新治疗理念、进展, 结合国内的实际情

况进行普及, 使结直肠癌肝转移患者获得规范合理的治疗。第三, 利用专委会平台大力开展针对结直肠癌肝转移回顾性、多中心的临床研究, 分析国内肝转移治疗的现状、生存情况, 为推广治疗策略提供依据。

第四, 中国目前每年近 40 万结直肠癌新发病例, 肝转移发生率接近 50%。国内已有很多大型肝转移治疗中心, 不管是从治疗还是从基础研究上都做的很出色。但是指南和共识目前对临床许多问题仍然没有给出全面的回答, 尚存争议。专委会将汇总国际上结直肠癌肝转移最前沿的研究热点, 并进行一些前瞻性研究。

#### 可以一次手术切两个部位的肿瘤



### 肝外转移 ≠ CRLM 的绝对禁忌症

对于部分适宜的患者, 可以选择进行肝转移及 EHD 的切除, 虽然绝大多数患者会出现复发, 但仍有一部分患者可获得长期生存。如果决定手术一定要确保能达到 R0 切除。肝外转移的部位对患者长期生存有影响, 对于门脉旁、腹主动脉旁、多发的

肝外转移, 预后较差。伴有肝外转移不是 CRLM 的绝对禁忌症, 但挑选合适的患者很重要。本研究提出的临床评分方法可以帮助临床医生进行临床决策, 进行术前化疗也有助于对患者的生物学行为进行筛选, 避免对不能从手术中获益的患者进行外科干预。