

# 消化系统肿瘤肝转移的治疗策略

叶颖江 申占龙 王杉

**【摘要】** 转移是消化系统恶性肿瘤发展的终末阶段,而肝脏是其血源性转移最好发的部位。转移性肝癌的治疗主要有手术治疗、全身化疗、RFA、门静脉栓塞术、肝动脉导管栓塞术等不同手段。消化系统肿瘤肝转移的治疗仍处于探索阶段,不同治疗方法对不同瘤种的治疗效果不尽相同,临床工作者需要以多学科团队诊断与治疗为基础,围绕患者的疾病特点,制订系统化的综合治疗方案。但是随着临床经验的积累、新型有效化疗药物的出现以及肝转移灶手术适应证的拓展和大样本循证医学证据的涌现,消化系统肿瘤肝转移的治疗必将朝着一个越来越规范和有效的方向发展。

**【关键词】** 消化道肿瘤; 肝转移癌; 治疗学

**基金项目:** 首都医学发展科研基金(TG2015002)

**Therapeutic strategy of liver metastasis from malignant digestive system tumors** Ye Yingjiang, Shen Zhanlong, Wang Shan. Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China  
Corresponding author: Ye Yingjiang, Email: yeyingjiang@pku.edu.cn

**【Abstract】** Metastatic cancer is often occurred in advanced digestive system tumors and the most involved organ is liver. Multiple therapeutic managements and strategies such as surgery, systemic chemotherapy, radiofrequency ablation, portal vein embolization and transarterial chemoembolization are used in the treatment of liver metastasis. However, the treatment of advanced digestive system tumors liver metastasis is still challenging, different therapeutic methods show different results for different tumors, comprehensive treatment should be used based on features of patients and multidisciplinary cooperation. With the accumulation of clinical experiences, the emergence of novel chemotherapeutics, wider indications of surgical resection in treating liver metastases and accumulated evidence from randomized controlled trials, the therapeutic management of metastatic hepatic cancer should be standardized and more effective in the future.

**【Key words】** Digestive system neoplasms; Liver metastases; Therapeutics

**Fund program:** Capital Medical Development Research Fund (TG2015002)

消化系统恶性肿瘤通常起源于空腔或实质脏器的上皮,如胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、胆囊癌;另有少部分肿瘤为间叶组织来源如:胃肠间质瘤、神经内分泌肿瘤等。转移是消化系统恶性肿瘤发展的终末阶段,而肝脏则是血源性转移的最好发部位。已有的研究结果显示:胃癌肝转移的发生率高达40%~50%<sup>[1]</sup>。25%的结直肠癌患者在确诊时即合并肝转移,另有约25%的患者在结直肠癌原发灶根治术后发生肝转移<sup>[2]</sup>。因此,肝转移癌的治疗,对于消化系统肿瘤患者的预后具有重要意义。

## 1 结直肠癌肝转移

Fahy等<sup>[3]</sup>的研究结果表明:未经治疗结直肠癌肝转移患者的生存时间仅为6.9个月,而肝转移灶能完全切除患者的中位生存时间为35个月,5年生存率可达30%~50%。因此,结直肠癌肝转移患者治疗方式的选择对其预后具有重要意义。

结直肠癌肝转移的治疗采取以手术治疗为主,多种治疗方式有机结合的综合治疗。肝转移灶的R<sub>0</sub>切除仍是目前可能治愈结直肠癌肝转移的唯一方法。因此,符合手术适应证的患者推荐在适当的时机施行手术治疗;若初始肝转移灶不可切除的患者可选择行新辅助化疗,以期转化为可切除的肝转移选择适当时机施行手术治疗。

肝转移灶切除的手术适应证通常包括<sup>[4]</sup>:(1)结直肠癌原发灶能够或已经行根治性切除。(2)根据肝脏解剖学基础和病灶范围肝转移灶可行R<sub>0</sub>切除,且要求保留足够的肝功能,剩余肝脏体积≥50%(同步切除原发灶和肝转移灶)或≥30%(分阶段切除原发灶和肝转移灶)。(3)患者全身状况允许,没有不可切除的肝外转移灶。如果是结直肠癌确诊时发现肝转移,当肝转移灶小、且多位于周边或局限于半肝,肝切除体积<50%,肝门部淋巴结、腹腔或其他远处转移均可切除时,建议行原发灶和转移灶同步切除术<sup>[4]</sup>。当不满足同步切除时,也可选择原发灶和肝转移灶分阶段切除,即先手术切除结直肠癌

原发灶,再分阶段切除肝转移灶,时机选择在结直肠癌根治术后 4~6 周。对于既往结直肠原发灶为根治性切除且不伴有原发灶复发,肝转移灶能完全切除且肝切除体积 <70% (无肝硬化患者),应当予以手术切除肝转移灶。

另外,关于可切除结直肠癌肝转移可增加术前新辅助化疗。对于结直肠癌确诊时即发现肝转移的患者,在原发灶无出血、梗阻或穿孔时可考虑应用新辅助治疗,方案包括 FOLFOX、FOLFIRI 或 CapeOX。也可联合分子靶向治疗,但其效果仍有争议,且贝伐珠单抗抗体可能会带来肝脏手术中更多的出血和术后更多的伤口问题,故建议手术时机应选择在最后 1 次使用贝伐珠单抗抗体治疗后 6~8 周;而西妥昔单抗抗体的治疗只应用于 KRAS 基因野生型的患者<sup>[4]</sup>。为减少化疗对肝脏手术的不利影响,新辅助化疗原则上 ≤6 个周期,一般建议 2~3 个月内完成化疗并施行手术治疗。对于结直肠癌根治术后发生肝转移的患者,如果原发灶切除术后未接受过化疗的患者,或者发现肝转移 12 个月前已完成化疗的患者,可采用新辅助治疗,时间为 2~3 个月。而肝转移发现前 12 个月内接受过化疗的患者,新辅助化疗作用有限,应考虑直接切除肝转移灶,继而行术后辅助治疗。

对于不可切除的结直肠癌肝转移则主要以综合治疗为主,包括全身化疗、介入化疗、分子靶向治疗以及针对肝转移灶的局部治疗如 RFA、无水酒精注射、放射治疗等,治疗方案的选择应基于患者病情基础,通过多学科团队讨论得出。部分初诊无法切除的肝转移灶,经过系统的综合治疗后可转为适宜手术切除,其术后生存率与初始肝转移灶手术切除的患者相似<sup>[5]</sup>。

## 2 胃癌肝转移

肝脏是胃癌远处转移最常见的靶器官,肝转移是胃癌患者死亡的主要原因。如果伴有肝转移,胃癌患者的 5 年生存率甚至 <10%。如胃癌肝转移患者不行干预治疗,则患者中位生存时间仅为 3~5 个月,通常肝转移诊断后的中位生存时间为 5~34 个月,如同时存在肝外转移则预后更差<sup>[6]</sup>。胃癌肝转移的标准治疗方法尚未建立。姑息性辅助化疗可用于无法手术的患者,其中位生存时间可升至 7 个月<sup>[7]</sup>。肝部分切除术用于治疗结直肠癌肝转移患者已经被

广泛接受,但是对于胃癌合并同时性或异时性肝转移患者,肝转移灶切除术是否能够使患者获益尚不能确定。胃癌患者中手术切除肝转移灶很少应用,因为肝转移患者常合并肝外转移灶,如腹膜转移、淋巴结转移或直接侵犯其他器官。与结直肠癌不同,胃癌肝转移常提示病变广泛,只有 <20% 的肝转移患者可行肝切除术,肝切除术后患者生存率仍然不理想,有 2/3 的患者最终发生肝内复发,这种 2 年内的高复发率可能是由行肝切除术时存在隐性肝内转移灶引起<sup>[8]</sup>。但是如果胃癌患者合并单发肝转移灶,病灶直径 <5 cm,且不存在肝外转移,可尝试切除肝转移灶。胃癌肝转移灶切除术后复发的肿瘤通常位于肝内(62%~79%)<sup>[9]</sup>。因此,剩余肝脏是术后监测的重点。提高生存率最好的方法是加强术后对于二次复发的监测。肝转移灶切除术后辅助化疗的有效性尚无相关研究结果验证。对于肝内二次复发的转移灶手术意义不大,通常会选择全身化疗。胃癌肝转移的其他方法还包括:肝动脉灌注化疗、经导管动脉栓塞化疗和热消融治疗,但是这些治疗的有效性和安全性尚未完全确定。因此,上述治疗方法的适应证或禁忌证仍然不明确。对于大多数胃癌患者而言,肝脏转移常提示病变已经比较广泛。局部治疗已经不足以缓解疾病进展,特别是对于合并肝外转移的患者。

## 3 胃肠间质瘤肝转移

胃肠间质瘤(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,占消化道恶性肿瘤的 1%~3%。已有的研究结果显示:约 40% GIST 患者在切除原发灶后会发生转移,而其中约 17% 发生肝转移<sup>[10]</sup>。在单纯手术治疗 GIST 肝转移的年代里,肝转移灶切除后 5 年生存率为 27%~34%,中位生存时间为 36~47 个月,而酪氨酸激酶抑制剂的出现极大程度改变了 GIST 的治疗理念;手术联合酪氨酸激酶抑制剂治疗 GIST 肝转移,患者 1、2、3 年总体生存率分别为 96.7%、76.8% 和 67.9%,与单独运用其中某一种治疗方式比较,联合治疗后患者生存率更高<sup>[11]</sup>。伊马替尼(酪氨酸激酶抑制剂)是 GIST 肝转移的一线治疗方案,如果伊马替尼治疗有效,应持续用药,直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。GIST 肝转移单纯行外科手术,不论是根治性手术或姑息性手术,患者预

后均不佳,多数患者很快复发或再次转移。对于伊马替尼治疗期间肝转移灶局限性进展的患者,若手术可以完整切除病灶,建议施行手术治疗,术后继续原剂量伊马替尼或增加剂量治疗;对于伊马替尼治疗期间肝转移灶广泛性进展的患者,除非出现严重并发症(梗阻、出血等),一般不考虑施行手术治疗,应酌情考虑伊马替尼加量或使用舒尼替尼替代治疗<sup>[10]</sup>。

#### 4 胆囊癌肝转移

胆囊癌是最常见且最具有侵袭性的胆道系统肿瘤,每年全世界有 >140 000 人罹患胆囊癌,>10 000 例患者死于该病<sup>[12]</sup>。胆囊癌肝转移主要途径包括:(1)直接浸润至邻近胆囊床附近的肝实质。(2)经胆囊静脉途径进入肝脏侵犯肝 S4b 段和 S5 段。(3)通过肝十二指肠韧带淋巴结经肝门途径沿淋巴管道和 Glisson 系统转移至肝脏。前 2 条侵犯途径仅导致肝床局部受累及,行肝 S4b + S5 段切除术即可达到 R<sub>0</sub> 切除。对于肝床受累 >2 cm、肿瘤位于胆囊颈部、侵犯胆囊三角或合并肝十二指肠韧带淋巴结转移者,这提示癌细胞沿淋巴管道或 Glisson 系统转移至整个右半肝,需行右半肝或右肝三叶切除术<sup>[13]</sup>。胆囊癌肝转移手术应尽量保留更多的肝组织,术后需辅助化疗或放疗,化疗方案选择吉西他滨、氟尿嘧啶类药物或以吉西他滨为基础的联合化疗;对无法行手术切除的患者,则考虑吉西他滨和顺铂联合化疗为一线化疗方案,替代方案包括吉西他滨联合卡培他滨,及其他氟尿嘧啶或吉西他滨为基础的化疗<sup>[14]</sup>。

#### 5 胰腺癌肝转移

80% 的胰腺癌患者确诊时已是中晚期,其中约 50% 已发生远处转移,而肝转移最为常见<sup>[15]</sup>。化疗是胰腺癌肝转移患者的主要治疗手段,吉西他滨单药或联合方案则是化疗的首选方案。对于吉西他滨耐药的患者可采用 FOLFOX 作为二线化疗方案。化疗联合分子靶向药物治疗或放疗亦可取得一定疗效。根治性手术对胰腺癌肝转移的预后尚需进一步研究,而姑息手术作为胰腺癌肝转移的辅助治疗,可用于缓解症状,改善患者生命质量。肝动脉栓塞化疗是胰腺癌肝转移局部治疗的重要方法,有望使患者远期生存获益。其他治疗包括 RFA、冷冻治疗、

放射性粒子植入等,目前尚没有明确证据显示其能够延长患者生存时间。

#### 6 结语

由于消化系统肿瘤种类较多,生物学行为各异,发生肝转移后的治疗效果也不尽相同,因此,临床工作者需要以多学科团队诊断与治疗为基础,围绕患者的疾病特点,制订系统化的综合治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma[J]. Br J Surg, 2000, 87(2):236-242. DOI:10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x.
- [2] Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(33):8490-8499. DOI:10.1200/JCO.2004.00.6155.
- [3] Fahy BN, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(2):361-370. DOI:10.1245/s10434-008-0217-3.
- [4] Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Colon cancer, version 3.2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(7):1028-1059.
- [5] Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(21):3465-3471. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1301.
- [6] Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(11):1978-1985. DOI:10.1038/ajg.2011.213.
- [7] Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Oncologist, 2005, 10 Suppl 3:49-58. DOI:10.1634/theoncologist.10-90003-49.
- [8] Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, et al. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2007, 95(7):534-539. DOI:10.1002/jso.20739.
- [9] Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases [J]. Ann Oncol, 2008, 19(6):1146-1153. DOI:10.1093/annonc/mdn026.
- [10] Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3):265-274. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
- [11] Turley RS, Peng PD, Reddy SK, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era [J]. Cancer, 2012, 118(14):3571-3578. DOI:10.1002/cncr.26650.
- [12] Garg PK, Pandey D, Sachdeva S. Preventive cholecystectomy for gallbladder cancer in high-risk groups: primary or secondary prevention [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(12):1439.

- DOI:10.1097/MEG.0000000000000211.
- [13] Shirai Y, Wakai T, Sakata J, et al. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer; rational extent, technical details, and patient outcomes[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(22):2775-2783. DOI:10.3748/wjg.v18.i22.2775.
- [14] Aloia TA, Júrufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement[J]. HPB (Oxford), 2015, 8:681-690. DOI: 10.1111/hpb.12444.
- [15] Katopodis O, Souglakos J, Stathopoulos E, et al. Frontline treatment with gemcitabine, oxaliplatin and erlotinib for the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG)[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(2):333-340. DOI: 10.1007/s00280-014-2509-6.

(收稿日期: 2016-02-01)  
(本文编辑: 赵蕾、陈敏)

## 第十七届全国胆道外科学会大会、第三届中国西部普通外科微创治疗高峰论坛征文通知

由中华医学会外科学分会、中华医学会外科学分会胆道外科学组主办,贵州省医学会、贵州医科大学、贵州医科大学附属医院承办,《中华消化外科杂志》《中华医学杂志》《中华外科杂志》《中国实用外科杂志》、中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会协办的“第十七届全国胆道外科学会大会、第三届中国西部普通外科微创治疗高峰论坛”将于 2016 年 8 月 26-28 日在贵州省贵阳国际生态会议中心召开。

全国胆道外科学会大会是我国胆道外科领域学术水平最高的全国性学术性会议。本次大会将以胆道良性疾病、胆道肿瘤、基础及转化医学与胆道外科为主题,涵盖以下内容:肝内外胆道结石的治疗、胆道良疾病的诊断及治疗、胆道恶性疾病的诊断及治疗、微创胆道外科的进展、胆道外科相关基础研究及其转化等从基础到临床的胆道外科新技术、新进展及新理念。

本次大会组委会在邀请国内顶级胆道外科专家参会演讲的同时,也将邀请国际顶级的胆道外科专家进行精彩的演讲。本次大会将采取主题演讲、手术演示直播、专题研讨、病例讨论等形式,在展示当前国内、国际胆道外科最新进展、最近理念的同时,也为各位同道搭建一个相互探讨,争鸣论理的一个学术交流平台。

### 1. 征文内容

- (1) 肝内外胆管结石诊断、治疗新进展。
- (2) 微创胆道外科进展。
- (3) 胆道恶性肿瘤诊断、治疗新进展。
- (4) 胆道良性疾病诊断、治疗新进展。
- (5) 胆道手术的改进与创新。
- (6) 胆道损伤的预防与处理。
- (7) 胆道重建技术的新进展。
- (8) 胆道外科中基础与转化医学的新进展。

### 2. 征文要求

- (1) 500~800 字中文或英文摘要(目的、方法、结果和结论)编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文。
- (2) 论文投稿请采用 word 格式。文题请用 3 号黑体,正文请用小 4 号宋体字。英文请使用 Times New Roman 字体。1.5 倍行距。

- (3) 论文投稿必须为未曾公开研讨或在国内外刊物上发表的论文。论文要求突出科学性,先进性,实用性。
- (4) 除特邀专题讲座稿件,恕不接受电子邮件和邮寄投稿;特邀专题讲座稿件请直接发送到 biliarysurgery@qq.com。

### 3. 投稿要求

- (1) 请通过会议网站 <http://www.cmacss.org/bts2016> 进行在线投稿,会议投稿及参会注册先注册个人账户。
- (2) 征文截稿日期:2016 年 6 月 1 日。
- (3) 请勿重复投稿,非电子版稿件大会一律不予受理。

中华医学会外科学分会  
中华医学会学术会务部  
中华医学会外科学分会胆道外科学组  
2015 年 11 月