

中国医促会结直肠癌肝转移分会结直肠癌肝转移 MDT 诊治共识 (讨论版)

中国医疗保健国际交流促进会，结直肠癌肝转移分会

一、结直肠癌肝转移治疗现状

我国结直肠癌发病率呈逐年上升趋势，目前位于恶性肿瘤的第三位，死亡率居恶性肿瘤的第四位^[1]。肝脏是结直肠癌转移的最主要靶器官，是导致患者死亡的重要原因。

结直肠癌肝转移是临床治疗的重点和难点。15%～25% 的结直肠癌患者在初诊时便发现有肝脏转移，另有 25% 的患者在行原发病灶根治性切除后可出现肝转移^[2-4]。发生肝转移后，如果不接受治疗，患者的中位生存时间仅有 6.9 个月^[5]。化疗虽可延长结肠癌肝转移患者的生存时间，但若肝脏转移瘤无法切除，则患者的 5 年生存率接近为零^[3]。而如能获得原发肿瘤及肝转移瘤的根治性切除，5 年存活率可高达 20%～45%^[6]。

在发现结直肠癌肝转移时，超过 80% 的患者肝脏转移瘤已经无法根治性切除^[3,7-9]。但现有研究发现，通过化疗、放疗等手段，可使 15% 左右的肝脏转移瘤无法切除患者重新获得手术切除机会^[5]，并达到与肝脏转移瘤初诊可根治性切除的结直肠癌患者同样的远期生存。因此，如何提高结直肠癌肝转移的手术根治性切除率、如何将肝转移不可切除患者转化为可根治性切除，是提高结直肠癌患者治疗疗效的关键，是目前临床研究的热点。

本共识使用的证据等级和临床事件推荐强度见表 1、表 2。

二、规范 MDT 的重要性

- 推荐：推荐多学科团队对结直肠癌肝转移患者进行综合管理(1a 类证据, A 级推荐)。

MDT 是近年来临床工作中越来越受推崇的一种诊治形式，即多学科团队。MDT 治疗模式的核

表 1 证据等级

	级别	内容
证据力强、设计严谨、偏差少	1a	随机对照的系统评价
	1b	随机对照
	1c	全或无病案研究
并非所有临床问题都可找到最高等级文献，但应尽可能使用等级高的证据来源	2a	队列研究的系统评价
	2b	队列研究或较差随机对照
	2c	“结果”研究；生态学研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	病例对照研究
证据力弱、设计薄弱、偏差多	4	单个病例系列研究
	5	未经明确讨论或基于生理学、实验室研究或“第一原则”的专家意见

表 2 临床事件推荐强度表

级别	内容
A	良好的科学证据提示该医疗行为带来的获益实质性地压倒其潜在的风险。临床医生应当对适用的患者讨论该医疗行为
B	至少是尚可的证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在的风险。临床医生应对适用的患者讨论该医疗行为
C	至少是尚可的科学证据提示该医疗行为能提供益处，但获益与风险十分接近，无法进行一般性推荐。临床医生不需要提供此医疗行为，除非存在某些个体性考虑
D	至少是尚可的科学证据提示该医疗行为的潜在风险超过潜在获益；临床医生不应该向无症状的患者常规实施该医疗行为
E	该医疗行为缺少科学证据，或证据质量低下，或相互冲突，例如风险与获益无法衡量和评估。临床医生应当帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性

心是以患者为中心，联合包括外科、肿瘤科、放射科、病理科等相关学科在内的多名专家共同商议讨论，来为患者明确更为确切的诊断分期，同时制定最为适宜的治疗方案。有多项研究表明，结直肠癌肝转移患者采取 MDT 诊治模式后获得了更加良好的预后，更有研究显示，MDT 查房本身成为了结直肠癌患者良好预后的独立预测因素。因此国际上多项指南及专家共识均推荐结直肠癌肝转移患者在 MDT 治疗模式下进行诊治。

在 MDT 讨论中，不仅能够明确患者的诊治方

案、改善其最终预后，并且可以促进不同学科之间进行交流和讨论，增进医院的学术气氛，促进临床试验的开展和入组，提高年轻医师的业务水平。MDT模式也逐步成为国内外知名医院竞相开展的治疗模式。

三、MDT的组成及实施规范

- 推荐：推荐多学科团队包括肿瘤外科、肿瘤内科、放疗科、影像诊断科、病理科、介入科、射频消融科。

结直肠癌肝转移MDT的科室主要包括：肿瘤外科（结直肠科、肝胆外科）、肿瘤内科、放疗科、影像诊断科、病理科（包括分子病理检测）、介入科、射频消融科。有时需要麻醉科、护理方面专家出席。

人员组成及资质：相关科室人员应具有一定的临床经验，能够独立处理本学科方面的相关问题，了解专业相关的前沿知识，能够有能力发起或参与结直肠癌肝转移相关的临床或基础研究。资质上建议应为副高及以上职称。

设立MDT综合查房应明确固定地点及时间，同时建议建立MDT专科门诊，以便于MDT查房患者的初步筛选、完善检查和治疗随访。

所有初诊为结直肠癌肝转移的患者均应进行MDT讨论，其中对于可切除及潜在可切除的患者应进一步探讨，以便制定对患者最为有利的临床决策。

四、结直肠癌肝转移影像检查推荐指南

- 推荐：术前使用高质量MRI和/或CT进行肝脏扫描（1a类证据，A级推荐）。

1. 肝脏影像检查

（1）推荐肝脏MR检查用于肝转移瘤评估，优选肝细胞特异性造影剂MR增强扫描作为首选影像学检查，用于肝脏转移瘤基线评估和术前评估^[10-11]。

对于无法行肝细胞特异性造影剂MR增强扫描的患者，肝脏MR检查应至少包括T2WI/FS和DWI序列^[12]。

（2）对于既往诊治过程中没有行肝脏MR检查的患者，推荐肝脏局部治疗前行肝脏MR扫描，优选肝细胞特异性造影剂增强扫描^[13]。

（3）对于脂肪肝患者或者增强CT扫描无法明确肝脏病变性质的患者，推荐肝脏MR检查^[14]。

2. 原发肿瘤影像检查

（1）推荐结肠镜及结肠镜下病理活检作为结直肠肿瘤检出及定性的首选检查方法。对于肠梗阻或穿孔等需要急诊治疗的情况，应在术后行结肠镜复查。

（2）推荐CT结肠仿真内镜（CT colonography, CTC）作为无法完成全大肠结肠镜检查患者的首选检查方法^[15-16]。

（3）推荐腹盆腔增强CT联合CTC作为结直肠肿瘤定位诊断和结肠肿瘤分期的首选检查。

（4）盆腔MR作为直肠癌局部定位、分期、危险性评估的首选检查，应包括横断位、冠状位及矢状位小野T2WI序列。直肠肿瘤危险因素评估应包括肿瘤部位、T分期、黏液性成分、N分期、侧方淋巴结、直肠系膜（MRF, Mesorectal fascia）以及壁外血管侵犯（EMVI, extramural vascular invasion）等情况。直肠腔内超声（EUS, Endoscopic ultrasound）主要适用于早期直肠肿瘤评估，不推荐用于中晚期直肠癌肿瘤检查^[17]。

3. 远处转移影像检查

（1）推荐胸部低剂量CT检查作为肺转移的优选检查，胸部X线可作为备选检查。

（2）PET-CT不作为一线推荐检查，适用于常规影像学检查不能明确的淋巴结转移和远处转移的评估。

注：

① 肝脏特异性造影剂包括钆塞酸二钠（Gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA）和钆贝葡胺（Gadobenate Dimeglumine, Gd-BOPTA）

② T2WI/FS：脂肪抑制T2加权成像

③ DWI：扩散加权成像

五、结直肠癌及其肝转移的分子病理检测

- 推荐：对所有结直肠癌肝转移的患者进行KRAS基因突变（1a类证据，A级推荐）和BRAF基因突变（1b类证据，A级推荐）的检测。

1. KRAS基因突变检测 推荐RAS基因检测应至少包括但不限于KRAS基因2号外显子12和13号密码子，还应包括KRAS基因59、61、117和146号密码子以及NRAS基因12、13、59、61、117和146号密码子。推荐所有可手术切除的结直

肠癌肝转移患者以及结直肠癌根治术后肝转移患者进行转移灶的 RAS 基因突变检测^[18-20]。对于转移灶不可切除或难取活检的患者,可以对原发灶进行 RAS 基因突变检测^[21-23]。

2. BRAF 基因突变检测 BRAF 基因检测应至少包括但不限于 BRAF 基因 15 号外显子第 600 位密码子 (p.V600E/c.1799 T > A)。虽然 BRAF 基因突变作为西妥昔单抗和帕尼单抗治疗的预测效果仍然存在争议,但是大多数的研究已经确证了 BRAF 突变型患者并不能从西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗中获益^[24-26]。推荐结直肠癌肝转移患者进行 BRAF 基因突变检测。

3. PIK3CA 基因突变检测 PIK3CA 基因检测应至少包括但不限于 PIK3CA 基因 9 号外显子和 20 号外显子。PIK3CA 基因在结直肠癌中的突变率为 8%~12%, PIK3CA 9 号外显子突变经常伴发 KRAS 和 BRAF 基因突变, 20 号外显子多为独立突变^[27-29]。越来越多的研究显示, PIK3CA 基因 20 号外显子突变的转移性结直肠癌患者并不能从西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗中获益^[30-32]。与野生型患者相比, PIK3CA 突变的结直肠癌患者能从阿司匹林 (Aspirin) 的辅助治疗中获益^[33-34]。推荐结直肠癌肝转移患者进行 PIK3CA 基因突变检测。

4. 微卫星不稳定性检测 (microsatellite instability, MSI) 推荐在所有结直肠癌肝转移患者进行 MSI 检测, 检测方法为 MSI 基因检测和 / 或错配修复蛋白 (mismatch repair, MMR) 免疫组化检测。美国癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 推荐的 MSI 基因检测为 5 个微卫星序列标记, 包括 BAT25、BAT26、D5S346、D2S123 和 D17S250^[35]。结直肠癌按微卫星不稳定性发生频率分为三种类型: 在 5 个标记中有 2 个或 2 个以上位点发生微卫星不稳定性现象称为高度微卫星不稳定 (MSI-High), 即 MSI 阳性; 小于等于 1 个位点发生微卫星不稳定性现象称为低度微卫星不稳定 (MSI-Low) 或微卫星稳定 (MSS), 即 MSI 阴性。免疫组化检测推荐 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 四种抗体联合使用, 以 MSI 基因检测为金标准, 免疫组化检测敏感性可达到 93% 以上, 特异性为 100%^[36-37]。

以上基于基因扩增技术的检测均应在获得国家相关部门认证的临床基因扩增检测技术实验室进行。

六、治疗原则

1. 可手术切除结直肠癌肝转移

推荐:

- 手术仍然是长期生存期的最佳治疗方案, 在保留足够的功能性肝脏体积的前提下实现 R0 切除 (1a 类证据, A 级推荐)。
- 可切除患者是否行新辅助化疗应综合多方面因素决定, 肝转移灶数目 ≥ 4 强烈推荐新辅助化疗 (2a 类证据, B 级推荐)。
- 不常规推荐新辅助化疗使用靶向药物 (2a 类证据, B 级推荐)。
- 新辅助化疗原则上不超过 6 个周期, 一般建议 2~3 个月内完成并进行手术 (1a 类证据, A 级推荐)。
- 根据病人具体情况及肿瘤中心的经验水平决定手术方式 (2a 类证据, B 级推荐)。
- 建议肝转移灶完全切除的患者接受术后辅助化疗 6 个月 (1a 类证据, A 级推荐)。

(1) 可切除性定义: ①结肠癌原发灶能够根治性切除; ②影像评估肝转移灶可完全 (R0) 切除, 且要求保留足够的肝脏功能, 肝脏残留容积大于 30%~50%; ③病人全身状况允许, 没有不可切除的肝外转移病变^[38-39]。

(2) 术前新辅助化疗的原则: 对于初始可切除的结直肠癌肝转移, 可行术前新辅助化疗, 以提高无复发生存率, 也可直接手术切除。临床实践中应综合多方面因素决定是否行新辅助化疗, 如肝转移灶的数目、大小、肿瘤标志物水平、肝转移发生的时间、原发灶的分期等。对于肝转移灶数目 ≥ 4 个虽然仍可手术切除的患者, 基于肝转移灶数目超过 4 个本身就是显著的预后不良因素, 且实际分期有可能被低估, 因此对这类患者强烈推荐新辅助化疗^[40-42], 不仅有助于减少肝切除的体积、提高手术的安全性, 且提高生存率。而对于单发的直径小于 2cm 预后良好的结直肠癌肝转移, 化疗后如转移灶完全消失可能反而导致切除困难, 推荐新辅助化疗

应慎重,这类患者可先手术切除后再行术后辅助化疗^[43]。

可手术切除的结直肠癌肝转移的新辅助化疗以含奥沙利铂的方案(FOLFOX/XELOX)为主,也可选择含伊立替康的方案。靶向药物在这一人群中的作用目前尚不确定,因此不常规推荐^[44-45]。临床实践中,还应根据肥胖、基础肝病如脂肪肝、有无神经病变、行为状态评分、既往治疗史等因素综合考虑决定化疗方案。如肝转移发生在含奥沙利铂方案辅助化疗12个月之内,一般推荐含伊立替康的方案。如脂肪肝明显的患者,选择含奥沙利铂的方案有助于减少脂肪性肝炎的风险,而伴有外周神经病变的患者则应尽量避免选择奥沙利铂,一般状况欠佳的患者以奥沙利铂的方案耐受性相对较好。

对于可手术结直肠癌术前新辅助化疗的时间一般为2~3个月,即FOLFOX/FOLFIRI方案不超过6个周期,XELOX方案不超过4个周期。临床实践中应综合考虑多因素个体化、动态地把握新辅助化疗的疗程和手术的最佳时机。新辅助化疗过程中应每2~3个周期评估疗效,密切观察肿瘤的变化,如肿瘤缩小明显,应适时终止化疗施行手术^[46]。

可手术结直肠癌肝转移的转移灶本身可以手术切除,因此在化疗过程中应确保所有的病灶最终仍然可被手术切除。新辅助化疗过程中应避免因临床完全缓解而增加不可切除的风险,治疗中对小的转移灶进行及时、动态的评估尤为重要^[47]。

(3) 手术原则:关于结直肠癌肝转移同期还是分期切除,目前还没有定论,需要根据病人具体情况及肿瘤中心的经验水平决定手术方式。

对于肝转移灶小且位于周边或局限于半肝,肝切除量<50%,肝门部淋巴结、腹腔或其他远处转移均可手术切除的病人,可建议同期切除原发灶和转移病灶。能在结肠癌原发灶根治术的同一手术切口或仅适当延长后的切口内完成肝转移灶切除,也是选择同期切除的依据之一^[48]。

术前评估不能满足同期切除条件的病人,可以选择分期切除结直肠原发病灶和肝脏转移病灶。其中Liver first手术先行切除肝转移灶可降低肝转移进展和化疗相关肝脏损害的风险,结直肠癌原发灶

则在经过一定的治疗后再予根治性切除。其手术的并发症发生率和病死率与传统模式的分期切除相同,术后5年存活率可接近40%^[49]。

由于术中超声对肝转移病灶的敏感性明显优于其他影像检查,能够发现术前未能探测到的病灶,建议所有手术患者均常规行术中超声。

对于患者因伴有合并症无法耐受手术,施行手术切除可能导致残肝体积不足,此时可以联合使用、或单独使用消融技术,以达到R0切除的目的^[50]。消融治疗的优势在于微创性、治愈性、可重复性。患者术后恢复更快,可更早的开始后续辅助治疗,避免了等待期间的病情进展。许多研究均显示手术切除无论在局部复发率还是5年生存率方面都优于局部消融治疗^[51-55]。肝切除术中探查肝脏时可发现影像学检查不能发现的转移灶,切除病灶的同时可能切除了肝实质内的其他隐匿微转移灶。这可能是肝转移瘤单纯手术切除疗效优于局部消融的原因。由于消融技术本身的局限性,对于大于3.0 cm的病灶优先推荐肝切除术^[56]。

(4) 术后辅助治疗原则:肠癌肝转移在R0切除术后辅助治疗一般有两种治疗模式:①术后辅助化疗:可选择FOLFOX方案化疗12个周期或XELOX方案8个周期(6个月);②围手术期化疗:术前FOLFOX方案或联合靶向药物治疗化疗6周期(3个月),肝转移瘤术后FOLFOX方案辅助治疗6周期(3个月)^[57-59]。在可切除的结肠肝转移,术后辅助化疗的临床研究存在不足,对于过去12个月内未接受过含奥沙利铂方案辅助治疗的患者,建议原发灶R0切除术后采用含奥沙利铂为主的化疗6个月后进行肝转移灶R0切除术。

(5) 放疗在可手术直肠癌肝转移中的应用:可手术的IV期直肠癌新辅助/辅助盆腔放疗的循证依据总体级别不高,但近期SEER数据库分析显示原发灶切除的转移性直肠癌患者接受辅助/新辅助盆腔放疗可获得生存获益^[60]。对于预期可长期生存的患者,目前的国际治疗共识推荐可切除的局部晚期转移性直肠癌接受术前同步放化疗或短程放疗与高强度化疗联合应用^[61]。

建议对于影像诊断为T3期及以上或任何T、

淋巴结阳性的直肠癌肝转移患者术前应用同步放疗或短程放疗联合化疗。同步放疗：放疗总剂量45~50 Gy, 采用常规分割剂量(通常1.8~2 Gy/次, 每周5次, 共25次), 并应用以氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨为主的化疗; 短程放疗：放疗总剂量25 Gy, 采用大分割剂量(每次5 Gy, 连续治疗5次完成), 休息1~2周后推荐结直肠癌肝转移的标准方案化疗。

2. 潜在可切除结直肠癌肝转移的治疗

推荐：

- 肝转移病灶为潜在可切除时, 应首先进行转化化疗, 一旦已转化为可手术切除应停止化疗(1a类证据, A级推荐)。
- 一线治疗期间发生进展, 应考虑二线治疗(1b类证据, B级推荐)。
- 当肝转移瘤无法在单次手术中切除时, 可行分期肝切除, 或联合术中射频消融(3b类证据, B级推荐)。

(1) 整体治疗原则：潜在可切除直肠癌肝转移是指因为原发病灶或转移病灶因各种原因无法切除, 但是经过综合治疗如果反应良好, 存在根治性切除可能性的直肠癌肝转移病例。对于这部分患者, 只要不存在消化道出血、梗阻等外科急症, 应积极治疗, 为患者争取根治性切除的机会, 即开展积极的转化治疗^[62-64]。转化治疗策略的制定应在MDT指导下制定, 主要包括原发病灶侵犯程度的判断、区域淋巴结转移的判断、肝脏转移病灶数目、位置、大小的判断、肝外转移病灶的排除、病理类型尤其是基因类型的测定、全身治疗方案的制定、局部治疗方案的制定等。初始治疗方案应遵循联合、强力的原则, 争取以较少的化疗周期和较短的治疗时间达到转化的目的^[65]。在转化治疗期间, 应密切监测治疗反应, 根据疗效判断决定手术时机和手术方案。如疾病进展, 应及时更换治疗方案^[66]。如在治疗过程中, 局部病灶进展出现梗阻、出血等外科急症, 需及时处理。对于更换治疗方案后病情仍然进展的患者, 需要在MDT的判断和指导下, 改变治疗目的和总体策略。

(2) 转化性化疗的原则：转化性治疗的目的是

通过尽可能缩小可见肿瘤, 使肝转移瘤获得治愈性切除的可能。此类患者术后5年生存率与初始肝转移灶可手术切除患者相似。应选择客观缓解率高的方案。一个靶向药物加上两药或三药联合化疗方案可能是最有效的联合治疗方法。

5-FU/亚叶酸钙(或卡培他滨)联合奥沙利铂或伊立替康的化疗方案具有较高的转化切除率, 应作为首选^[67-70]。化疗联合分子靶向药物可以进一步提高转化率。KRAS野生型患者, 化疗联合西妥昔单抗能明显提高肝转移的切除率^[71-74]。因此, 对KRAS野生型患者应首先考虑化疗联合西妥昔单抗, 而KRAS突变型患者可考虑化疗联合贝伐珠单抗^[75-76]。

三药联合化疗方案FOLFOXIRI也有较高的切除转化率, 但毒性也大, 可以作为两药化疗联合靶向药物方案的替代方案, 尤其在因各种原因无法使用分子靶向药物, 且患者身体状况较好的情况下应该作为首选^[77-78]。目前尚缺乏国人使用三药联合方案的推荐剂量, 应用时应注意根据毒性反应适当进行剂量调整。三药化疗联合分子靶向药物用于转化性化疗尚缺乏充分的依据, 且不良反应增加, 应慎用。

推荐全身治疗2个月后进行外科评估是否可切除。需要继续化疗的患者之后应每2个月进行一次再评估。注意, 含伊立替康和含奥沙利铂的方案分别会引起脂肪性肝炎和肝窦损伤^[79-81]。为尽量减少化疗所致的肝损伤, 推荐化疗后病变一旦转变为可切除即应进行手术。贝伐珠单抗可能会造成肝脏手术中出血增加以及术后伤口愈合问题, 建议应用贝伐珠单抗的患者手术时机应选择在最后一次使用贝伐珠单抗后6~8周; 西妥昔单抗只应用于KRAS基因野生型的患者。

(3) 适时MDT评估可切除性：与可手术切除的肠癌肝转移的术前新辅助化疗不同的是, 潜在可切除结直肠癌肝转移的化疗周期数取决于何时转化为可手术切除。因此原则上, 化疗过程中应每2~3个周期进行一次影像检查并提交MDT评估, 一旦已转化为可手术切除应停止化疗, 休息4~6周后手术。以避免小病灶的临床完全缓解而导致因转移灶无法定位而无法手术切除^[82], 以及过多的化疗

带来肝损伤而增加术后并发症^[83]。

(4) 手术原则：随着诊治理念的更新以及肝脏切除技术的进步，旧有的“受限于转移瘤的数目、大小、分布”的可切除性标准已经被摒弃，取而代之是现行的 CLM 可切除性标准：①所有的肝脏转移灶均 R0 切除后，尚能够保留足够的残余肝。②没有不可切除的肝外转移灶。尽管各种指南与共识均建议可切除性的评估需要由 MDT 团队完成，但可切除性评估却无法标准化。在临床实践中，评估可切除性需要考虑两方面因素：①“手术技术”方面的可切除性评估，包括拟施行的术式、拟保留的肝脏部位及体积、肝外转移灶的可切除性以及病人的合并症等；及②肿瘤的生物行为学方面的可切除性评估。

10% ~ 40% 肝转移瘤术中无法触及，术中 B 超是检查发现病灶最简单敏感的方法，对病灶定位准确，能够提高手术安全性、彻底性和合理性，在手术过程中，可帮助外科医生发现触及不到的已知结节和发现新结节^[84-86]。同时，术中超声可以对肝脏脉管系统等解剖结构进行标志，减少不必要的损伤，提高手术安全性，此外对于新辅助化疗后“消失”的转移病灶，可以根据化疗前病灶影像学解剖部位，根据术中超声明确肝脏解剖标志，切除相应部位肝脏组织，保证病变切除的彻底性^[87-89]。即使有术前完善的影响学检查，也应当行术中超声检查，有术中超声造影更佳。

肝脏外科手术中可以考虑使用各种消融技术，以达到 R0 切除的目的。对于某些转移瘤的解剖位置不佳者，如位置较为深在，或者毗邻重要脉管，施行手术切除则可能导致残余肝体积不足，此时可以使用消融技术做为 R0 切除手术的替代方案。初始不可切除的肝转移，若经过化疗后肿瘤仍无法完全切除，则应经 MDT 团队讨论后，可施行外科手术切除联合术中消融技术。

3. 不可切除结直肠癌肝转移

推荐：

- 对于需要缩小肿瘤、适合高强度治疗的患者，可选择 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案，联合靶向治疗药物西妥昔单抗（KRAS 基

因野生型）或贝伐珠单抗，亦可采用三药化疗方案 FOLFOXIRI 联合靶向治疗（1b 类证据，A 级推荐）。

- 对于治疗目标是疾病控制的患者，优先选择两药联合化疗联合靶向治疗（1c 类证据，B 级推荐）。
- 对一般状况差不适合化疗的患者，应给予最佳支持治疗（1c 类证据，B 级推荐）。
- 对出现梗阻、出血高危风险的病人给予姑息性减状手术（1c 类证据，B 级推荐）。
- 放疗及介入治疗亦可使结肠癌肝转移患者更多获益（3b 类证据，B 级推荐）。

(1) 内科治疗原则：对于不可切除结直肠癌肝转移，内科治疗是姑息性治疗，要根据患者和肿瘤两方面因素确定治疗策略是缩小肿瘤还是疾病控制，最终实现延长生存时间、提高生活质量的目标。治疗方案的选择取决于患者肿瘤负荷、体力状态、脏器功能、经济承受能力等。对于需要缩小肿瘤、适合高强度治疗的患者，可选择高有效率的方案，此时可选择 FOLFOX 或 FOLFIRI，联合靶向治疗药物西妥昔单抗（RAS 基因野生型）或贝伐珠单抗，甚至可采用三药化疗方案 FOLFOXIRI 联合靶向治疗^[90-92]。而对于治疗目标是疾病控制的患者，优先选择两药联合化疗联合靶向治疗。在充分的初始治疗后肿瘤达到稳定或缓解，可进行维持治疗。如果初始治疗未包括靶向药物，维持治疗考虑卡培他滨或 5-FU/CF；如果初始治疗包括靶向治疗，维持治疗考虑卡培他滨或 5-FU/CF 联合靶向治疗。目前多数维持治疗的研究显示维持治疗能够延长无进展生存期。维持治疗失败的患者则根据维持时间和不良反应等选择后续治疗方案。如果患者初始耐受差，考虑卡培他滨或 5-Fu/CF 联合贝伐珠单抗治疗。奥沙利铂及伊立替康可序贯使用^[93-96]。对一般状况差不适合化疗的患者，应给予最佳支持治疗。

(2) 外科治疗原则：对出现梗阻、出血高危风险的病人给予姑息性减状手术。

(3) 放疗科治疗原则：放射治疗可以作为不可切除肝转移的治疗推荐之一，适用于有治疗经验的医疗单位。全美放射肿瘤学会的肝转移放疗

证据回顾显示肝转移放疗的2年局部控制率可达60%~90%，与射频消融的疗效相当，2年生存率30%~80%^[97]；立体定向放疗针对体积小（≤5cm）的肝内寡转移灶能够提高靶区的照射剂量，同时降低正常肝脏剂量。放射性肝损伤（RILD）是需要密切关注的治疗相关毒性，患者放疗前的肝功能以正常为宜，照射的剂量和受到照射的肝脏体积也需要控制在相应的范围内以减少严重放射性肝损伤的发生。一般认为无肝硬化且放疗前肝功能正常的情况下，常规分割（2Gy/次），正常肝平均受量小于30Gy是安全的；立体定向放射治疗（SBRT）3~6次照射，正常肝脏接受剂量小于15Gy的照射体积大于700 cm³是安全的^[98]。

（4）介入治疗：对于不能手术切除的结直肠癌肝转移患者，就近期疗效（1年和2年生存率）而言，介入联合静脉化疗的疗效好于单纯介入治疗或静脉治疗，静脉化疗联合介入治疗可作为推荐治疗方案^[99-102]。对于难以耐受静脉化疗副作用，或多疗程静脉化疗失败的患者，也可考虑单独接受介入治疗。动脉灌注化疗药物以铂类、阿霉素或表阿霉素、氟尿嘧啶为主。介入治疗除常规的经动脉灌注给药途径外，还可以考虑应用动脉药盒植入术。研究显示：动脉药盒植入灌注化疗具有较好的肿瘤反应率，其与系统静脉化疗联合应用会使得结肠癌肝转移患者更多获益^[103]。

4. 护理和心理支持

（1）术前护理

1）心理支持：心理障碍是造成术后疼痛和康复慢的原因之一。患者入院后即开始评估患者和家属的心理状态及对疾病的认知态度，给患者及家属讲解疾病和手术的相关知识，组织同病种患者进行交流和咨询，全程给予康复指导和帮助。

2）肝脏储备功能的评估：术前所有患者测定肝功能及肝脏储备功能，术前存在肝功能异常，给予保肝治疗，待肝功能正常后实施手术。

3）饮食指导：术前根据患者个体饮食习惯和肠道肿瘤情况进行有针对性的饮食指导，进食高热量、高蛋白质、高维生素、低纤维素的流食或半流食，辅以肠内营养，口服肠内营养剂每日500~1000

毫升，分次顿服。有肠梗阻的病人禁食，静脉补充全胃肠外营养，纠正电解质紊乱和贫血。

4）肠道准备：同结肠癌术前肠道准备。

（2）术后护理

1）术后72小时内密切观察生命体征及心肺功能变化。

2）伤口疼痛的护理。

①患者腹部存在二个切口或一个长切口，切口的增加和延长会导致患者疼痛感的增加。术后72小时持续应用止痛泵，并采用疼痛数字评定量表定期评估止痛效果，4分以上辅以静脉或肌肉注射止痛药。

②佩戴腹带直至拆线，在患者咳嗽等腹压增加时，指导患者保护伤口减轻疼痛的方法。

③术后第2~3天鼓励患者尽早下床活动。上下床时采取侧起侧卧的方法可减轻腹部的张力，缓解疼痛。

3）患者如发生咳嗽无力，血氧低于95%，雾化吸入可增加至4次/天，协助拍背咳嗽1次/1~2小时，延长低流量吸氧时间。

4）肝衰竭的发生一般在术后72小时内，如患者术后早期出现精神差、腹水、转氨酶升高等肝功能不全表现，及时发现协同医生处理。

5）术后3~10天，重点观察肠道功能恢复情况、吻合口瘘及胆瘘的发生、切口的恢复情况等。

6）急性肾功能衰竭的预防和护理

术后72小时内输液持续泵入。准确记录24小时出入量，每小时监测尿的量和颜色，根据尿量调节输液速度，保证每小时尿量100毫升，24小时尿量在2000毫升以上。平均输液速度维持在每小时200~300毫升，先晶体后胶体，能量合剂于24小时内匀速缓慢滴入，并补充白蛋白和血浆。

七、随访

1. 可切除结直肠癌肝转移灶：可切除结直肠癌肝转移灶治疗完成后应对病人密切随访，了解有无肝转移的发生。

2年内每6个月进行1次病史询问、体格检查和肝脏超声检查，检测1次CEA、CA19-9等适当的肿瘤标记物，并进行1次胸、腹、盆腔增强CT

扫描和针对肝转移的 MRI 检查（PET-CT 扫描不作常规推荐）。以上随访 2 年内未见异常，以后的 3～5 年内 6～12 个月随访 1 次。

术后 1 年内应进行电子结肠镜检查，若发现异常，需在 1 年内复查；否则术后第 3 年复查，以后每 5 年 1 次。

2. 不可切除结直肠癌肝转移灶：不可切除结直肠癌肝转移灶治疗完成后，对患者应进行密切的随访，了解有无原发部位复发及肝转移或其他脏器的复发转移情况。

根据患者肿瘤标记物的升高情况，建议 2 年内每 3 个月随访血清 CEA 等适当的肿瘤标记物，

2 年内每 3～6 个月进行 1 次胸、腹和盆腔增强 CT 扫描和针对肝转移的 MRI 检查，以后每 6～12 个月进行 1 次。

其他随访内容和频次参照可切除直肠癌肝转移术后的随访进行。

随访中应关注患者不良反应及生活质量的相关信息并予以记录。

执笔人：

蔡建强，赵宏，赵建军，毕新宇，周海涛，周健国，李智宇，张业繁，黄振，王金万，周爱萍，杨林，依荷芭丽迟，黄镜，孙永琨，张雯，金晶，任骅，李宁，唐源、唐玉、蒋力明，姜军，曾辉英，韩玥，李彩云

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival[J]. Int J Colorectal Dis, 2007, 22(6):699.
- [3] Van CE, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14):2212-2221.
- [4] Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, et al. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in the Age of Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab[J]. Clin Colorectal Can, 2006, 6(3):202-207.
- [5] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组等，结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（V 2013）[J]. 中华胃肠外科杂志，2013，16（8）：780-788.

- [6] Aloia T A, Vauthey J N, Loyer E M, et al. Solitary Colorectal Liver Metastasis: Resection Determines Outcome[J]. Arch Surg, 2006, 141(5):466-467.
- [7] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36):9243-9249.
- [8] Dawood O, Mahadevan A, Goodman K A. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(45):2947-2959.
- [9] Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer[J]. Oncology, 2006, 20(20):1161.
- [10] Zech C J, Justo N, Lang A, et al. Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial[J]. Euro Radio, 2016, 26(11):1-10.
- [11] Tsurusaki M, Sofue K, Murakami T. Current evidence for the diagnostic value of gadoxetic acid - enhanced magnetic resonance imaging for liver metastasis[J]. Hepatol Res, 2016, 46(9):853-861.
- [12] Yu M H, Lee J M, Bo Y H, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging for the detection of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy[J]. Euro Radio, 2015, 25(8):2428-2436.
- [13] Cho J Y, Lee Y J, Han H S, et al. Role of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Evaluation of Small Hepatic Lesions in Patients with Colorectal Cancer[J]. World J Surg, 2015, 39(5):1161-1166.
- [14] Beets-Tan R G H. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus, conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases[J]. Brit J Surg, 2014, 101(6):622.
- [15] Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial[J]. The Lancet, 2013, 381(9873): 1194-1202.
- [16] Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial[J]. The Lancet, 2013, 381(9873): 1185-1193.
- [17] Achiam M P, Lgager V B, Skjoldbye B, et al. Preoperative CT versus diffusion weighted magnetic resonance imaging of the liver in patients with rectal cancer; a prospective randomized trial[J]. Peerj, 2015, 4(12): e1532.
- [18] Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: american society of clinical oncology provisional clinical opinion update 2015[J]. J Clin Oncol, 34 (2):179-185.
- [19] Van CE, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal