·综述·

结直肠癌肝转移灶消失的临床研究进展

潘少容 陈泽洋 赵康 刘玉村 王鹏远
北京大学第一医院普通外科 100034
通信作者：王鹏远，Email：pengyuan_wang@bjmu.edu.cn

【摘要】 结直肠癌是目前最常见的消化系统肿瘤之一，而肝脏是结直肠癌最常见的转移部位。近年来，随着结直肠癌患者多学科诊疗模式的不断发展，接受术前化疗（或联合靶向药物治疗）后出现肝转移灶消失（DLM）者不在少数，而DLM的诊断及治疗在当前仍然是一个颇具挑战及争议的话题。本文对近年来关于DLM的相关研究进行梳理，主要包括以下4个方面：（1）与DLM出现的相关因素，包括肝转移灶大小及数量、化疗方案和周期及靶向治疗药物、肝转移发生的模式、*Ras/Braf*状态及原发灶部位。（2）DLM与真正完全缓解（病理完全缓解和持续性临床完全缓解）的关系，以及与病理完全缓解发生的相关预测因素。（3）DLM的临床评估：术前评估包括超声、CT、MRI、PET，术中评估则包括术中探查、术中超声和增强现实。（4）DLM的治疗策略，包括手术治疗、局部治疗和非手术治疗及个体化治疗。

【关键词】 结直肠肿瘤； 肝转移灶消失； 诊断； 治疗

Clinical research progress on disappearing colorectal liver metastases

Pan Shaorong, Chen Zeyang, Zhao Kang, Liu Yucun, Wang Pengyuan
Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: Wang Pengyuan, Email: pengyuan_wang@bjmu.edu.cn

【**Abstract**】 Colorectal cancer is currently one of the most common digestive system tumors, and the liver is the most common metastatic site of colorectal cancer. In recent years, with the continuous development of the multidisciplinary treatment for colorectal cancer patients, there are quite a few cases of disappearing liver metastases (DLM) after receiving preoperative chemotherapy (or combined targeted drug therapy), and the diagnosis and treatment of DLM is currently still a very challenging and controversial topic. This article sorts out the related researches on DLM in recent years, mainly including the following 4 aspects: (1) The factors associated with DLM, including the size and number of liver metastases, chemotherapy regimens and cycles, targeted therapy drugs, and the pattern of liver metastases, *Ras/Braf* status and the location of the primary lesion. (2) The relationship between DLM and true complete response (pathological complete response and persistent clinical complete response), and the related predictive factors of pathological complete response. (3) Clinical evaluation of DLM: preoperative evaluation includes ultrasound, CT, MRI, and PET, while intraoperative evaluation includes intraoperative exploration, intraoperative ultrasound, and augmented reality. (4) DLM treatment strategies, including surgical treatment, local treatment, non-surgical treatment and individualized treatment.

【**Key words**】 Colorectal neoplasms; Disappearing liver metastases; Diagnosis; Treatment

部分结直肠癌肝转移患者在非手术治疗过程中会在影像学上出现肝转移灶消失（disappearing liver metastases，DLM）[1]。本文拟对DLM出现相关的因素、DLM与真正完全缓解的关系、DLM的临床评估以及DLM的治疗策略这

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20201210-00657
收稿日期 2020-12-10 **本文编辑** 万晓梅
引用本文：潘少容，陈泽洋，赵康，等.结直肠癌肝转移灶消失的临床研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志，2021，24(11)：1028-1034. DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20201210-00657.

4个颇具争议的话题展开论述，以期对该类患者的诊断及治疗提供参考。

一、DLM出现的相关因素

1. 肝转移灶大小及数量：现有的临床研究发现，较小的肝转移灶（通常<2 cm）与DLM的发生密切相关[2-3]。在对化疗敏感的情况下，对比大病灶，病灶越小，相同时间内更容易达到DLM状态。3个或更多肝转移灶的存在也与DLM出现的高概率有关[3]。其可能原因是较多肝转移灶的存在，使得在病灶中出现小病灶的概率更高，而小病灶更容易达到DLM状态。因此，对于存在较多且较小肝转移灶的患者，在进行术前化疗时，应对其进行合理的评估以及密切的影像学随访，以及时发现DLM。

2. 化疗方案、周期及靶向治疗药物：一方面，化疗对DLM的影响主要取决于肝转移灶对化疗药物的敏感性，术前化疗周期的延长与DLM的发生密切相关[2-3]。de Jong等[4]指出，每增加1个化疗周期，出现DLM的概率就会增加18%。此外，以奥沙利铂为基础的化疗方案也更容易引起DLM的发生[3]。另一方面，化疗对DLM出现的影响也可能是由于化疗不良反应而造成的。化疗（如以氟尿嘧啶为基础的化疗方案）可导致肝实质的改变，如肝脂肪变性、脂肪性肝炎以及窦性阻塞综合征等[5]。这些改变可减轻肝实质与肝转移灶之间的对比，从而阻碍了影像学检查手段对肝转移灶的诊断。

目前，术前应用表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）抗体和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）抗体等靶向药物对DLM的作用尚未完全明确。一项前瞻性研究表明，与贝伐单抗相比，西妥昔单抗似乎在肿瘤缩小方面更有效[6]。另一项研究也发现，与没有出现DLM的患者相比，具有DLM的患者中，接受包含西妥昔单抗化疗方案者比例更大（P=0.003）[7]。根据以上研究可以看出，西妥昔单抗相对于贝伐单抗更容易导致DLM的出现。

术前化疗方案及周期等相关因素影响DLM的发生，目前对于结直肠癌肝转移患者，转化治疗以4~6个周期为宜[8]。长时间的转化治疗，一方面会增加相关并发症发生的风险；另一方面则是引起肝实质的改变，从而使影像学检测肝转移灶的能力下降，导致DLM发生的风险增高。尽管完全影像学缓解是预后良好的相关因素，但在临床上完整切除DLM病灶的技术难度高。因此对于部分病例，转化治疗的终点应为肝转移灶临床上可切除，而不是DLM。

3. 肝转移发生的模式：Owen等[2]的回顾性研究发现，同时性肝转移患者相较于异时性肝转移患者更容易出现DLM。DLM从一定程度上反映了肿瘤对化疗或靶向药物反应性较好；而传统观念认为，异时性肝转移患者的预后要显著优于同时性肝转移患者[9]。因此，关于同时性肝转移患者更易出现DLM，目前尚未找到解释这一生物学差异的理论。

4. *Ras/Braf*状态：大量研究表明，*Ras/Braf*突变状态与结直肠癌肝转移患者的不良预后及复发密切相关。*Ras*和*Braf*的突变与更短的总体生存期和无病生存期，以及结直肠癌肝转移患者的特定复发模式密切相关。除了预测对抗EGFR单克隆抗体的敏感性外，*Kras*突变还反映了更具侵袭性的肿瘤生物学特性，预示着肝转移灶切除术后更早、更频繁的复发倾向[10]。截止目前，在大多数研究中，*Braf*突变也与接受肝转移灶切除的患者预后较差密切相关[11]。然而，在现有的关于DLM出现的相关因素中，并未发现*Ras/Braf*状态对DLM出现的影响，这有待于在今后的研究中更进一步地验证。

5. 原发灶部位：有研究发现，右半结肠癌相较于左半结肠癌，患者死亡和复发风险增加[12]。盲肠、升结肠和横结肠的胚胎起源于中肠，而降结肠、乙状结肠和直肠则起源于后肠。有研究认为，原发肿瘤位置对预后的影响是基于这些胚胎学差异[13]。而突变状态（*Braf/Ras*）和微卫星不稳定性（microsatellite instability，MSI）的差异进一步证实了这一假设。右半结肠癌患者预后不良的可能原因是*Ras*突变的发生频率较高[14]。此外，*Braf*突变也与右半结肠癌有关，可能导致对化疗的反应和预后不良；*Braf*突变还与无法通过手术治疗的多灶性转移扩散相关[12]。因此，右半结肠癌的肿瘤侵袭性相较于左半结肠癌更高，当其出现肝转移时，我们有理由相信，在同等条件下其出现DLM的概率更低。但目前的研究并未能验证这一推论。

总之，全面了解影响DLM出现的相关因素对于在非手术治疗过程中全面评估患者出现DLM的风险，制定下一步的个体化诊断和治疗方案至关重要。对DLM高危患者进行合理筛选，对其肝转移灶在治疗过程中密切追踪及随访，是DLM规范化诊疗需要首先面对的问题。

二、真正完全缓解

1. DLM与真正完全缓解的关系：一般而言，术前化疗的患者中有5%~38%可出现DLM，对于单个转移灶而言，DLM可等同于影像学完全缓解。当然，DLM的发生率会因为术前影像学检查的类型和质量而稍有差异[3,15]。然而，影像学完全缓解并不意味着真正完全缓解。当术中切除DLM区域时，在多达80%的标本中发现了肿瘤细胞残留[16]。真正完全缓解包括病理完全缓解（pathological complete response，pCR）（在切除标本中未检测到肿瘤）和持续性临床完全缓解（在随访中影像学上未发现复发）[17]。在现有的研究中，DLM中出现真正完全缓解的概率为16.7%~80.5%[16]。

2. 与pCR发生的相关预测因素：真正完全缓解出现的前提是pCR，多项研究表明，pCR是生存期延长和复发风险降低的强有力预测指标，在这些研究中，出现pCR的DLM患者5年生存率及无疾病生存率分别为69.2%~76%和35.7%~69%，显著高于未出现pCR的患者（分别为8.3%~45%和0~19%）[18]。

部分研究者对pCR出现的相关因素进行了探究。Adam等[19]发现，小转移灶（≤3 cm）和较低的初始血清癌胚抗原（CEA）水平（≤30 μg/L）的患者更容易出现pCR，这可能与有

限的肝内肿瘤负荷有关；年轻患者（≤60岁）发生pCR的可能性增加。另一项研究也指出，较小的转移灶更容易出现pCR；宏观肿瘤周围较少的微卫星肿瘤沉积也使得DLM更容易达到pCR[18]。Auer等[17]在研究中发现，使用肝动脉灌注化学疗法（hepatic arterial infusion，HAI）、无法在MRI检查上看到的病灶以及血清CEA水平正常化均与pCR密切相关。

毫无疑问，手术切除后证明为pCR的DLM患者，将获得更长的无病生存期及总生存期[18]。相关危险因素能帮助预测DLM患者是否出现pCR，对出现pCR可能性小的患者是否能采用更激进的治疗措施，对出现pCR可能性大的患者是否可以避免手术治疗。而我们需要更多的研究去验证相关猜想，以期将个体化治疗应用于不同的DLM患者。

三、DLM的诊断及评估

（一）术前评估

1. 超声：在术前评估中，尽管超声是最为简便及便宜的影像学检查手段，但其具有操作人员依赖性、患者体位依赖性和脂肪肝的高回声表现，可掩盖转移灶的发现、以及对于<1 cm的转移灶灵敏度较差等缺点[20]。这些缺点容易导致术前诊断DLM的假阳性率增加。因此，《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（V2020）》建议：超声仅用于筛选肝转移瘤，而不用于DLM的诊断[21]。

2. CT：对化疗的影像学部分或完全缓解，即出现病灶缩小或消失，是许多患者适合行根治性肝切除术的原因。现有的研究表明，双相螺旋CT诊断结直肠癌肝转移的灵敏度和特异度分别为70%~90%和85%~90%[22]。此外，CT可充分显示血管与转移灶的解剖关系，为外科医师制定手术路径提供便利。尽管CT被《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（V2020）》[21]、《中国结直肠癌诊疗规范（2020年版）》[23]、《美国国立综合癌症网络指南2018年第2版》[24]及《欧洲肿瘤内科学会转移性结直肠癌共识指南（2016版）》[25]推荐为术前评估的首选检查方式，但接受术前氟尿嘧啶或伊立替康治疗的患者可发生脂肪变性，从而降低肝实质与转移灶之间的对比度[20]。有研究指出，脂肪变性>30%、多于3个转移灶以及病灶<1 cm是CT对DLM术前评估不充分的危险因素[26]。

3.MRI：在出现化疗引起的脂肪变性的情况下，MRI是目前最佳的检查方式[27]。多项研究证实，MRI诊断DLM的准确率均高于CT和PET[28-29]。此外，MRI还可以通过使用肝特异性MRI和弥散加权MRI来提高肝转移灶的检出率[30-32]。Macera等[33]对MRI的3种不同成像方式进行比较发现，对比增强（contrast-enhanced，CE）加上弥散加权MRI、CE-MRI和弥散加权MRI的诊断准确率分别为89.2%、76.5%和65.1%。尽管MRI是目前诊断DLM准确率最高的检查手段，但其仍存在一些缺点，如费用较高、容易产生运动伪影以及不适用于所有患者（如幽闭恐惧症、某些植入式设备以及无法遵循屏气命令的患者）等[27]。因此，相关指南指出，当超声或CT检查不能确定肝转移时，推荐行肝脏增强MRI检查（建议结合肝细胞特异性对比剂Gd-EOB-DTPA）[21,23-25]。

4.PET和PET-CT：尽管PET扫描对结直肠癌具有很高的灵敏度，特别是伴有远处转移的患者，但它不能取代CE-CT或MRI来定位小病灶。它仅应用于评估可能的肝外病灶或对静脉注射造影剂有绝对禁忌证的患者。此外，化疗的使用降低了具有部分或完全影像学缓解的转移灶中葡萄糖的摄取，从而限制了<1 cm的转移灶的检测[20,34]。PET-CT因能提供解剖学和功能信息，而有利于个性化治疗方案的制定和预测预后，从而逐渐得到普及[35]。《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（V2020）》[21]、《中国结直肠癌诊疗规范（2020年版）》[23]、《美国国立综合癌症网络指南2018年第2版》[24]及《欧洲肿瘤内科学会转移性结直肠癌共识指南（2016版）》[25]建议，不推荐常规应用PET-CT，但对于病情复杂、常规检查无法明确诊断的患者可作为有效的辅助检查。为了解有无远处转移，可推荐使用。但是对于DLM，PET-CT仅在有限的基础上进行了评估，因为只有一小部分研究纳入了接受过PET-CT检查的患者[2]。因此，在对于DLM的诊断及评估方面，PET- CT的作用仍然有待进一步的研究。

综上，尽管CT是目前所推荐的结直肠癌患者术前评估的首选检查方式，但就目前现有的临床研究来看，MRI诊断DLM的准确率却普遍高于CT，因此MRI在DLM的诊断及评估中有较大的潜在应用价值。

（二）术中评估

没有一个术前的影像学检查能够100%准确地诊断DLM；同时，一部分DLM仍可在手术时进行触诊和术中超声检查（intraoperative ultrasound，IOUS）时被发现[4,17]。总体而言，11%~67%的开腹手术患者可被发现术前未在影像学上显示有宏观残留病灶的存在[36]。

1. 术中探查：全面的术中探查对于术前诊断为DLM的患者是非常必要的，包括充分暴露肝脏、视诊和触诊[1]。术中视诊肝脏发现，肝表面部分区域颜色与正常肝组织颜色有所差别、或触诊时发现质地较韧或较硬的结节时，应注意其是否为肝转移灶的可能，必要时进一步行IOUS以明确。

2.IOUS：《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（V2020）》建议，肝转移手术时采用术中超声检查，有助于发现术前影像学检查未能诊断的肝转移病灶[21]。有文献指出，IOUS有利于DLM的诊断，且CE-IOUS的准确率会相对高于IOUS[29,37]。Arita等[38]的研究指出，CE-MRI的使用并不意味着在肝转移灶切除术中图像引导下的IOUS和CE-IOUS没有必要；CE-IOUS的准确率高于IOUS、CE-MRI和CE-CT，分别为97%、88%、83%和81%。而更进一步的研究指出，同时使用肝特异性MRI和CE-IOUS能够达到目前诊断DLM的最高准确率[3,39]。此外，可使用图像融合系统优化IOUS，该系统可以通过CT或MRI协助IOUS导航。图像融合可以帮助识别出在术前影像学检查中未被发现的转移灶。

3. 增强现实（augmented reality，AR）：AR最近已被引入外科领域，从而允许对患者解剖结构进行3D虚拟模型的构建[40]。将3D模型与患者手术时的实时图像相叠加，有利于手术医生更加直观地对深层结构进行操作。有报告提出，将AR作为DLM准确切除的一种手段[41]。在这项研究中，AR

在3例患者中发现了4个术前被认为是DLM的转移灶，并协助完成了R_0切除，患者在6~22个月的随访中无局部复发。尽管3D模型已在各种开放式和微创肿瘤治疗中使用，但其在评估DLM中的适用性尚未得到充分研究[42-43]。因此，其诊断DLM的准确率仍有待更进一步的研究。

综上，尽管术前的影像学检查对于DLM诊断的重要作用不可忽视，但由于这些检查手段均受到其病灶分辨率大小的限制，不可能达到100%的准确率。因此，在手术时进行详细的术中探查仍是十分必要的，这将有利于转移灶的完全切除。而在此过程中，IOUS的应用将会给患者带来明显的受益，必要的时候还可运用CE-IOUS以提高准确率。此外，最新成像技术如AR的应用，将使DLM的术中评估更加准确。

四、肝转移灶消失（DLM）的治疗策略

根据《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（V2020）》，对于结直肠癌肝转移患者而言，手术治疗的目标应该是切除所有的肿瘤病灶[21]。因此，理论上应切除化疗前所有可见的转移灶。但是，由于肝转移灶分布范围广泛，以及肝切除术后可能会有残余肝不足的风险，有时很难达到完全切除[25]。同时，随着化疗药物的发展，越来越多的患者在化疗后出现了DLM。因此，学者们对于是否应对DLM患者采用激进的治疗手段，产生了巨大争议，关于对出现DLM的病灶是应将其全部切除还是可留在原位，目前尚未有统一的共识。

（一）手术治疗

部分研究者们支持切除DLM病灶，他们认为不切除DLM病灶，原位复发率可达70%[8,44]。pCR与患者生存期密切相关，而真正达到pCR的发生率相对较低（约20%）。目前尚无可靠的影像技术可诊断pCR，在术中仍可能发现一些术前影像学上未显示的转移灶。因此，pCR状态的最终确定还是需要取决于术后病理诊断，手术治疗对DLM的作用不可或缺。

在考虑切除有高消失风险的转移灶时，在开始化疗之前将相应病灶标记出来，将有助于术中准确定位DLM病灶[6,45]。Passot等[6]对32例患者的41个肝转移病灶进行了化疗前的标记，其中有19个病灶化疗后在影像学检查上消失。在化疗前标记的帮助下，所有的肝转移灶均得到了定位并最终被切除或消融，平均随访14个月，患者均未发现复发。Vujic等[46]对20例患者的56个潜在化疗后消失肝转移灶，进行了CT引导下的化疗前标记并在术中全部切除，中位随访21.45个月，发现仍有55%的患者处于无病生存状态；表明CT引导下的化疗前标记，对于术中定位和切除DLM所起到的重要作用。尽管化疗前的标记有助于肝转移灶的术中定位与切除，但是在放置标记的过程中有可能导致相关并发症的发生，如肝内血肿、移位、错位、标记置入轨道播散转移的风险等。Kepenekian等[47]对标记置入过程中的并发症进行了研究，发现其发生率较低（4.5%），而且并发症的程度较轻，无需特殊处理。此外，在他们的研究中，并未发现标记置入轨道播散转移的发生。目前，化疗前标记的推荐指征包括<2 cm的转移灶、转移灶位于距离肝表面>1 cm的实质内以及在计划切除肝组织的范围之外[6]。尽管化疗前的标记有助于DLM的定位与切除，但是由于其操作需要借助影像学手段，较为繁琐；而且目前该技术并未得到推广，其普及仍有一定的难度。此外，其还可能会给患者带来额外的经济负担。因此，对于这一技术给患者带来的效益仍有待今后更进一步地评估。

（二）局部治疗

1. 消融治疗：（1）射频消融：使用方便，安全性好，且能高效破坏肝转移灶的肿瘤细胞，但其单独使用时局部复发率较高，烧灼边缘>5 mm有利于减少局部复发率[48]。建议应用时，选择肝转移灶最大直径<3 cm，且一次消融最多3枚。对于预期术后残余肝脏体积过小时，可先切除部分较大的肝转移灶，对剩余直径<3 cm的转移病灶进行射频消融，有利于减少术后并发症，但在使用这一技术时，应注意肝外热损伤和针道转移[21,23,25,49]。有研究指出，手术切除联合射频消融治疗DLM可减小局部复发率[6,26]。（2）微波消融：微波的传导不受组织干燥碳化的限制，使肿瘤内部在较短的时间内就可产生较高的温度和更大的消融带，而使肿瘤细胞的坏死更彻底。与单纯化疗相比，化疗联合微波消融治疗对经过选择的、不可切除的结直肠癌肝转移患者，可以更有效地提高生存率[21]。（3）冷冻治疗：尽管冷冻治疗严格挑选的、不可切除的DLM患者在一定程度上提高了生存率，但是较高的局部复发率和并发症发生率（可达35%，包括急性呼吸窘迫综合征和弥漫性血管内凝血等），限制了该技术的广泛应用[21]。

2. 放射治疗：由于全肝放射耐受剂量远低于肿瘤细胞所需的致死剂量，常规放射治疗在大的、或多发肝转移灶的治疗中，仅能起到姑息作用。无肝硬化时的全肝平均安全照射剂量为30 Gy，虽然该剂量可以显著地减轻由于肝转移灶侵犯而引起的疼痛或黄疸，但尚无证据表明能延长生存期，因此不推荐采用常规放疗技术进行肝转移治疗。采用超分割或限制肝脏受照射体积，针对转移灶的局部剂量可提高到60~70 Gy，并可获得较高的局部控制率（12个月>80%）[21]。可运用的技术包括：三维适形放射治疗、立体定向放射治疗和调强放射治疗，图像引导技术的运用可以使放射治疗更加精准从而降低正常组织的不良反应。放疗前肝功能必须正常，肝脏受到射线的剂量必须在安全范围，以防止出现严重放射性肝损伤[21,23]。

尽管目前随着治疗方式的不断革新，对于肝转移灶的局部治疗方法有多种，但是根据已有的指南和研究，仍然以手术切除结合射频消融的方式治疗DLM应用最为广泛，而其他局部治疗方式对于DLM治疗的有效性，则有待更进一步的研究。

（三）非手术治疗

支持DLM患者采取非手术治疗观点的研究者们认为，尽管对DLM病灶不予切除有增加肝内复发率的风险，但其手术及非手术治疗对DLM患者总生存期影响差异无统计学意义[4,50]。在Owen等[2]研究中，接受DLM切除的患者的中位无病生存时间为483 d，而留在原位的患者为360 d。

de Jong等[4]研究也发现，接受手术的患者与留在原位并密切随访的患者在1年、3年和5年总生存期方面的差异无统计学意义，但手术组的3年肝内复发率相对较低。当这些病灶选择非手术治疗时，相关研究建议化疗6个月的疗程。如果化疗6个月后，CEA保持正常且MRI仍未发现明显的病灶，则可停止化疗并密切随访血液肿瘤标记物，每3个月复查MRI；在影像学随访过程中，如果患者未出现脂肪性肝炎，则可用CT代替MRI[51]。

（四）个体化治疗

Spolverato等[52]进行了DLM的成本-效用分析，比较了肝部分切除术与化疗两种治疗策略，强烈建议对于60岁以上的患者，出现DLM后再额外进行6个月的全身化疗并密切随访，而不进行肝部分切除；但对于<60岁的年轻患者，以及不具有多个pCR预后因素者，肝部分切除术应作为首选治疗策略。

由于疾病的复杂性和有限的临床证据，出现DLM的患者应接受多学科治疗。应根据患者特征（如年龄、合并症和一般状况评分）、肿瘤特征（如肿瘤负荷、位置和*Ras/Braf*突变状态）以及化疗不良反应和患者意愿来制定治疗决策[11,24]。此外，在决定是否切除DLM时，要做到具体病例具体分析，考虑到术中变量（如最佳手术切缘宽度）等因素[11,53]。对于适合手术的患者，外科医生和肿瘤科医生应权衡初始转移灶的R_0切除所带来的风险和收益。如果无法从技术上切除所有初始转移灶，则应考虑全身化疗或密切随访。同时，应对这些患者进行更加频繁的影像学评估，并在DLM（通常在6~8个月内发生）复发时考虑是否再次手术[25]。

综上所述，对于DLM的治疗一般主张切除所有DLM病灶，对于位于计划切除肝段外的DLM，则应对其进行局部破坏，如射频消融等，因为切除所有DLM病灶与较低的肝内复发有关。同时，也应注意到虽然将DLM留在原位与肝内复发发生率较高有关，但对其总生存期却没有显著的影响。因此，对于DLM患者的治疗需要制定个性化的策略，对于能够耐受手术的患者，应尽可能将其切除或局部破坏；而对于明显存在手术禁忌证的患者，应考虑额外的全身化疗和密切的影像学监测。

五、结语

随着化疗药物和生物靶向药物的发展与运用，临床上越来越多的结直肠癌肝转移患者出现了DLM，尤其是具有较小的肝转移灶（通常<2 cm）、术前化疗周期较长、具有3个或更多肝转移灶、接受以奥沙利铂为基础的化疗方案的同时性肝转移患者更容易出现。然而，DLM的出现并不意味着真正完全缓解，这也给具有DLM患者的治疗带来了难题。就目前的临床证据及本中心治疗DLM的经验而言，对于出现DLM的患者，应制定个体化的治疗策略。大部分临床研究者认为，在条件允许的情况下，应尽量全部切除DLM。即使是位于计划切除肝段外的DLM，也应尽量对其进行局部破坏，如射频消融等。此时，我们应该对该类患者进行详细的术前评估，术中详细探查并行CE-IOUS以最大程度的定位肝转移灶；条件允许的情况下，可在化疗前对潜在消失的肝转移灶进行术前定位以达到切除全部肝转移灶的目的。然而，对于无法切除的DLM，则应考虑额外的全身化疗以及密切的影像学监测。由于目前对于DLM的诊断及治疗仍缺乏规范且统一指南的指导，因此，对于该类患者的诊断及治疗策略仍需进一步大规模、多中心的临床研究去证实，为未来规范化指南制定提供更加有力的临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, et al. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases[J]. Br J Surg, 2013, 100(11): 1414-1420. DOI: 10.1002/bjs.9213.

[2] Owen JW, Fowler KJ, Doyle MB, et al. Colorectal liver metastases: disappearing lesions in the era of Eovist hepatobiliary magnetic resonance imaging[J]. HPB (Oxford), 2016, 18(3): 296-303. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.009.

[3] Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, et al. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: relation between detectability and residual tumors[J]. J Surg Oncol, 2018, 117(2): 191-197. DOI: 10.1002/jso.24805.

[4] de Jong MC, van Vledder MG, Ribero D, et al. Therapeutic efficacy of combined intraoperative ablation and resection for colorectal liver metastases: an international, multi-institutional analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(2): 336-344. DOI: 10.1007/s11605-010-1391-8.

[5] Robinson PJ. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging[J]. Eur Radiol, 2009, 19(7): 1752-1762. DOI: 10.1007/s00330-009-1333-6.

[6] Passot G, Odisio BC, Zorzi D, et al. Eradication of missing liver metastases after fiducial placement[J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(6): 1173-1178. DOI: 10.1007/s11605-016-3079-1.

[7] Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21 Suppl 3: S390-S397. DOI: 10.1245/s10434-014-3576-y.

[8] Araujo R, Milani JM, Armentano DP, et al. Disappearing colorectal liver metastases: Strategies for the management of patients achieving a radiographic complete response after systemic chemotherapy[J]. J Surg Oncol, 2020, 121(5): 848-856. DOI: 10.1002/jso.25784.

[9] Slesser AA, Georgiou P, Brown G, et al. The tumour biology of synchronous and metachronous colorectal liver metastases: a systematic review[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(4): 457-470. DOI: 10.1007/s10585-012-9551-8.

[10] Rehman AH, Jones RP, Poston G. Prognostic and predictive markers in liver limited stage IV colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(12): 2251-2256. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.

06.038.

[11] Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, et al. Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: A systematic review of the current evidence[J]. Surg Oncol, 2018, 27(2): 280-288. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.05.012.

[12] Buisman FE, Galjart B, Buettner S, et al. Primary tumor location and the prognosis of patients after local treatment of colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. HPB (Oxford), 2020, 22(3): 351-357. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.10.003.

[13] Lee GH, Malietzis G, Askari A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(3): 300-308. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.11.001.

[14] Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer[J]. JAMA Surg, 2018, 153(7): e180996. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.0996.

[15] Lucidi V, Hendlisz A, Van Laethem JL, et al. Missing metastases as a model to challenge current therapeutic algorithms in colorectal liver metastases[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(15): 3937-3944. DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3937.

[16] Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3939-3945. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.8727.

[17] Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy[J]. Cancer, 2010, 116(6): 1502-1509. DOI: 10.1002/cncr.24912.

[18] Tanaka K, Takakura H, Takeda K, et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases[J]. Ann Surg, 2009, 250(6): 935-942. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181b0c6e4.

[19] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(10): 1635-1641. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7471.

[20] Page AJ, Cosgrove DC, Herman JM, et al. Advances in understanding of colorectal liver metastasis and implications for the clinic[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(2): 245-259. DOI: 10.1586/17474124.2014.940897.

[21] 中国医师协会外科医师分会,中华医学会外科分会胃肠外科学组,中华医学会外科分会结直肠外科学组,等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201225-00680.

[22] Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Paredes AZ, et al. Disappearing liver metastases: a systematic review of the current evidence[J]. Surg Oncol, 2019, 29: 7-13. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.02.005.

[23] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6): 521-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.

[24] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4): 359-369. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021.

[25] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1386-1422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.

[26] Zendel A, Lahat E, Dreznik Y, et al. "Vanishing liver metastases"-A real challenge for liver surgeons[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3(5): 295-302. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.13.

[27] Fowler KJ, Linehan DC, Menias CO. Colorectal liver metastases: state of the art imaging[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(4): 1185-1193. DOI: 10.1245/s10434-012-2730-7.

[28] Park MJ, Hong N, Han K, et al. Use of imaging to predict complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: MR imaging versus CT imaging[J]. Radiology, 2017, 284(2): 423-431. DOI: 10.1148/radiol.2017161619.

[29] Sturesson C, Nilsson J, Lindell G, et al. Disappearing liver metastases from colorectal cancer: impact of modern imaging modalities[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(11): 983-987. DOI: 10.1111/hpb.12476.

[30] Choi SH, Kim SY, Park SH, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(5): 1237-1250. DOI: 10.1002/jmri.25852.

[31] Granata V, Fusco R, Avallone A, et al. A radiologist's point of view in the presurgical and intraoperative setting of colorectal liver metastases[J]. Future Oncol, 2018, 14(21): 2189-2206. DOI: 10.2217/fon-2018-0080.

[32] Kim SS, Song KD, Kim YK, et al. Disappearing or residual tiny (≤5 mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoxetic acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging: Is local treatment required?[J]. Eur Radiol, 2017, 27(7): 3088-3096. DOI: 10.1007/s00330-016-4644-4.

[33] Macera A, Lario C, Petracchini M, et al. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(3): 739-747. DOI: 10.1007/s00330-012-2658-0.

[34] Tan MC, Linehan DC, Hawkins WG, et al. Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response[J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(9): 1112-1119. DOI: 10.1007/s11605-007-0218-8.

[35] Tam HH, Cook GJ, Chau I, et al. The role of routine clinical pretreatment 18F - FDG PET / CT in predicting outcome of colorectal liver metastasis[J]. Clin Nucl Med, 2015,40(5):e259-e264. DOI:10.1097/RLU.0000000000000744.

[36] Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, et al. Management of disappearing colorectal liver metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2016,42(12):1798-1805. DOI:10.1016/j.ejso.2016.05.005.

[37] Giuliante F, Panettieri E, Ardito F. The impact of intraoperative ultrasonography on the management of disappearing colorectal liver metastases[J]. Hepat Oncol, 2015,2(4):325-328. DOI:10.2217/hep.15.29.

[38] Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al. Routine preoperative liver-specific magnetic resonance imaging does not exclude the necessity of contrast - enhanced intraoperative ultrasound in hepatic resection for colorectal liver metastasis[J]. Ann Surg, 2015,262(6):1086-1091. DOI:10.1097/SLA.0000000000001085.

[39] Oba A, Mise Y, Ito H, et al. Clinical implications of disappearing colorectal liver metastases have changed in the era of hepatocyte-specific MRI and contrast-enhanced intraoperative ultrasonography[J]. HPB(Oxford),2018,20(8):708-714. DOI:10.1016/j.hpb.2018.02.377.

[40] D´Agostino J, Diana M, Vix M, et al. Three-dimensional virtual neck exploration before parathyroidectomy[J]. N Engl J Med, 2012,367(11):1072-1073. DOI:10.1056/NEJMc1201488.

[41] Ntourakis D, Memeo R, Soler L, et al. Augmented reality guidance for the resection of missing colorectal liver metastases: an initial experience[J]. World J Surg, 2016,40(2):419-426. DOI:10.1007/s00268-015-3229-8.

[42] Pessaux P, Diana M, Soler L, et al. Towards cybernetic surgery: robotic and augmented reality-assisted liver segmentectomy[J]. Langenbecks Arch Surg, 2015,400(3):381-385. DOI:10.1007/s00423-014-1256-9.

[43] Pak LM, Gagnière J, Allen PJ, et al. Utility of image guidance in the localization of disappearing colorectal liver metastases[J]. J Gastrointest Surg, 2019,23(4):760-767. DOI:10.1007/s11605-019-04106-2.

[44] Lee AJ, Loyer EM, Kang HC, et al. Intrahepatic recurrence patterns predict survival after resection of colorectal liver metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2019,26(1):275-281. DOI:10.1245/s10434-018-6945-0.

[45] Tyng CJ, Schiavon LH, Coimbra FJ, et al. Modified preoperative computed tomographic - guided localization of colorectal liver metastases with metallic clips--technical note[J]. Clin Colorectal Cancer, 2015,14(2):123-127. DOI:10.1016/j.clcc.2014.12.008.

[46] Vujic J, Schöllnast H, Marsoner K, et al. Marking disappearing colorectal liver metastases after complete response to neoadjuvant chemotherapy via CT - a pilot study[J]. Anticancer Res, 2019,39(7):3847-3854. DOI:10.21873/anticanres.13534.

[47] Kepenekian V, Muller A, Valette PJ, et al. Evaluation of a strategy using pretherapeutic fiducial marker placement to avoid missing liver metastases[J]. BJS Open, 2019,3(3):344-353. DOI:10.1002/bjs5.50140.

[48] Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes--a 10-year experience at a single center[J]. Radiology, 2016,278(2):601-611. DOI:10.1148/radiol.2015142489.

[49] Ren L, Zhu D, Benson AB 3rd, et al. Shanghai international consensus on diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2019)[J]. Eur J Surg Oncol, 2020,46(6):955-966. DOI:10.1016/j.ejso.2020.02.019.

[50] Gaujoux S, Goéré D, Dumont F, et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect?[J]. Dig Surg, 2011,28(2):114-120. DOI:10.1159/000323820.

[51] Carpenter S, Fong Y. Management of disappearing colorectal hepatic metastases[J]. Adv Surg, 2010,44:269-279. DOI:10.1016/j.yasu.2010.05.001.

[52] Spolverato G, Vitale A, Ejaz A, et al. Hepatic resection for disappearing liver metastasis: a cost - utility analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2015,19(9):1668-1675. DOI:10.1007/s11605-015-2873-5.

[53] Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2018,267(6):1047-1055. DOI:10.1097/SLA.0000000000002552.