

·述评·

结直肠癌肝转移围手术期化疗

徐达 邢宝才

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所肝胆胰外一科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:邢宝才,Email:xingbaocai88@sina.com,电话:010-88196558



扫码阅读电子版



邢宝才

【摘要】 结直肠癌肝转移(CRLM)的发病率逐年升高。手术切除是CRLM患者获得长期生存最主要的手段,根治切除后的5年生存率约为50%。在初始就诊时只有20%的患者属于可切除,总体手术切除后复发率超过70%。随着有效化疗药物及靶向药物的出现,围手术期化疗得到了广泛应用。对于

初始可切除肝转移患者,通过围手术期化疗可能有助于降低复发、延长生存。而对于初始不可切除的患者,则可以通过强力的化疗使部分患者转化为可切除并进行根治手术。但是由于CRLM预后影响因素众多,异质性强,很多问题缺乏大样本前瞻性的临床试验证据。因此,围手术期化疗的临床实践仍然存在许多争议,包括单纯化疗是否为可切除肝转移的最佳术前治疗方案、新辅助化疗联合靶向治疗是否优于单纯化疗、哪些人群是化疗联合靶向治疗的获益人群、哪些人群是转化治疗的人群、一线治疗如何选择转化治疗方案等。本文详细阐述了CRLM围手术期新辅助化疗、转化治疗和辅助化疗的研究现状,并强调CRLM是一种全身性疾病,在为CRLM患者进行治疗决策时,需要多学科团队协作,结合患者的具体情况进行个体化的诊治。

【关键词】 结直肠肿瘤; 转移,肝; 手术; 化疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.003

Perioperative chemotherapy in patients with colorectal cancer liver metastasis

Xu Da, Xing Baocai

Hepatopancreatobiliary Surgery Department I, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Xing Baocai, Email: xingbaocai88@sina.com, Tel: 010-88196558

【Abstract】 The incidence of colorectal cancer liver

metastasis (CRLM) increased gradually in recent years. Surgical resection is the most important treatment for CRLM patients to obtain long-term survival, with a 5-year survival rate of about 50%. However, only 20% of the CRLM patients are initially resectable. The recurrence rate after surgery is more than 70%. Perioperative chemotherapy has been widely used with the development of effective chemotherapy regimens and targeted therapies. For patients with initially resectable liver metastases, perioperative chemotherapy may help reduce recurrence and prolong survival. For patients with unresectable liver metastases, conversion chemotherapy with high efficiency provides opportunity for radical resection. However, CRLM is a disease with high heterogeneity and with many factors influencing prognosis, and there is a lack of large-scale prospective clinical trial evidence in many problems. Hence there are still many controversies in the clinical practice of perioperative chemotherapy, including whether chemotherapy alone is the best preoperative treatment for resectable CRLM, whether preoperative chemotherapy combined with targeted therapy is superior to chemotherapy alone, who can benefit most from preoperative chemotherapy combined with targeted therapy, who are the exact patients suitable for conversion therapy, how to choose the best first-line conversion therapy. Here we discuss the current status of research on perioperative chemotherapy in three aspects: neoadjuvant chemotherapy, conversion therapy and adjuvant chemotherapy. We also emphasized the importance of multidisciplinary team during the treatment process to give patients individualized therapy considering their specific conditions.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Metastasis, liver; Surgery; Chemotherapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.003

约50%的结直肠癌患者在病程中会发生肝转移,手术切除肝转移灶是患者获得长期生存的主要手段^[1]。全身化疗药物以及靶向药物的发展,

极大地推动了肝转移外科治疗的进步,围手术期化疗得到了广泛应用。对于可切除的结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)患者,手术后 50%~60% 的患者会发生复发,新辅助及辅助化疗成为降低复发、延长生存的重要手段;而对于大多数初始不可切除的 CRLM 患者,术前的转化化疗可使肿瘤缩小,提供了转化为可切除的机会^[2]。但是,由于 CRLM 是一个整体疾病,影响患者预后的因素众多,尽管目前已知的一些临床病理因素、基因状态等可以帮助临床医生对患者进行分层诊断并进行治疗,但很多问题仍然缺乏明确的高级别证据。因此,围手术期化疗在临床实践中仍然充满争议,需要通过多学科讨论进行个体化治疗选择。本文将从新辅助治疗、转化治疗、辅助治疗三部分对 CRLM 的围手术期化疗进行阐述。

一、可切除肝转移的新辅助化疗

肝脏外科技术的进步使外科学可切除的范畴不断扩大。目前对于 CRLM 可切除的定义为肝脏所有转移灶能够切除;肝外转移病灶可以获得切除;肝转移切除后的残余肝大于原肝脏体积的 30% 且保留有效的入肝及出肝血流^[3]。对于可切除肝转移患者,新辅助化疗的主要作用包括:缩小肿瘤、降低手术难度、清除微转移灶、降低复发以及筛选生物学行为等^[4]。那么,单纯化疗是不是可切除肝转移最佳的术前治疗方案呢?新辅助化疗联合靶向治疗是否优于单纯化疗?哪些人群是化疗联合靶向治疗的获益人群?我们下面针对这几个问题分别进行探讨。

1. 单纯化疗:研究术前新辅助化疗对可切除 CRLM 患者术后复发及生存影响最经典的就是 EORTC 40983(EPOC)研究^[5]。长期随访结果显示,对于可切除 CRLM 患者给予围手术期 FOLFOX4 化疗[奥沙利铂联合输注氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙(leucovorin, LV)]可明显改善无疾病进展生存率(progression-free survival, PFS),对总生存率(overall survival, OS)虽有改善但差异无统计学意义。尽管 EPOC 研究是包括新辅助化疗和辅助化疗在内的围手术期化疗,但由于在这个研究中,辅助化疗的完成度显著低于新辅助化疗,新辅助化疗对结果的影响更多。因此,专家学者通常将 EPOC 研究看成新辅助化疗研究。2015 年, Wang 等^[6]进行的一项荟萃分析结果同样显示了新辅助化疗对于 PFS

的获益,而对 OS 获益不明显。

那么到底是否应该进行新辅助化疗呢? Sorbye 等^[7]认为, EPOC 研究中接近一半的患者为肝转移单发、原发灶 N₀、分期偏早患者,这部分患者复发概率较低,手术带来的获益已经足够大,因此,新辅助化疗的获益不明显。Adam 等^[8]的一项针对近 1 500 例单发、异时性的低危复发 CRLM 患者的大型回顾性研究进一步证实,术前化疗对肿瘤低危复发风险患者的获益较小。

那么到底哪一类患者能从新辅助化疗中获益呢?一项荷兰的大型回顾性研究分析了可切除 CRLM 患者单纯手术或新辅助治疗后接受手术的长期生存状况,研究按肿瘤复发风险分组,根据纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)临床危险因素评分系统:≥3 分定义为高危, <3 分定义为低危;结果显示,对比单纯手术,新辅助化疗显著延长了高危复发组患者的长期生存(46 个月比 33 个月, $P=0.004$);而对于低危复发组的患者,新辅助化疗与单纯手术的长期生存无显著差异(65 个月比 54 个月, $P=0.31$)^[9]。我中心的一项荟萃分析结果同样显示,新辅助化疗能够明显改善高危复发风险患者的长期生存^[10]。因此,目前包括欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)共识在内的大多数学者认为,围手术期治疗可能对肝转移负荷较大的中高危复发风险患者获益最大,而对于肝转移负荷较小的低危复发患者可选择直接手术切除^[3]。

新辅助化疗的另外一个重要作用就是筛选患者的生物学行为。通过术前化疗可以分辨化疗有效和无效的患者,进而指导后续治疗。2004 年 Adam 等^[11]的一项回顾性研究发现,新辅助化疗期间肿瘤进展的患者,手术切除后其预后明显差于化疗后肿瘤缩小的患者,5 年 OS 和 5 年无病生存期(disease-free survival, DFS)分别只有 8% 和 3%。而在 2012 年利用欧洲肝转移数据库扩大样本量进行的回顾性研究结果同样显示,出现疾病进展的患者预后显著较差^[12]。为此,我中心的一项研究针对化疗进展患者进行亚组分析,结果显示:新辅助化疗一线方案治疗后进展的患者,选择二化疗线方案且有效的患者再进行手术,预后明显好于一线治疗后进展而直接手术的患者^[13]。因此,笔者认为,肿瘤的局部治疗一定要建立在有效的全身治疗前提

下。对于术前化疗有效的患者,应直接选择手术切除;而对于术前化疗无效的患者,应首选更加有效的二线化疗方案控制肿瘤,再进行手术,这样除了能够改善患者预后,同时也为术后辅助治疗方案提供依据。

但需要注意的是,术前新辅助化疗的目的是控制病灶,判断化疗反应,为手术创造更好的机会,而不是为了追求病灶的影像学消失、临床完全缓解(clinical complete response, cCR)而增加化疗周期。此种cCR并不等同于病理完全缓解(pathologic complete response, pCR),因为仅有20%左右的cCR患者是真正的pCR^[14]。研究发现,术前化疗周期数的增多是出现影像学消失病灶的重要危险因素^[15]。此外,术前化疗周期数的增加会引起化疗肝损伤的增加。既往研究表明,新辅助化疗超过6个周期是出现化疗肝损伤的高危因素^[16]。不管是联合奥沙利铂引起的肝窦阻塞综合征,还是联合伊立替康治疗引起的脂肪性肝炎,均会增加手术难度以及肝切除术后并发症发生率^[16-17]。因此,在临床实践中,新辅助化疗应控制在4个周期内,避免出现cCR导致手术无法找到病灶切除,同时也最大程度上避免了化疗性肝损伤的发生。

2. 化疗联合靶向治疗:西妥昔单抗(cetuximab)和贝伐珠单抗(bevacizumab)自2004年被批准用于治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)以来,多项研究表明,靶向药物对于mCRC患者的生存延长获益明显。那么对于可切除CRLM患者,新辅助化疗联合靶向药物能否进一步提高疗效呢?2014年发表在*Lancet Oncol*的一项多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究New Epop,对比了新辅助化疗联合西妥昔单抗与单纯化疗对可切除CRLM患者生存的影响,结果显示,两组患者OS差异没有统计学意义,但是化疗联合西妥昔单抗组PFS显著差于单纯化疗组(14.1个月比20.5个月, $P=0.030$)^[18]。因此,研究结果不推荐对可切除CRLM进行新辅助治疗时联合西妥昔单抗。这与既往CELIM^[19]和POCHER^[20]研究针对晚期肠癌联合西妥昔单抗治疗的结果截然相反。对此,Nordlinger等^[21]指出,该研究中化疗联合西妥昔单抗组与单纯化疗组两组间存在许多不平衡:(1)手术质控:联合西妥昔单抗组比单纯化疗组R₀切除率更高(12%比8%),联合消融比例更高(10例

比4例),遗漏病灶未切除率更高(24%比17%),这些因素均可能导致联合靶向组预后变差。(2)基线资料:两组患者的基线资料不均衡,联合西妥昔单抗组患者同时性肝转移,癌胚抗原(CEA) $>30 \mu\text{g/L}$ 以及合并肝外转移患者的比例明显较高。因此,化疗联合西妥昔单抗组患者本身存在着更高的术后复发风险。(3)手术完成度:相比单纯化疗组,联合西妥昔单抗组初始不可切除比例更高(14%比10%);而在接受新辅助治疗后,联合西妥昔单抗组没有接受切除的比例亦高于单纯化疗组(24%比15%)。(4)入组标准:研究入组患者不管是外科技术上还是肿瘤生物学行为均为比较好的患者,对这部分患者得出的研究结果,无法推广到整个可切除CRLM群体。因此,我们不能完全依照New Epop研究指导临床实践。

那么到底该如何认识靶向药物在新辅助治疗中的地位呢?针对这个问题,目前国际上仍然存在许多争议。笔者认为,新辅助化疗是否联合靶向治疗,2016年的ESMO结直肠癌指南的推荐更为合理。指南从外科技术和肿瘤学这两个维度将患者分层,这种分层推荐更为个体化,也更贴近实际^[3]。第一,对于外科切除简单的患者,根据复发风险将其分为复发高危、中危和低危3个亚组,在高危复发患者的新辅助化疗中联合靶向药物有助于降低或延迟复发,改善患者长期生存状态。2016年,Imai等^[2]的一项回顾性研究显示,肝转移切除后的复发率达到79%,其中术后8个月内复发的患者,长期生存情况显著较差,对这部分早期复发患者进行多因素分析显示,术前化疗联合靶向药物是降低术后早期复发的独立因素。第二,对于外科切除复杂的患者,尽管肝脏外科技术的进步使一些过去认为不可切除的肝转移变为可切除,但是这些通过复杂外科技术达到可切除的肝转移患者适合直接手术吗?实际上,联合靶向药物可以使肿瘤在短时间内达到最大退缩,减少肝切除的范围,降低手术风险,保留更多肝实质,从而为后续复发后治疗保留机会,这也符合近年来提倡的保留肝实质切除(parenchymal-sparing hepatectomy, PSH)理念^[22]。第三,通过术前化疗的反应性能够很好地判断肿瘤生物学行为,术前联合靶向药物可以增加化疗强度,最大程度了解肿瘤的生物行为,从而判断肝切除能否给患者带来生存获益。

因此,目前对于可切除肝转移的新辅助治疗是否应该联合靶向药物,不能一概而论。我们应该在多学科协作的基础上,结合患者的具体情况,制定个体化的治疗方案。

二、不可切除肝转移的转化治疗

70%~80%的CRLM患者在初始就诊时为不可切除,如果能通过有效的转化治疗使这些患者转化为可切除并进行手术,其5年OS可超过30%,显著优于姑息治疗^[23]。因此,转化治疗的目的是通过更高(有效率)、更快(肿瘤退缩)、更强的化疗方案,使更多初始不可切除的肝转移患者转化为可切除,提高CRLM患者的长期生存率。到底哪些患者属于转化治疗的人群呢?实际上,对于不可切除的CRLM患者,转化治疗和姑息治疗之间没有清晰的界限。尽管非寡转移患者预后可能比寡转移患者差,但手术切除肝转移的预后还是要优于维持治疗。在全身治疗有效手段越来越发达的今天,我们不应该因为初始肝转移灶数目多或者合并肝外转移就轻易放弃对CRLM患者进行根治治疗的机会^[24]。对于局限于肝和(或)肺的转移,只要不是广泛转移,均应属于潜在可切除的人群,应该首先给这部分患者积极的全身治疗,然后根据治疗效果决定下一步治疗策略^[25]。转化治疗需要考虑的因素包括:方案的有效性、方案的不良反应(患者耐受性及围手术期安全性)以及方案对长期生存的影响。那么一线治疗应该如何选择转化治疗方案呢?我们将分别探讨。

1. 单纯化疗对比化疗联合靶向治疗:CRLM的切除率与转化治疗的有效率呈正相关,转化治疗方案的有效率越高,CRLM患者的手术切除率也越高。根据CELIM研究以及CRYSTAL研究结果,患者接受联合西妥昔单抗化疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)以及切除率较单纯化疗明显提高,而化疗不良反应对手术安全性的影响没有显著增加^[19,26]。一项荟萃分析亦显示,化疗联合靶向治疗对比单纯化疗可获得更高的ORR^[27]。因此,2012年《欧洲结直肠癌肝转移外科治疗共识》中明确提出,化疗联合靶向治疗的有效率更高,由不可切除转化为可切除的时间更短,获得切除的可能性更大^[3]。除此之外,化疗联合靶向治疗有助于减少手术后的早期复发,延长患者的生存时间。Imai等^[2]报道,术前治疗未联合靶向治疗是术后出现早期复发的独

立危险因素,此类患者预后比术前联合靶向治疗的患者差。因此,如果计划对不可切除CRLM患者进行转化治疗,应首选化疗联合靶向。

2. 两药联合靶向对比三药联合靶向治疗:既然联合靶向治疗的有效率更高,那么应该选择两药化疗方案[FOLFOX(奥沙利铂+5-FU+LV)或FOLFIRI(伊立替康+5-FU+LV)或XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)]还是三药化疗方案[FOLFOXIRI(奥沙利铂+伊立替康+5-FU+LV)]呢?一项多中心三期RCT——TRIBE研究结果显示,FOLFIRI+贝伐珠单抗的ORR高达65.1%,显著高于两药方案FOLFIRI+贝伐珠单抗^[28]。而另外一项二期研究OLIVIA结果显示,对于初始不可切除CRLM,三药化疗方案FOLFOXIRI+贝伐珠单抗的ORR高达81%,切除率达25%,显著优于两药方案FOLFOX+贝伐珠单抗^[29]。另外一项意大利二期研究POCHER评估了FOLFOXIRI+西妥昔单抗治疗初始不可切除CRLM的效果,高达60%的患者在完成6周期化疗后接受了R₀或R₁的切除,ORR达79.1%,接受切除患者的2年生存率为80.6%,而未切除的患者为47.1%($P=0.01$)^[20]。一项大宗荟萃分析结果表明,FOLFOXIRI方案+贝伐珠单抗治疗CRLM的ORR为69%,R₀切除率为28.1%^[30]。结合既往研究,三药化疗+靶向治疗是目前已知有效率最高的转化治疗方案。那么,是否所有不可切除CRLM患者在转化治疗时都应选择三药方案呢?实际上,三药化疗在带来高ORR的同时,也带来了不良反应的增加。在TRIBE研究中,三药化疗引起的3级以上严重的骨髓抑制和消化道反应显著增加,而这些往往是导致患者无法完成治疗的重要原因^[28]。

因此,转化治疗方案的选择还是要结合患者的基因状态、原发肿瘤位置、肿瘤负荷(CRS评分)、年龄和身体状况等进行综合考虑。(1)Ras状态和原发灶部位:根据FIRE-3和CALGB/SWOG 80405研究结果,两药联合西妥昔单抗在左半结肠Ras基因野生型CRLM中的ORR达到68.8%和69.4%,接近三药+贝伐珠单抗方案,但不良反应却大大降低,因此对于这部分患者,不良反应小且ORR高的两药+西妥昔单抗更加妥当^[31-32]。右半结肠Ras突变型CRLM患者预后相对较差,应倾向于三药+贝伐珠单抗的转化治疗方案。处于中间的左半结肠Ras突变型和右半结肠Ras野生型CRLM患者,在选择转化治疗方案时,需要结合肿瘤负荷、CRS评分等因素,即若

肿瘤负荷小、CRS低危和转化难度小,采用两药+靶向治疗便可能满足要求;若肿瘤负荷大、CRS高危,预计转化难度大,则三药+靶向治疗成功率更高。(2)BRAF状态:对于BRAF突变患者,由于其本身化疗效果差,预后不佳,在身体可耐受的条件下,应首选三药+贝伐珠单抗方案治疗,除了能最大程度增加转化成功的概率,还能延长患者生存期^[33]。(3)患者年龄及一般身体状况:对于70岁以下,身体状况好且经济允许的患者,三药+贝伐珠单抗方案是最好的选择;若身体状况好但经济状况不佳,还可以尝试单纯三药化疗;对于70岁以上,身体状况不佳的患者,两药+靶向治疗更加安全。另外需要强调的是,在进行转化治疗前,一定要评估原发灶是否存在梗阻或者出血风险,由于联合贝伐珠单抗需要停药6周才能进行外科操作,此时一旦出现梗阻或者严重出血,会使外科医师陷入被动境地。若预计患者梗阻出血风险较高,单纯三药化疗或两药联合西妥昔单抗是更稳妥的选择。

3. 全身化疗与灌注化疗:经肝动脉治疗(hepatic-arterial therapy, HAT)是一种经肝动脉进行的局部治疗方式,包括放射栓塞、化疗栓塞、灌注化疗(hepatic-arterial infusion, HAI)等。目前对于CRLM应用最为广泛的是HAI。由于肝转移灶主要由肝动脉供血,且CRLM对化疗药物较为敏感,所以进行动脉持续灌注能使细胞毒药物更直接地作用于肿瘤,同时降低对肝细胞的损伤。另外,药物经过肝脏代谢后发生首关消除作用,可减轻药物对全身其他器官的不良反应,也使得我们可以通过肝动脉给予更大剂量的化疗药物^[34]。在美国,应用最多的灌注药物是氟脲苷,动脉灌注氟脲苷在转移灶内的浓度是肝细胞的15倍,是静脉浓度的100~400倍。欧洲早在15年前便开始采用含有奥沙利铂的HAI方案,近年来甚至有学者开始尝试包含奥沙利铂、伊立替康甚至靶向药物的灌注化疗^[34]。新型灌注药物的出现,如伊立替康洗脱微球得到学者们广泛关注,其在提高肝转移疾病控制率以及降低复发方面的效果较好^[35]。

截止到目前,仍然缺乏关于HAI疗效的大型RCT研究,但是前期的一些回顾性研究结果仍然令人鼓舞。2015年发表在*Ann Surg*的一项二期研究探讨了对于初始不可切除CRLM动脉灌注氟脲苷的转化率及长期生存情况,入组患者中65%(32/49)既往接受过全身化疗,结果显示,全组患者ORR达到

76%,未接受过化疗的患者ORR达82%,47%(23/49)的患者最终转化为可切除,接受手术患者术后3年OS显著高于未接受手术切除的患者(80%比26%)^[36]。另外一项欧洲多中心二期OPTILIV研究探讨了对于初始不可切除KRAS野生型CRLM,HAI三药灌注(5-FU+奥沙利铂+伊立替康)联合静脉使用西妥昔单抗的转化效果,经过6周期治疗,29.7%的患者转化为可切除,在既往全身转化治疗失败的人群中,ORR达到40.6%,长期随访结果显示,接受手术切除的5年OS为36%,中位PFS及OS为13个月和38个月,一线HAI患者5年OS达到51%^[37]。一项三药化疗的荟萃分析显示,全身FOLFOXIRI+贝伐珠单抗治疗的患者的R₀切除率为28%,PFS和OS分别为12.4和30.2个月^[30]。可见HAI转化治疗与目前最高效的全身静脉化疗方案相比也毫不逊色。

但是,三药灌注引起的不良反应发生率同样较高,在OPTILIV研究中,47例(77%)患者出现了3级以上的不良反应,包括中性粒细胞减少、腹痛、疲劳和腹泻^[37]。笔者认为,由于CRLM是全身性疾病,一线转化治疗还是应该首选强力的全身化疗。对于一线或二线转化治疗进展效果不佳,但估计肝转移仍然存在潜在切除机会的患者,HAI转化治疗仍可获得较高的ORR。需要强调的是,选择HAI时一定要联合全身系统性化疗,对于存在有肝外转移的CRLM患者,不推荐HAI治疗。此外,相比全身化疗,HAI存在的动脉置管风险、肝功能不全、胆道损伤等并发症的发生率更高,需要警惕。

三、结直肠癌肝转移的术后辅助治疗

1. 术后辅助全身化疗:全身辅助化疗被认为是高危Ⅱ期和Ⅲ期结直肠癌患者术后的标准治疗方法^[38]。CRLM作为Ⅳ期肿瘤,根治切除后行辅助化疗应该是合理且符合逻辑的。然而实际上,CRLM患者的术后辅助化疗缺乏明确证据。在FFCD 9002研究中,患者被随机分配到单纯肝切除术组和切除后辅助5-FU+LV,两组患者的5年OS差异没有统计学意义(51.1%比41.1%, $P=0.13$)^[39]。2008年EORTC 0923研究遵循类似的切除与切除术后辅助5-FU+LV的分组,结果仍然未能显示联合辅助化疗对患者总生存的显著获益(中位OS:53个月比43个月),随后的汇总分析似乎显示出了辅助化疗的优势,但差异未达到统计学意义(62.2个月比47.3个月, $HR=1.32,95\%CI:0.95\sim 1.82,P=0.095$)^[40]。

但是,两项研究在完成度、纳入患者病情上亦存在偏倚。首先,在FFCD 9002研究中,只有66.7%的患者接受了完整的辅助治疗(计划完成度的85%);而在EORTC 0923试验中,只有53%的患者完成了计划的6周期辅助化疗。其次,这两项研究纳入的大多数患者都是低危复发风险的患者,如同新辅助治疗中提到的EORTC 40983研究,这部分患者本身病情偏早,手术切除为这部分患者带来的生存获益已经足够大,因此围手术期化疗获益很小。

那有没有可能是因为上述研究辅助治疗没有使用目前标准的两药方案呢?一项三期研究比较了5-FU+甲酰四氢叶酸与FOLFIRI作为CRLM根治切除后辅助治疗的疗效,两组患者的2年DFS没有显著差异(51%比46%, $P=0.43$),与单纯切除后的生存结果类似^[41]。因此,尽管NCCN指南仍然推荐对于CRLM手术后进行辅助化疗,但是目前仍然缺乏证据。进一步筛选部分高危复发风险患者进行辅助化疗可能会有更大获益。

2. 术后辅助HAI治疗:CRLM切除术后有超过70%的患者会发生复发。由于HAI治疗肝内的局部药物浓度更高,因此便有研究评估HAI作为辅助治疗是否有降低复发的作用。一项RCT研究结果显示,与单纯全身化疗相比,全身化疗(5-FU)联合HAI(氟脲苷)治疗组的DFS显著延长(37.4个月比17.2个月, $P<0.01$),但OS未得到明显改善^[42]。一项法国的回顾性研究纳入了98例接受了根治切除的CRLM患者,其中44例(45%)接受术后HAI(奥沙利铂)联合全身5-FU辅助化疗,其余患者仅接受全身辅助化疗;结果显示,HAI是使DFS延长的独立因素($HR:0.37,95\%CI:0.23\sim0.60,P<0.0001$),但对OS没有显著影响^[43]。MSKCC发表的一项单中心队列研究纳入2368例根治切除的CRLM患者,785例接受了辅助HAI(氟脲苷),另外1583例患者没有进行辅助HAI,结果显示,术后接受HAI辅助的患者与未接受HAI辅助的患者相比,长期生存明显延长(5年OS:52.9%比37.9%, $P<0.001$;10年OS:38.0%比23.8%, $P<0.001$)^[44]。

尽管目前仍然缺乏大样本多中心的前瞻性研究,但通过回顾性研究我们仍然可以发现,辅助HAI对于降低复发、延长DFS有一定的帮助。因此我们建议,对于部分多发病灶或者术前化疗出现cCR的患者,辅助HAI有助于最大程度地杀灭微转

移,使cCR病灶达到pCR。但是由于HAI只是针对控制肝脏病灶,在选择HAI时一定要联合全身化疗,对于肝转移手术后同时存在其他部位转移的患者应该慎用。

四、总结

对于初始可切除的CRLM患者,是否进行围手术期化疗不能一概而论,肿瘤高复发风险的患者可能获益最大。如何结合患者的临床病理因素以及基因状态,更好地对疾病进行复发风险分层,是筛选化疗获益患者的关键。而对于初始不可切除CRLM患者,强力的全身化疗和HAI有助于最大程度上追求可切除的机会,延长患者生存。全身化疗治疗方案选择需要结合患者肝转移负荷、基因状态、原发灶位置、一般身体状况等因素进行综合评估,在全身治疗效果不佳且没有远处转移时,HAI作为二线治疗仍然能提供较高的缓解率,但一般需要同时联合全身化疗。肝脏外科医生必须全程参与到CRLM治疗的多学科团队中,根据化疗效果评估根治切除的最佳机会。总的来看,CRLM是一种全身性疾病,影响预后的因素有很多,不同的肝转移患者之间存在广泛的异质性。而由于缺乏明确的大样本前瞻性证据,大部分治疗选择依据于回顾性研究结果,证据级别不高。在为CRLM患者进行治疗决策时,临床医生需要多学科团队协作,结合患者的具体特点进行个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] 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,中国抗癌协会大肠癌专业委员会,等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2018)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018,21(6):601-626. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.001.
- [2] Imai K, Allard MA, Benitez CC, et al. Early recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases: what optimal definition and what predictive factors? [J]. Oncologist, 2016, 21(7):887-894. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0468.
- [3] 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.
- [4] Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, et al. Perioperative chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: Where now?[J]. Eur J Surg Oncol, 2013,39(8):807-811. DOI:10.1016/j.ejso.2013.04.002.
- [5] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative

- FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12):1208-1215. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
- [6] Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: a meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(9): 1197-1203. DOI:10.1016/j.ejso.2015.05.020.
- [7] Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983) [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 534-539. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182456aa2.
- [8] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(5): 774-787. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181fc3e3.
- [9] Ayez N, van der Stok EP, Grünhagen DJ, et al. The use of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: clinical risk score as possible discriminator [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(7): 859-867. DOI:10.1016/j.ejso.2015.04.012.
- [10] Liu W, Zhou JG, Sun Y, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):37277-37287. DOI:10.18632/oncotarget.8671.
- [11] Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(6): 1052-1064. DOI:10.1097/01.sla.0000145964.08365.01.
- [12] Viganò L, Capussotti L, Barroso E, et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):2786-2796. DOI:10.1245/s10434-012-2382-7.
- [13] Xu D, Liu XF, Yan XL, et al. Survival prediction in patients with resectable colorectal liver metastases: clinical risk scores and tumor response to chemotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8051-8059. DOI:10.3892/ol.2017.7191.
- [14] 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.
- [15] Van Vledder MG, De Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(11): 1691-1700. DOI:10.1007/s11605-010-1348-y.
- [16] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 1-7. DOI:10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3.
- [17] Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(13): 4287-4299. DOI:10.1245/s10434-012-2438-8.
- [18] Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New Epop randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 601-611. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70105-6.
- [19] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5):1018-1025. DOI:10.1093/annonc/mdu088.
- [20] Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1542-1547. DOI:10.1038/sj.bjc.6605940.
- [21] Nordlinger B, Poston GJ, Goldberg RM. Should the results of the New Epop trial change practice in the management of patients with resectable metastatic colorectal cancer confined to the liver? [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 241-243. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3989.
- [22] Mise Y, Aloia TA, Brudevick KW, et al. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(1): 146-152. DOI:10.1097/SLA.0000000000001194.
- [23] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(4):644-658. DOI:10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6.
- [24] Allard MA, Adam R, Giuliante F, et al. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(5):604-611. DOI:10.1038/bjc.2017.218.
- [25] Andres A, Mentha G, Adam R, et al. Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(6):691-699. DOI:10.1007/s11888-016-0325-6.
- [26] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408-1417. DOI:10.1056/NEJMoa0805019.
- [27] Wang L, Sun Y, Zhao B, et al. Chemotherapy plus targeted drugs in conversion therapy for potentially resectable colorectal liver metastases: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55732-55740. DOI:10.18632/oncotarget.9675.
- [28] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus

- bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1306-1315. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
- [29] Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX - 6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4):702-708. DOI:10.1093/annonc/mdu580.
- [30] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: asystematic review and pooled analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): e170278. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
- [31] Venook AP, Fang SO, Lenz HJ, et al. Primary tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival in patients with metastatic colorectal cancer: Analysis of calgb/swog 80405(alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 suppl 15: 3503.
- [32] Modest DP, Stintzing S, Von Weikersthal LF, et al. Primary tumor location and efficacy of second-line therapy after initial treatment with folfiri in combination with cetuximab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer- fire-3 (aioqrk0306)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 suppl 15:S3525.
- [33] Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(1): 57-63. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.02.
- [34] Leal JN, Kingham TP. Hepatic artery infusion chemotherapy for liver malignancy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(1): 121-148. DOI:10.1016/j.soc.2014.09.005.
- [35] Young S, D'Souza D, Flanagan S, et al. Review of the clinical evidence for the use of debiri in the treatment of colorectal metastatic disease[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40(4): 496-501. DOI:10.1007/s00270-016-1537-5.
- [36] D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2): 353-360. DOI:10.1097/SLA.0000000000000614.
- [37] Lévi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2):267-274. DOI:10.1093/annonc/mdv548.
- [38] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3109-3116. DOI:10.1200/JCO.2008.20.6771.
- [39] Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFC0 ACHBTH AURC 9002 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4976-4982. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8353.
- [40] Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4906-4911. DOI:10.1200/JCO.2008.17.3781.
- [41] Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12): 1964-1970. DOI:10.1093/annonc/mdp236.
- [42] Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(27):2039-2048. DOI:10.1056/NEJM199912303412702.
- [43] Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(1):114-120. DOI:10.1097/SLA.0b013e31827b9005.
- [44] Groot Koerkamp B, Sadot E, Kemeny NE, et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(17):1938-1944. DOI:10.1200/JCO.2016.71.8346.

(收稿日期:2019-01-02)

(本文编辑:万晓梅)