

·综述·

## 结直肠癌肝转移转化治疗的研究进展

张钰洋 陈善稳 王鹏远 刘玉村

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



扫码阅读电子版

**【摘要】** 结直肠癌患者在全病程中发生肝转移的概率达 40%~50%，肝转移是影响结直肠癌患者长期预后的重要不利因素。手术切除肝转移灶是唯一可能达到近似根治效果的治疗选择。对于判断为不可切除的肝转移灶，经过综合治疗，使肿瘤缩小，进而将初始不可切除病灶转化为可切除病灶，称为转化治疗。转化治疗可分为以化疗±靶向为主的系统治疗及局部治疗。本文重点综述近年来结直肠癌肝转移转化治疗相关研究成果：(1)梳理肝转移癌手术可切除性评估标准；(2)探讨疗效评估、手术时机及肿瘤侧性对转化治疗方案选择的影响等临床问题；(3)总结转化治疗方案新进展，包括经典双药方案、三药联合的加强方案、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂、多种局部疗法以及门静脉栓塞/两步肝切除、联合肝脏分割和门静脉结扎的分步肝切除术在转化治疗中的应用效果。本综述通过分析结直肠癌肝转移转化治疗现有问题，以期对结直肠癌肝转移的临床治疗发展提供参考。

**【关键词】** 结直肠癌肝转移；转化治疗；靶向药物；免疫检查点抑制剂；局部治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200311-00135

### Research progress of conversion therapy in colorectal cancer liver metastases

Zhang Yuyang, Chen Shanwen, Wang Pengyuan, Liu Yucun

Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wang Pengyuan, Email: pengyuan\_wang@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** The probability of developing liver metastases in patients with colorectal cancer is 40%-50%. Liver metastases remain an important adverse factor affecting long-term prognosis of colorectal cancer patients. Surgical resection of liver metastases is the only potentially curative treatment option. After comprehensive treatment, initially unresectable liver metastases might be converted to resectable tumors. This concept is known as conversion therapy. In this review, research status of conversion therapy in colorectal cancer liver metastases was summarized, providing updated concept of resectability, discussions on the assessment of tumor response and timing of operation, debates on the influence on tumor sidedness, and

latest advancement in the treatment strategy of conversion therapy. Through analyzing existing problems, we hope to offer insights into possible progress in the future and provide references for the development of clinical practice.

**【Key words】** Colorectal cancer liver metastases; Conversion therapy; Targeted therapy; Immune checkpoint inhibitors; Locoregional therapy

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200311-00135

结直肠癌发生同时性肝转移的概率约为 25%，而全病程中最终发生肝转移的比例则高达 40%~50%<sup>[1-2]</sup>。目前观点认为，对于结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastases, CRLM) 患者，完整的手术切除肝转移灶是唯一可能达到近似根治效果的治疗选择。转化后切除的患者预后与初始切除者近乎一致。因此，转化治疗的概念应运而生。转化治疗是一种通过对适合患者进行术前系统或局部治疗，使肿瘤缩小，进而将初始不可切除病灶转化为可手术切除病灶的治疗方法<sup>[3]</sup>。多项研究表明，患者对于术前化疗药物的应答率与转化切除率成显著正相关<sup>[4]</sup>。因此，针对患者转移特点，个体化地选择高应答率的治疗方案可提高转化治疗成功率。经典双药化疗、三药联合加强化疗、联用靶向药物的研究成果使转化切除率不断提高。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI)、肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion, HAI)、经动脉化疗栓塞 (trans-arterial chemoembolization, TACE)、选择性内放射疗法 (selective internal radiotherapy, SIRT) 以及门静脉栓塞 (portal vein embolization, PVE) 以及联合肝脏分割和门静脉结扎的分步肝切除 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS) 在转化治疗中的应用也积累了初步的研究证据，有望在转化治疗领域贡献独特的力量。本文就 CRLM 的转化治疗进展作一综述。

#### 一、CRLM 可切除性的评估

CRLM 是否可切除的评估应当由多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 完成<sup>[5]</sup>。2019 年第 4 版美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南指出，适合手术切除的患者需同时满足能够实现肝内肝外所有病灶的切缘阴性 (R<sub>0</sub> 切除) 且残余肝功能足够代偿；不完整切除 (R<sub>1</sub> 或 R<sub>2</sub>) 切除并未证实能使患者获益<sup>[6]</sup>。

具体而言，判断可切除性的因素包括两方面：(1) 手术技

术方面:要求对于肝脏血流、胆道引流以及残余肝功能的必要保留,由此导致不可切除的原因主要包括肿瘤体积过大、双叶多转移灶以及肿瘤位于不易切除的关键部位<sup>[7]</sup>。(2)肿瘤学方面:现有证据表明,只有完整切除所有病灶才能显著改善患者预后,故除肝转移灶以外,对于肝外病灶的全面评估至关重要<sup>[8]</sup>。此外,由于术前治疗效果不佳强烈预示着转化切除后的不良预后,故具有较差预后因素的患者也倾向被划为不可切除<sup>[6]</sup>。

随着化疗方案、影像学分期、肿瘤分子生物学特征方面的进展,可切除肝转移灶的适应范围更加广泛,肝外淋巴结转移以及肝外远隔转移已经不再被视为切除手术的禁忌证。有证据表明,伴有以上特点的 CRLM 也能从切除手术中获益<sup>[9-10]</sup>。但即使术前治疗效果极佳,由于转化治疗一般并不能实现转移灶的病理完全缓解,所以因转移灶数量过多而导致无法切除的病例,目前仍不太可能转化为可切除病例,转化治疗成功的案例更多是通过显著缩小肿瘤体积而实现的<sup>[6]</sup>。

## 二、系统治疗

### (一)系统化疗

传统化疗方案包括 FOLFIRI (氟尿嘧啶+伊立替康)、FOLFOX (氟尿嘧啶+奥沙利铂)和 CAPEOX/XELOX (奥沙利铂+卡培他滨)。三期随机对照试验(randomized control trial, RCT)GERCOR 研究发现, FOLFIRI 和 FOLFOX 传统化疗方案能够实现 9%~22% 的转化率和 7%~15% 的肝转移灶 R<sub>0</sub>切除率<sup>[11]</sup>;相似的,传统化疗在 1 104 例初始不可切除的 CRLM 患者中实现了 12.5% 的转化切除比例<sup>[12]</sup>。但另一项包含 795 例患者的三期 RCT 回顾性研究却仅得出了 3.3% 的转化结果<sup>[13]</sup>。

传统一线化疗方案在较大研究中的低转化率推动了强力三药联合化疗方案 FOLFOXIRI (氟尿嘧啶+奥沙利铂+伊立替康)的研究。三期 RCT 研究 GONO 表明,相比 FOLFIRI 方案, FOLFOXIRI 方案能显著提高单纯肝转移(liver-limited disease, LLD)患者的 R<sub>0</sub>转化切除率(36%比 12%,  $P=0.017$ ),同时延长中位生存期(23.4 个月比 16.7 个月,  $P=0.03$ );不过,这种强化疗法带来了更多的 2~3 级周围神经病(19%比 0)以及 3~4 级中性粒细胞减少(50%比 28%)<sup>[14-15]</sup>。相比经典双药化疗或序贯多药应用方案,同时联用 3 种化疗药能够增加 CRLM 患者的转化切除率,改善患者预后,但由于其增加的毒副作用,三药化疗的适用人群需要经过严格选择。

### (二)系统化疗联合靶向治疗

近年来,经典化疗方案与靶向药物的结合显示出了比单用化疗药更显著的疗效获益,使得转化切除率大大提高,其中抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)贝伐珠单抗(Bevacizumab)以及抗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的西妥昔单抗(Cetuximab)和帕尼单抗(Panitumumab)成为研究热点,具体用药选择需考虑 KRAS/NRAS/BRAF 等基因突变状况<sup>[16]</sup>。以下分别阐述抗 VEGF 单抗及抗 EGFR 单抗的研究进展。

1. 抗 EGFR 单抗:RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 下游。研究已证明,该通路中 KRAS 和 NRAS 的突变能够预测患者对于西妥昔和帕尼单抗的耐药<sup>[17-18]</sup>。因此,考虑到抗 EGFR 单抗的毒副作用以及部分患者不能获益,2019 年第 4 版 NCCN 指南强烈推荐对所有转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者进行肿瘤 RAS 基因检测(原发部位或转移灶),仅对 KRAS 和 NRAS 野生型患者应用抗 VEGF 单抗<sup>[6]</sup>。

中国的四期 RCT 研究 BELIEF 提示,对于 KRAS 野生型的初始不可切除 LLD 患者,在 FOLFOX/FOLFIRI 化疗方案基础上加入西妥昔单抗,在显著增加了 R<sub>0</sub>切除率(25.7%比 7.4%,  $P<0.01$ )之外,客观缓解率(objective response rate, ORR)、总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)也显著改善<sup>[19-20]</sup>。此外,三期 RCT 研究 CRYSTAL 和二期 RCT 研究 CELIM、OPUS 及 APEC 结果也进一步支持,经典化疗方案和西妥昔的联用能够提高(K)RAS 野生型的初始不可切除 LLD 患者的 R<sub>0</sub>切除率<sup>[21-23]</sup>。值得注意的是,在 CRYSTAL 和 OPUS 研究中,非 LLD 的(K)RAS 野生型 mCRC 患者也实现了 R<sub>0</sub>切除率的提高,这提示一部分转移范围更广泛的晚期患者,仍有希望通过转化治疗获得充分的肿瘤退缩,从而使转移灶的 R<sub>0</sub>切除成为可能。

然而,三期 RCT 研究 COIN 指出,在以奥沙利铂为基础的化疗方案中加入西妥昔单抗并不能增加初始不可切除 LLD 患者治愈性肝切除的机会<sup>[24]</sup>。与上述试验中普遍采用的静脉输注氟尿嘧啶(5-FU)不同,COIN 研究中使用的 5-FU 药物为非静脉输注含 5-FU 的化疗方案(CAPEOX),这也许能够部分解释该研究得出的阴性结果。

关于帕尼单抗在 mCRC 转化治疗中的作用,二期 RCT 研究 PLANET 将 77 例 KRAS 野生型的 LLD 患者随机分成帕尼单抗+FOLFOX 组或帕尼单抗+FOLFIRI 组,两组分别实现了 45% 和 59% 的转化切除率,中位 OS 分别为 37 和 41 个月;在三期 RCT 研究 PRIME 中, FOLFOX 基础上加用帕尼单抗使 KRAS 野生型 LLD 患者获得了更高的转化切除率(28%比 18%,  $P>0.05$ )<sup>[25-26]</sup>。

西妥昔单抗与三药强化治疗的联用方面,在两项二期单臂临床试验中,西妥昔+FOLFOXIRI 治疗分别实现了 37% 和 60% 的 R<sub>0</sub>切除<sup>[27-28]</sup>;二期 RCT 研究 MACBETH 结果也显示,西妥昔+FOLFOXIRI 方案能够为 RAS/BRAF 野生型患者带来 28% 的 R<sub>0</sub>切除率,其中 LLD 患者实现了 52% 的 R<sub>0</sub>切除<sup>[29]</sup>。二期头对头临床试验 METHEP-2 研究具有格外的意义,它将(K)RAS 野生型的初始不可切除 CRLM 患者随机分到 FOLFOX、FOLFIRI 或 FOLFOXIRI 化疗方案组,靶向药物(贝伐珠单抗或西妥昔单抗)的选择根据患者(K)RAS 状态决定。其结果不仅表明 FOLFOXIRI 相比 FOLFOX 或 FOLFIRI 都具有数字上更好的转化切除效果,更进一步显示出在同样化疗方案基础上,联用西妥昔单抗比贝伐珠单抗具有更高的转化切除率(55.6%比 44.7%)<sup>[30]</sup>。

最近,帕尼单抗与 FOLFOXIRI 的联用也初步得到了临

床研究的结果支持:二期 RCT 研究 VOLFI 中,对 96 例 RAS 野生型初始不可切除的 mCRC 患者分别给予 FOLFOXIRI 或 FOLFOXIRI+帕尼单抗治疗,与单用 FOLFOXIRI 相比,加用帕尼单抗的 LLD 患者获得了更高的转化切除率(33% 比 12%, $P=0.03$ ;21% 比 9%),以及更长的中位 OS(35.7 比 29.8 个月, $P=0.12$ )<sup>[31]</sup>。

值得注意的是,除 RAS 状态以外,2019 年 NCCN 第 4 版指南中表示,原发肿瘤的侧性(sideness)实际上是不同的结肠癌分子亚型的集合表现;基于现有临床证据,仅对原发肿瘤位于左半结肠(结肠脾曲至直肠)的 mCRC 患者推荐西妥昔或帕尼单抗的一线治疗<sup>[6,32-34]</sup>。

2. 抗 VEGF 单抗:抗 VEGF 的贝伐珠单抗与双药化疗的联用方面,三期 RCT 研究 NO16966 表明,在奥沙利铂为基础的化疗方案中加入贝伐珠单抗并不能提高 R<sub>0</sub>切除率<sup>[35]</sup>。此外,来自 ETNA 队列的真实世界研究数据显示,在含伊立替康的化疗方案基础上加入贝伐珠单抗所获得的 R<sub>0</sub>切除率与伊立替康单药治疗的数据非常接近,贝伐珠单抗并未体现出在转化治疗中的增效作用<sup>[36]</sup>。

三药化疗与贝伐珠单抗联用方面,二期 RCT 研究 OLIVIA 比较了 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗与 FOLFOX+贝伐珠单抗对初始不可切除 LLD 患者的转化治疗效果,其中 FOLFOXIRI 组具有更高的 R<sub>0</sub>切除率(49% 比 23%)<sup>[37]</sup>。另一项二期 RCT 研究 STEAM 将 280 例未经治疗的 mCRC 患者随机分为 3 组:同时给予 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗组、序贯给予 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗组和 FOLFOX+贝伐珠单抗组;结果显示,3 组的转化切除率分别为 24%、17% 及 14%,中位 PFS 为 11.9、11.4 和 9.5 个月<sup>[38]</sup>。此外,2 篇探讨贝伐珠单抗+FOLFOXIRI 方案下 LLD 患者的转化切除率的荟萃分析分别得出了 62.2% 和 39.1% 的结果<sup>[39-40]</sup>。

近期另一项三期 RCT 研究 TRIBE 2 将 679 例不可切除的、未经治疗的 mCRC 患者随机分为接受 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗的实验组和 FOLFOX+贝伐珠单抗的对照组,实验组在疾病进展后序贯以相同治疗方案,对照组在疾病进展后采取 FOLFIRI+贝伐珠单抗的序贯治疗;研究结果显示,实验组和对照组的 R<sub>0</sub>转化切除率分别为 17% 和 12%( $P=0.047$ ),中位 OS 分别为 27.4 和 22.5 个月( $P=0.032$ ),提示对于不可切除的 mCRC 患者,在持续抑制血管生成的基础上,早期予以 FOLFOXIRI 三药化疗,在疾病进展后再次予以相同治疗方案,似乎能带来较 FOLFOX 序贯以 FOLFIRI 方案更好的疗效<sup>[41]</sup>。然而,此前一项三期 RCT 研究 TRIBE 并未发现贝伐珠单抗与 FOLFOXIRI 或 FOLFIRI 方案的联合应用可带来了 R<sub>0</sub>切除率上的获益(15% 比 12%, $P=0.33$ ),可能与其未对 LLD 患者进行亚组分析有关<sup>[42-43]</sup>。

3. 西妥昔单抗与贝伐珠单抗:比较西妥昔单抗和贝伐珠单抗的头对头试验正在逐渐引起重视。一项单中心三臂 RCT 研究结果显示,在 KRAS 野生型的初始不可切除 CRLM 患者中,相比双药化疗或贝伐珠单抗+化疗方案,西妥昔+化疗方案能够获得数字上更高的转化切除率(三组切除率分别为 43.3%、30.7% 和 51.4%;西妥昔单抗比贝伐珠单抗:HR=

0.42, $P=0.07$ )<sup>[7]</sup>;三期 RCT CALGB/SWOG 80405 结果也表明,接受西妥昔单抗+化疗(FOLFOX 或 FOLFIRI)治疗比接受贝伐珠单抗+化疗方案的患者更易实现成功的转化切除(18.2% 比 13.4%)<sup>[44]</sup>。然而,三期 RCT 研究 FIRE-3 未显示西妥昔单抗+FOLFIRI 组相比贝伐珠单抗+FOLFIRI 组有转化切除率的优势(11.6% 比 11.0%)<sup>[45]</sup>。

除了切除率的差异以外,一项针对 RAS 野生型初始不可切除 CRLM 患者的三期头对头 RCT 研究提示,相比贝伐珠单抗治疗,接受西妥昔单抗治疗的患者能够获得更高的 ORR,这与既往研究中发现的“更高的 ORR 意味着更高的转化切除率”互相印证<sup>[4]</sup>。与 ORR 相似的,早期肿瘤退缩(early tumor shrinkage, ETS)和肿瘤缓解深度(depth of response, DpR)也能够通过反映肿瘤对于药物的应答程度进而预测转化切除率,甚至是比 ORR 更有效的参数<sup>[46]</sup>。

综合以上证据,笔者认为,为获得更大的转化切除机会,对于原发肿瘤位于左半结肠的 RAS 野生型初始不可切除 CRLM 患者,在基础化疗方案上叠加抗 EGFR 单抗治疗应当是获益更多的优先选择;对于原发肿瘤位于右半结肠,或者伴有 RAS 突变的 CRLM 患者,应首选化疗与抗 VEGF 单抗的联用。基础化疗方案的选择方面,FOLFOXIRI 三药化疗方案及其与西妥昔单抗的联用非常有希望进一步提高 RAS 野生型 CRLM 患者的转化切除率。对于经选择的耐受性较好的患者,可优先考虑 FOLFOXIRI 三药治疗,否则应选用毒副作用较小的 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案。

4. 免疫检查点抑制剂:目前已在中国上市或由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 ICI 主要包括程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)单抗(帕博利珠单抗/Pembrolizumab、纳武单抗/Nivolumab、Libtayo、特瑞普利单抗/Toripalimab、信迪利单抗/Sintilimab)、程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单抗(阿特珠单抗/Atezolizumab、德瓦鲁单抗/Durvalumab、阿维单抗/Avelumab)以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)单抗(伊匹木单抗/Ipilimumab)。ICI 适用于微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的肿瘤患者<sup>[47]</sup>。既往研究表明,在 CRC 患者整体中,MSI-H/dMMR 并不少见;相比 IV 期患者,MSI-H/dMMR 更多地存在于 II、III 期患者中(4% 比 20% 比 12%)<sup>[48]</sup>。

近年来,ICI 在 mCRC 的治疗中得到了多种有益的尝试。非随机二期临床试验 CheckMate 142 结果显示,与纳武单抗单药治疗相比,纳武单抗联合伊匹木单抗免疫治疗对于接受过标准治疗的 MSI-H/dMMR 的复发型或 mCRC 患者具有较好的安全性和显著的临床疗效<sup>[49-50]</sup>。二期多中心临床试验 KEYNOTE 164 的结果显示,帕博利珠单抗对于接受过一线以上的既往治疗的 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者具有持久的抗肿瘤效应,且安全性可控<sup>[51]</sup>。

近期,三期 RCT 研究 KEYNOTE 177 的部分数据公布,其



将 307 例初治 MSI-H/dMMR 的 IV 期结直肠癌患者随机分为两组, A 组 153 例接受帕博丽珠单抗治疗, B 组 154 例接受 FOLFOX/FOLFIRI±贝伐珠单抗/西妥昔单抗治疗, 若疾病进展可交叉进入 A 组。结果显示, 帕博丽珠单抗组 ORR 为 43.8%, 显著高于标准化疗组的 33.1% ( $P=0.0275$ ), 且免疫治疗的中位 PFS 为 16.5 个月, 亦显著优于化疗组的 8.2 个月 ( $P=0.0002$ ), 两组 3~5 级治疗相关不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE) 的发生率分别为 22% 和 66%, 化疗组中有 1 例治疗相关死亡<sup>[52]</sup>。

2017—2018 年, FDA 已经批准了一定适应证下帕博丽珠单抗和纳武单抗±伊匹木单抗的临床应用; 5-FU、奥沙利铂和伊立替康治疗后疾病进展的 MSI-H/dMMR 的 12 岁以上的 mCRC 患者。而来自诸如 KEYNOTE 177 研究等高质量临床数据的证据更新提示, 与标准化疗相比, 帕博丽珠单抗一线治疗 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者能够提高患者治疗反应及 PFS, 且安全性良好, 使得免疫治疗有望进一步挑战目前标准治疗 (化疗±靶向治疗), 在未来有潜力成为 mCRC 的一线治疗方案。

然而, 值得注意的是, 上述研究的对象是 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者, 这部分患者发生肝转移的概率较 pMMR (proficient mismatch repair, pMMR) 患者更低<sup>[53]</sup>。但近期研究表明, 结直肠癌原发灶与肝转移灶的微卫星不稳定及错配修复状态具有较高的一致性<sup>[54-55]</sup>。综上, 在 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者中, 虽然 ICI 的应用得到了越来越多临床试验证据支持, 但其仍需针对精准定位人群开展更多临床研究以进一步探索。

### 三、局部治疗

#### (一) 肝动脉灌注化疗 (HAI)

肝动脉是直径 >3 mm 的肝脏转移瘤的主要血供, 而门静脉为其余正常肝组织提供营养, 这种解剖学基础为 HAI 药物的给药途径提供了理论支持。一系列同时应用系统治疗和 HAI 的研究不断为我们更新着疗效证据。一项非对照试验结果显示, HAI 途径给予化疗联合贝伐珠单抗, 实现了 76% 的 ORR 和 47% 的转化切除率<sup>[56]</sup>。二期多中心研究 OPTILIV 探索了 HAI 途径给予三联化疗药 (奥沙利铂、5-FU、伊立替康) 联合西妥昔单抗对于 RAS 野生型的初始不可切除 CRLM 患者的疗效, 发现 HAI 可实现 40.6% 的 ORR 和 29.7% 的 R<sub>0</sub>/R<sub>i</sub> 转化切除率, 45% 成功实现转移灶切除的患者在 4 年后仍然存活, 而未切除组全部死亡<sup>[57]</sup>。一项纳入了 11 个研究、1 514 例患者的 Meta 分析探讨了 HAI 与 CRLM 转化治疗的关系, 结果显示, 18% 患者实现了转化切除, 中位 OS 和 5 年 OS 分别达到 53 个月和 49%<sup>[58]</sup>。然而, 需要考虑的是, 伴随 HAI 局部药物高浓度的是更高的药物相关肝脏损伤发生概率<sup>[59]</sup>; 因此, HAI 应用后以及肝转移灶切除术前, 均需进行严格的肝功能监测。

#### (二) 经动脉化疗栓塞 (TACE)

国际介入放射学学会将 TACE 定义为: 向肿瘤供血血管局部注入 ≥1 种化疗药物, 使之发生栓塞。TACE 包括传统

TACE (conventional TACE, cTACE) 和药物洗脱微珠 TACE (drug-eluting bead, DEB-TACE)。相比 cTACE 的碘油栓塞剂, DEB-TACE 利用聚乙烯醇微球溶解携带药物, 可持续缓释抗癌药, 更好地控制药物浓度<sup>[60]</sup>。

一项纳入 70 例 CRLM 的 RCT 研究在静脉化疗 FOLFOX 基础上, 分别给予 DEB-伊立替康 (Irinotecan-loaded DEB, DEBIRI 组) 或贝伐珠单抗, 结果显示, DEBIRI 组具有显著更高的转化切除率 (35% 比 16%,  $P=0.05$ )<sup>[61]</sup>。近期, 一项有关 DEBIRI 的一期剂量递增试验 (微球剂量分别为 50、75、100 mg/ml) 公布了研究成果, 其给予 9 个 CRLM 患者共 22 轮 TACE 治疗, 7 d 后序贯以 FOLFIRI 静脉化疗, 实现了 55.6% 的 ORR 和 18.2 个月的中位 OR, 其中 1 例患者实现了转化切除 (1/9, 11.1%)<sup>[62]</sup>。

#### (三) 选择性内放射 (SIRT)

SIRT 是指将载有放射性同位素 <sup>90</sup>Y 的玻璃或树脂微球选择性地注射入肝动脉并到达靶组织, 利用高能量 β-射线杀伤局部肿瘤细胞<sup>[63]</sup>。近年来, 化疗+SIRT 的相关研究得出了 10%~21% 的转化切除结果<sup>[64-65]</sup>。三期多中心 RCT 研究 SIRFLOX 中 472 例 CRLM 患者的分析结果发现, FOLFOX 与 FOLFOX+SIRT 方案分别带来了 28.9% 和 38.1% 的转化切除率 ( $P<0.001$ ), 提示化疗基础上加用 SIRT 能够进一步增加 CRLM 的转化切除率<sup>[65]</sup>。

然而, 包含上述研究的、共纳入 1 103 例 CRLM 患者的 3 项大型三期多中心 RCT 研究 (FOXFIRE, SIRFLOX 和 FOXFIRE-Global) 却得出了不同的结论: 单独应用 FOLFOX 组和 FOLFOX+SIRT 组的转化切除率分别为 16% 和 17% ( $P=0.67$ ), 中位 OS 分别为 23.3 和 22.6 个月 ( $P=0.61$ ), 提示一线系统化疗 FOLFOX 联用局部治疗 SIRT 不能明显改善转化切除率和 CRLM 患者的生存预后<sup>[66]</sup>。笔者认为, 化疗+SIRT 组肝脏病灶的局部控制并未带来生存优势的原因, 或许与相当比例患者首先出现了肝外转移有关, 这也同时降低了成功转化切除肝转移灶的可能性。

综合以上研究结果, 笔者认为, HAI、TACE 和 SIRT 在不可切除 CRLM 的治疗领域中得到了诸多有益的尝试, 具有在化疗基础上进一步提高转化切除率、延长生存期的潜力, 但以上疗法在转化治疗中的应用效力仍需更多大型 RCT 研究的一致结果支持, 联合用药的基础上尝试不同给药方式的组合或是未来的研究热点之一。

#### 四、其他热点问题

#### (一) 门静脉栓塞 (PVE) 与联合肝脏分割和门静脉结扎的分步肝切除 (ALPPS)

除了高应答的转化治疗方案选择, 对于需要较大体积肝切除或存在术前肝功能不全 (如由于化疗、靶向治疗) 的 CRLM 患者, 如何降低术后并发症和提高术后残余肝 (future liver remnant, FLR) 体积和功能是一个同样重要的议题。门静脉结扎 (portal vein ligation, PVL) 或栓塞通过肝切除前诱导 FLR 增生, 可在 6 周内实现约 40% 的 FLR 体积增长, 且安全性良好<sup>[67]</sup>。随后, Adam 等<sup>[68]</sup>提出两步肝切除 (two-staged

hepatectomy, TSH), 在第一阶段手术通过 PVL 或 PVE 等方法刺激剩余肝脏增生, 为双叶 CRLM 的患者提供了治愈性肝切除的可能。近年来, 通过阻断肝实质间门脉侧支循环的 ALPPS, 凭借更快的肝再生速度以及更低的肿瘤侵入 FLR 概率的优势而获得研究关注, 有望成为一种进一步提高 CRLM 肝转移灶切除率的新方法。

Schnitzbauer 等<sup>[69]</sup>最先在 25 个患者中报道了 ALPPS 后一周内 74% 的 FLR 体积增加, 两阶段手术的中位间隔时间仅 9 d, 然而, 64% 患者出现了术后并发症。2017 年的一项对比 ALPSS 和 PVE/TSH 的 Meta 分析结果显示, ALPSS 与 PVE/TSH 相比, FLR 体积增长无明显差别, 但其术后并发症和死亡率比 PVE/TSH 显著更高<sup>[70]</sup>。随后, 一项多中心 RCT 研究 LIRGO 研究提供了更支持 ALPSS 的证据: 对于 FLR 不足而不能单次切除的 CRLM 患者而言, ALPPS 组比 PVE/TSH 组获得了显著更高的切除率(92% 比 57%,  $P < 0.001$ ), 且两组的术后并发症和 90 d 死亡率无明显差异(43% 比 43%; 8.3% 比 6.1%); 该研究还提出了应用 HIDA 闪烁照相评估术后 FLR 功能变化, 而非仅评估 FLR 体积增加的重要观点<sup>[71]</sup>。最近一项针对 72 例原发或继发肝脏肿瘤患者的回顾性研究结果显示, PVE/TSH、完全 ALPPS 或部分 ALPPS 治疗这 3 种术式导致的 FRL 体积增生无明显差异, 但完全或部分 ALPPS 组的 FRL 功能增加显著高于 PVE/TSH 组(16.7% 比 9.3% 比 4.9%), 且达到预期增生反应的时间均较 PVE 组短, 提示 ALPPS 后肝脏功能增加的幅度与速度均优于 PVE/TSH; 而部分 ALPPS 与 PVE/TSH 的术后并发症及 90 d 死亡率相当, 均显著低于完全 ALPPS(17% 比 18% 比 30%; 0 比 2% 比 25%)<sup>[72]</sup>。

从现有研究结果看来, PVE/TSH 和 ALPPS 均能够促进 FLR 增生, 似乎是初始不可切除 CRLM 患者的一个潜在选择; 但值得注意的是, 相比研究证据更充分的 PVE/TSH, ALPPS 的应用安全性仍需更大型 RCT 研究进一步阐明。

## (二) 疗效评估及手术时机的再审视

转化治疗中客观及时的疗效评估十分重要, 然而, 通过影像学手段对病灶进行真实反映却是一个长久以来的难题。由于化疗药物的应用对肝实质不可避免的影响, 例如伊立替康+5-FU 治疗后的肝脂肪化和奥沙利铂治疗后的肝窦阻塞综合征, 健康的肝组织与病灶之间的影像学对比增强会相对减弱, 使得转移灶的检出率下降。另外, 不同影像学手段对肝转移灶的检出率之间也存在差异: MRI、CT、FDG-PET 和 FDG-PET/CT 的灵敏度分别为 85.7%、69.9%、54.5% 和 51.7%<sup>[73]</sup>。故相比 CT, MRI 对于化疗后肝转移灶的检测似乎更加合适。不仅如此, MRI 的敏感度还能通过肝脏特异性对比剂以进一步增强, 如钆塞酸(gadoxetic acid)和钆布醇(gadobutrol)。

治疗中影像学上病灶的消失会导致切除范围难以确定, 这是转化治疗的潜在风险与难题。另外, 大部分转化治疗后在 CT 中消失的转移灶依然有病理学的残存病灶, 仍应手术治疗。因此, 疗效的及时评估对于合适手术时机的选择及合理手术范围的确定具有关键意义。

基于以上认识, 关于转化治疗中的疗效评价频率及手术时机, 2019 年第 4 版 NCCN 指南推荐, 疗效评价应自转化治疗开始后 2 个月开始, 此后每 2 个月评价一次; 在转化治疗成功后, 应尽早手术, 以减少化疗相关肝损伤的进展<sup>[6]</sup>。虽然如何判定转化治疗失败目前尚无学界共识, 但多数研究认为, 当患者在转化治疗期间出现疾病进展或无法耐受其副作用时, 便应立即停止治疗, 同时认定转化治疗失败。二期 RCT 研究 CELIM 表明, 从转化治疗到实现治愈性切除或以切除为目的的探查性手术的中位时间为 5.1 个月, 平均经过 8 个转化治疗周期、且 8 个月后才完成肝转移灶切除的患者比例极少。研究者随后推荐, 从转化治疗启动到初次评估的时间间隔最多为 3 个月, 且之后每 2 个月(4 个周期)评估一次; 若 6 个月如果仍然评估认定病灶为不可切除, 则应重新评估治疗策略<sup>[21]</sup>。

除了基于影像学检查的评估手段以外, 多种血清生物标志物也在 CRLM 的监测中显示出越来越重要的作用。随着对肿瘤遗传学发病机制的了解加深以及基因组学相关知识的进展, 我们认识到, 近乎所有肿瘤都携带着体细胞基因突变, 且这种突变在正常细胞中频率极低。因此, 通过无创方式检测肿瘤 DNA, 以反映肿瘤负荷、识别重要突变的构想正在逐步得到验证, “液体活检”的概念随之提出<sup>[74]</sup>。最新研究显示, 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)也许是一种比影像学能够更精准地反映转化治疗效果的动态评估方式: 通过识别组织特异性的循环甲基化 DNA 片段, 并将其作为血清标志物, 结合微滴式数字聚合酶链式反应(PCR)技术, 或许更灵敏、特异地判断 CRC 有无肝转移<sup>[75]</sup>。肝脏特异的甲基化 ctDNA 片段 mSEPT9 的水平与肿瘤大小、组织学等级和类型相关, 具有监测疾病动态的潜力<sup>[76]</sup>。以上证据为利用组织特异性 ctDNA 评估转化治疗中肝转移灶的动态变化提供了重要依据。

## (三) 肿瘤侧性之争

近期研究表明, 不同原发部位的 CRC 具有不同的分子生物学特征和临床表现。在 RAS 野生型的 CRLM 患者中, 左侧肿瘤的预后比右侧肿瘤显著更好<sup>[77]</sup>。右侧肿瘤更易表现为 RAS、BRAF 突变及 MSI-H, 而左侧肿瘤则与 HER-2 扩增、染色体不稳定及更有利于 EGFR 单抗治疗的基因表达谱相关<sup>[78]</sup>。虽然尚无不同药物对左右侧 CRC 转化切除影响的直接研究数据, 仍有许多临床试验对 CRC 侧性做出了重点关注, 探索其对靶向药物治疗的 ORR 等结局指标的影响。由于 ORR 与转化切除率的正向相关性, 这些研究为肿瘤侧性与转化治疗选择关系的讨论提供了重要的证据基础。

两篇探究肿瘤侧性对 RAS 野生型 mCRC 患者生物制剂选择的影响的 Meta 分析显示, 无论肿瘤位于哪一侧, 与 VEGF 单抗相比, 联合基础化疗的 EGFR 单抗治疗均可获得更高的 ORR、ETS 和 DpR, 故当以转化切除为目的时, 在 RAS 野生型前提下, EGFR 单抗相比 VEGF 单抗似乎为更优选择<sup>[78-79]</sup>。然而, 一项纳入 75 例 RAS 和 BRAF 野生型 mCRC 患者的研究对比结直肠癌原发部位对于抗 EGFR 单抗±伊立替

康的疗效影响发现,左侧肿瘤的 ORR 为 41%,而右侧肿瘤均无应答( $P=0.003$ ),且左侧肿瘤患者的中位 PFS 相比右侧肿瘤患者更长(6.6 个月比 2.3 个月, $P<0.0001$ )<sup>[33]</sup>。三期 RCT 研究 CALGB/SWOG 80405 和 FIRE-3 结果也表明,西妥昔单抗更适用于 RAS 野生型的左侧肿瘤,而对于 RAS 野生型的右侧肿瘤,相比西妥昔单抗治疗,贝伐珠单抗能够为患者带来更长的 OS<sup>[80]</sup>。

基于以上研究,2019 年第 4 版 NCCN 指南中仅对于 KRAS/NRAS/BRAF 野生型且肿瘤位于左侧结肠的患者推荐西妥昔单抗或帕尼单抗的使用<sup>[6]</sup>。另外,值得注意的是,对于达到肿瘤早期退缩的 RAS 野生型 CRLM 患者,左侧或右侧肿瘤的中位 PFS 和 OS 无明显差异。因此,ETS 有潜力成为筛选右侧肿瘤患者中对 EGFR 单抗治疗效果较好的亚群指标<sup>[78]</sup>。

### 五、总结

随着 CRLM 可切除性的定义延展,如何提高初始不可切除 CRLM 的转化切除率,从而改善进展期 CRC 患者的远期预后已经成为了 CRC 领域的研究焦点。转化治疗方案中,三药联合的 FOLFOXIRI 较传统两药方案转化率高;化疗联合靶向治疗可提高转化率,改善预后生存,对 KRAS 野生型的左半结肠肿瘤患者,西妥昔单抗联合化疗能提高转化率,而对于不适用西妥昔单抗的病例,联合贝伐珠单抗也是一种可选方案;ICI 在 mCRC 的初步探索也显示了希望;多种局部治疗有潜力进一步提高转化切除率;PVE/TSH、ALPPS 能够提高术后残余肝体积和功能。转化治疗的疗效评估仍以影像学为主。液体活检标志物 ctDNA 监测肝转移灶动态变化显现了初步的诊断价值。CRC 侧性影响预后,但当以转化治疗为目的时,EGFR 单抗对于无论左右侧肿瘤均更具优势和潜力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] National Cancer Institute. SEER cancer stat facts: colon and rectum cancer, 2003 - 2009. 2013 [EB/OL]. [2020 - 06 - 16]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
- [2] Cancer Research UK. Bowel cancer incidence statistics [EB/OL]. [2020 - 06 - 16]. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence>.
- [3] Haraldsdottir S, Wu C, Bloomston M, et al. What is the optimal neo - adjuvant treatment for liver metastasis? [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2013, 5(4): 221-234. DOI: 10.1177/1758834013485111.
- [4] Okuno M, Hatano E, Nishino H, et al. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases?: a systematic review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(6): 1003-1012. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.019.
- [5] Bliss LA, Strong EA, Gamblin TC. Surgical resectability of multisite metastatic colorectal cancer: pushing the limits while appropriately selecting patients [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(5): 623-628. DOI: 10.1002/jso.25419.
- [6] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer (Version 4.2019) [EB/OL]. [2020-06-16]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
- [7] Basso M, Dadduzio V, Ardito F, et al. Conversion chemotherapy for technically unresectable colorectal liver metastases: a retrospective, STROBE - compliant, single - center study comparing chemotherapy alone and combination chemotherapy with cetuximab or bevacizumab [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20): e3722. DOI: 10.1097/MD.0000000000003722.
- [8] Leung U, Gönen M, Allen PJ, et al. Colorectal cancer liver metastases and concurrent extrahepatic disease treated with resection [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(1): 158-165. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001624.
- [9] Khan AS, Garcia - Aroz S, Ansari MA, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review [J]. *Int J Surg*, 2018, 52: 74-81. DOI: 10.1016/j.ijso.2018.01.042.
- [10] Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases - a systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(12): 1757-1765. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.034.
- [11] Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 229-237. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113.
- [12] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases down - staged by chemotherapy: a model to predict long-term survival [J]. *Ann Surg*, 2004, 240: 644-658. DOI: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.16.
- [13] Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741 [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(3): 425-429. DOI: 10.1093/annonc/mdi092.
- [14] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1670-1676. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
- [15] Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(1): 21-30. DOI: 10.1093/jnci/djq456.
- [16] De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 594-603. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70209-6.
- [17] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab - FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer



- [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(11): 1023-1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
- [18] Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 13-21. DOI: 10.1093/annonc/mdu378.
- [19] Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1931-1938. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308.
- [20] Xu J, Ren L, Wei Y, et al. Effects of beyond KRAS mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy for patients with unresectable colorectal liver-limited metastases (BELIEF): a retrospective biomarker analysis from a Chinese population [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 Suppl 6: S541. DOI: 10.1093/annonc/mdw370.89.
- [21] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 38-47. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
- [22] Kohne C, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CRYSTAL and OPUS studies [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 Suppl 15: S3576. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.3576.
- [23] Cheng AL, Cornelio G, Shen L, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses of once-every-2-weeks cetuximab plus first-line FOLFOX or FOLFIRI in patients with KRAS or all RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 APEC study [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(2): e73-e88. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.08.005.
- [24] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2103-2114. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
- [25] Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD) [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 191-202. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024.
- [26] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1346-1355. DOI: 10.1093/annonc/mdu141.
- [27] Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, et al. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(12): 1932-1937. DOI: 10.1038/bjc.2012.509.
- [28] Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chromomodulated 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.
- [29] Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4): 529-536. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5314.
- [30] Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: a phase II randomized study-prodige 13-ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 Suppl: S3512.
- [31] Geissler M, Tannapfel A, Reinacher-Schick A, et al. Final results of the randomized phase II VOLFI trial (AIOKRK0109): mFOLFOXIRI 1 Panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 Suppl 4: PD030.
- [32] Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17 [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51: 1405-1414.
- [33] Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer [J]. *Oncologist*, 2016, 21(8): 988-994. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0084.
- [34] Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(3): 427. DOI: 10.1093/jnci/dju427.
- [35] Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(7): 1033-1038. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605259.
- [36] Rouyer M, Smith D, Laurent C, et al. Secondary metastases resection after bevacizumab plus irinotecan-based chemotherapy in first-line therapy of metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort [J]. *Target Oncol*, 2016, 11(1): 83-92. DOI: 10.1007/s11523-015-0377-6.
- [37] 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.
- [38] Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus

- FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM) [J]. *Oncologist*, 2019, 24(7): 921-932. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0344.
- [39] Cremolini C, Casagrande M, Loupakis F, et al. Efficacy of FOLFOXIRI plus bevacizumab in liver - limited metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 74-84. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.028.
- [40] Tomaselto G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): e170278. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
- [41] Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 497-507. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9.
- [42] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1609-1618. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108.
- [43] 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.
- [44] Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, et al. CALGB / SWOG 80405: analysis of patients undergoing surgery as part of treatment strategy [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl: LBA10.
- [45] Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3 / AIO KRK0306 trial: first - line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild - type tumors in metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3718-3726. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2887.
- [46] Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(14): 1927-1936. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.116.
- [47] Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: challenges for therapeutic efficacy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 76: 22-32. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.04.003.
- [48] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
- [49] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair - deficient or microsatellite instability - high colorectal cancer (CheckMate 142): an open - label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [50] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient / microsatellite instability - high metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
- [51] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment - refractory, microsatellite instability - high / mismatch repair - deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 11-19. DOI: 10.1200/JCO.19.02107.
- [52] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy for microsatellite instability - high / mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 study [C / OL]. ASCO Virtual Scientific Program, 2020, In press.
- [53] Nordholm-Carstensen A, Krarup PM, Morton D, et al. Mismatch repair status and synchronous metastases in colorectal cancer: a nationwide cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(9): 2139-2148. DOI: 10.1002/ijc.29585.
- [54] He WZ, Hu WM, Wang F, et al. Comparison of mismatch repair status between primary and matched metastatic sites in patients with colorectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(10): 1174-1183. DOI: 10.6004/jncn.2019.7308.
- [55] Evrard C, Tachon G, Randrian V, et al. Microsatellite instability: diagnosis, heterogeneity, discordance, and clinical impact in colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10) DOI: 10.3390/cancers11101567.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, et al. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(3): 162-171. DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.014.
- [59] Allard MA, Sebah M, Baillie G, et al. Comparison of complete pathologic response and hepatic injuries between hepatic arterial infusion and systemic administration of oxaliplatin in patients with colorectal liver metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(6): 1925-1932. DOI: 10.1245/s10434-014-4272-7.
- [60] Kallini JR, Gabr A, Abouchaleh N, et al. New developments in interventional oncology: liver metastases from colorectal cancer



- [J]. *Cancer J*, 2016, 22(6): 373-380. DOI: 10.1097/PPO.000000000000226.
- [61] Martin RC, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis [J]. *Cancer*, 2015, 121(20): 3649-3658. DOI: 10.1002/cncr.29534.
- [62] Tanaka T, Sato T, Nishiofuku H, et al. Selective TACE with irinotecan - loaded 40  $\mu$ m microspheres and FOLFIRI for colorectal liver metastases: phase I dose escalation pharmacokinetic study [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 758. DOI: 10.1186/s12885-019-5862-3.
- [63] Wang LM, Jani AR, Hill EJ, et al. Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases [J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(3): 205-211. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201231.
- [64] Jeyarajah DR, Doyle MBM, Espat NJ, et al. Role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the treatment of liver - dominant metastatic colorectal cancer: an evidence-based expert consensus algorithm [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(2): 443-460. DOI: 10.21037/jgo.2020.01.09.
- [65] Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, et al. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial [J]. *Br J Surg*, 2019, 106(13): 1837-1846. DOI: 10.1002/bjs.11283.
- [66] Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First - line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE - Global) : a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1159-1171. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30457-6.
- [67] van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1): 25-34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y.
- [68] Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(6): 777-785. DOI: 10.1097/00000658-200012000-00006.
- [69] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405-414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [70] Moris D, Ronnekleiv - Kelly S, Kostakis ID, et al. Operative results and oncologic outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH) in patients with unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta - analysis [J]. *World J Surg*, 2018, 42(3): 806-815. DOI: 10.1007/s00268-017-4181-6.
- [71] Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO Trial) [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(5): 833-840. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511.
- [72] Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, et al. Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 436. DOI: 10.21037/atm.2020.03.191.
- [73] 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.
- [74] Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA [J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 108-112. DOI: 10.1038/nature12065.
- [75] Gai W, Ji L, Lam WKJ, et al. Liver- and Colon-specific DNA methylation markers in plasma for investigation of colorectal cancers with or without liver metastases [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(8): 1239-1249. DOI: 10.1373/clinchem.2018.290304.
- [76] Fu B, Yan P, Zhang S, et al. Cell-free circulating methylated sept9 for noninvasive diagnosis and monitoring of colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 6437104. DOI: 10.1155/2018/6437104.
- [77] Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1995-2001. DOI: 10.1093/annonc/mdu275.
- [78] Chen D, Zhang X, Gao G, et al. Should anti-EGFR mAbs be discontinued for conversion surgery in untreated right - sided metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 200. DOI: 10.1186/s12957-018-1502-7.
- [79] Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 70: 87-98. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
- [80] Arnold D, Douillard JY, Pignon JP, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1713-1729.

(收稿日期: 2020-03-11)

(本文编辑: 朱雯洁)

#### 本文引用格式

张钰洋, 陈善稳, 王鹏远, 等. 结直肠癌肝转移转化治疗的研究进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1): 85-93. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200311-00135.