

· 论著 ·

结直肠癌同时性肝转移新辅助化疗后手术对比直接手术患者的生存疗效

王立军 王宏伟 金克敏 刘伟 包全 王崑 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



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 对比结直肠癌同时性肝转移行新辅助化疗后手术与直接手术患者的生存疗效。
方法 本研究采用回顾性队列研究方法,纳入在 2008 年 1 月至 2018 年 12 月期间,北京大学肿瘤医院肝胆胰外一科收治的 282 例初始评估为技术上可切除的结直肠癌同时性肝转移患者。以肝转移术前是否接受过新辅助化疗,分为新辅助化疗组(244 例)和直接手术组(38 例),比较两组的总生存时间(OS)和无进展生存时间(PFS)。采用倾向性评分校正后进行 Cox 多因素生存分析,校正的因素包括:性别、年龄、原发肿瘤部位、原发肿瘤 T 分期、临床风险评分(CRS)、RAS 状态、辅助化疗有无、切缘状态。
结果 244 例新辅助化疗组患者术前完成 4 (1~15) 个周期的化疗,其中 207 例患者一线选择奥沙利铂为主的化疗方案,37 例患者一线选择伊立替康为主的化疗方案,90 例患者一线联合了靶向治疗。全组患者中位随访时间为 30 (5~134) 个月,失访率 1%。未校正前,新辅助化疗组 1、3 年 OS 分别为 95.1% 和 66.4%,直接手术组 1、3 年 OS 分别为 94.7% 和 51.5%,差异有统计学意义($P=0.026$);新辅助化疗组 1、3 年 PFS 分别为 51.0% 和 23.4%,直接手术组 1、3 年 PFS 分别为 39.5% 和 11.5%,差异有统计学意义($P=0.039$)。经倾向性评分校正后,Cox 多因素分析显示,新辅助化疗是 PFS 的独立保护因素($HR=0.664, 95\% CI: 0.449\sim 0.982, P=0.040$),但不是 OS 的独立保护因素($HR=0.651, 95\% CI: 0.393\sim 1.079, P=0.096$)。亚组分析显示:新辅助一线化疗有效组(194 例,包括完全缓解、部分缓解及缩小但未达到部分缓解)的 1、3 年 OS 分别为 96.9% 和 67.1%,优于直接手术组(94.7% 和 51.5%),经倾向性评分校正后差异有统计学意义($P=0.026$);而新辅助一线化疗无效组(50 例,包括肿瘤进展或增大)的 1、3 年 OS 分别为 90.0% 和 63.3%,与直接手术组(94.7% 和 51.5%)相比,经倾向性评分校正后差异无统计学意义($P=0.310$)。
结论 对于可切除的结直肠癌同时性肝转移患者,新辅助化疗后行肝切除手术相对于直接手术可使患者获得更长的疾病控制时间,虽然整体 OS 获益不明显,但新辅助一线化疗有效患者的 OS 优于直接手术者。

【关键词】 结直肠肿瘤; 肝转移; 同时性; 新辅助化疗; 疗效; 预后**基金项目:**北京自然科学基金资助项目(7192035);北京市医管局培育计划课题(PX2016002)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200606-00346

Comparative study on prognosis of neoadjuvant chemotherapy followed by hepatic surgery versus upfront surgery in patients with synchronous colorectal liver metastasis

Wang Lijun, Wang Hongwei, Jin Kemin, Liu Wei, Bao Quan, Wang Kun, Xing Baocai

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery Unit I, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education / Beijing), Beijing 100142, China

Corresponding author: Xing Baocai, Email: xingbaocai88@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the survival outcome in patients with synchronous colorectal cancer liver metastasis receiving neoadjuvant chemotherapy followed by hepatic surgery versus upfront surgery strategies. **Methods** A retrospective cohort study was carried out. Data of patients undergoing surgery at the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery Unit I of Peking University Cancer Hospital from January 2008 to December 2018 for initially resectable synchronous colorectal liver metastasis

were retrospectively collected. A total of 282 cases were enrolled, including 244 in the neoadjuvant chemotherapy group, 38 in the upfront surgery first group. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the two groups were compared. A propensity score risk adjustment was used to eliminate potential bias between groups, and the covariates including sex, age, location of primary tumor, T stage, clinical risk score (CRS), RAS gene status, adjuvant chemotherapy, and resection margin status were included for adjustment. **Results** In the neoadjuvant chemotherapy group, 244 cases received 4 (1-15) cycles of chemotherapy before hepatic resection, among whom 207 cases received oxaliplatin-based regimens, 37 cases received irinotecan-based regimens, and 90 cases received combined targeted agents in the first line treatment. The median follow-up time was 30 (5-134) months, and loss of follow-up was 1%. Before adjustment, Kaplan-Meier survival analysis showed that the 1-year and 3-year OS rates in the neoadjuvant chemotherapy group (95.1% and 66.4%) were better than those in the upfront surgery first group (94.7% and 51.5%, $P=0.026$); 1-year and 3-year PFS rates in neoadjuvant chemotherapy group (51.0% and 23.4%) were also better than those in surgery first group (39.5% and 11.5%, $P=0.039$). After propensity score risk adjustment, Cox multivariate analysis indicated that neoadjuvant chemotherapy was an independent protective factor of PFS (HR=0.664, 95% CI: 0.449 - 0.982, $P=0.040$), however, neoadjuvant chemotherapy was not an independent protective factor of OS (HR=0.651, 95% CI: 0.393 - 1.079, $P=0.096$). Subgroup analysis showed that the 1-year and 3-year OS rates in the patients with response to the first line treatment (194, including complete remission, partial remission and reduction but not partial remission) (96.9% and 67.1%) were better than those in the upfront surgery group (94.7% and 51.5%, $P=0.026$) after adjustment. However, the 1-year and 3-year OS rates in the patients without response to the first line treatment (50, including tumor progression or enlargement) were 90.0% and 63.3%, respectively, which were not significantly different with 94.7% and 51.5% in the upfront surgery group ($P=0.310$) after adjustment. **Conclusions** For patients with resectable synchronous colorectal cancer liver metastasis, liver resection after neoadjuvant chemotherapy can provide longer PFS than upfront surgery. Although the whole OS benefit is not significant, patients with effective neoadjuvant first-line chemotherapy have better OS than those undergoing upfront surgery.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Liver metastases; Synchronous; Neoadjuvant therapy; Efficacy; Prognosis

Fund program: Beijing Natural Science Foundation program (7192035); Beijing Municipal Hospital Management Bureau Cultivation Project (PX2016002)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200606-00346

约 50% 的结直肠癌患者在肿瘤发生发展的过程中出现肝转移,根治性切除肝转移灶是患者获得长期生存甚至治愈的最佳治疗手段,术后 5 年生存率为 30%~50%,优于姑息化疗^[1-2]。但是肝转移切除术后的复发率仍高达 75% 左右,严重制约肝转移切除效果,因此围手术期的化疗至关重要^[3]。化疗在晚期结直肠癌的有效性使化疗前移成为可能,对于可切除的患者先进行化疗后再切除肝转移,希望达到控制微转移、降低复发概率进而延长生存期的目的。

然而,新辅助化疗能否给结直肠癌肝转移患者带来生存获益,目前还存在争议。前瞻性随机对照研究 EORTC Intergroup Trial 40983 通过对比新辅助化疗后手术、再行辅助化疗(简称新辅助化疗组)与直接手术患者的生存结果,以评估新辅助化疗在可

切除结直肠癌肝转移患者中的作用;该研究结果显示,新辅助化疗组患者 3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)优于直接手术组,但两组总体生存率(overall survival, OS)的差异没有统计学意义^[4]。由于其入组人群肿瘤负荷均较轻,且直接手术组患者未进行辅助化疗,因此上述结论存在一定的争议。另一项多中心回顾性研究显示,在临床风险评分(clinical risk score, CRS)高危复发人群中,新辅助化疗组的 OS 明显优于直接手术组^[5]。但也有报道显示,新辅助化疗组的 OS 劣于直接手术组^[6]。

结直肠癌同时性肝转移是一类生物学行为相对特殊的肝转移,预示着肿瘤恶性程度可能更高、以及需要更为复杂的处理方式。但其优点是肿瘤包含原发灶及肝转移灶两个部位的负荷、分组比较

更均衡、且不受辅助化疗的干扰,是部分研究的优选人群^[6-7]。因此,本研究拟比较结直肠癌同时性肝转移患者在肝切除术前选择新辅助化疗后再手术对比直接手术患者的OS和PFS,并探讨可能从新辅助化疗中获益的人群。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。纳入标准:(1)确诊结直肠癌的同时或术前发现肝转移;(2)肝转移瘤经肝脏外科医师评估为技术上可切除,即完整手术切除后预计剩余肝体积>30%肝总体积;(3)原发灶及肝转移瘤均达到完整切除(R₀/R₁),合并肝外转移也完整切除,仅肺转移除外。排除射频或手术后复发、以及接受了转化治疗的患者。

根据上述标准,回顾性分析2008年1月至2018

年12月期间,在北京大学肿瘤医院肝胆外一科行肝切除手术治疗的结直肠癌同时性肝转移患者的资料。根据国际肝转移共识^[8-9]或多学科讨论意见,一般推荐肝切除术前进行新辅助化疗;对于肝转移灶切除相对容易、CRS<3分^[10]或部分拒绝化疗的患者,选择直接手术切除。共计285例患者符合上述入组标准,剔除3例失访者,282例患者纳入本研究,以肝转移术前是否接受过新辅助化疗,分为新辅助化疗后手术组(新辅助化疗组,244例)和直接手术组(包括结直肠癌和肝转移瘤同期切除或分期切除,38例)。两组患者一般资料的比较见表1。化疗和手术的选择均获得患者的知情同意并签署知情同意书。本研究获得北京大学肿瘤医院伦理委员会审批通过(审批号:2016KT83)。

二、新辅助化疗方式及疗效定义

新辅助化疗定义为肝切除术前3个月内至少完

表1 新辅助化疗组与直接手术组结直肠癌肝转移患者一般资料的比较

临床病理因素	新辅助化疗组(244例)	直接手术组(38例)	χ^2/U 值	P值
性别[例(%)]			3.432	0.064
男	148(60.7)	17(44.7)		
女	96(39.3)	21(55.3)		
年龄[岁,M(范围)]	58.0(19~82)	62.5(38~80)	3493.5	0.014
原发肿瘤部位[例(%)]			5.994	0.014
右半结肠癌	47(19.3)	14(36.8)		
左半结肠癌	197(80.7)	24(63.2)		
原发肿瘤T分期[例(%)]			7.431	0.006
T ₀₋₃	196(80.3)	23(60.5)		
T ₄	48(19.7)	15(39.5)		
淋巴结转移[例(%)]	172(70.5)	32(84.2)	3.093	0.079
肝转移灶数目[个,M(范围)]	3(1~12)	2(1~11)	5 447.5	0.077
最大肝转移灶直径[mm,M(范围)]	30(5~115)	24(10~110)	5 394.5	0.105
初治癌胚抗原水平[$\mu\text{g/L}$,M(范围)]	21(1~1 681)	19(2~101)	3 294.0	0.204
临床风险评分[例(%)]			0.256	0.613
低危(≤ 2 分)	86(35.2)	15(39.5)		
高危(> 2 分)	158(64.8)	23(60.5)		
肝外转移[例(%)]	12(4.9)	4(10.5)	1.026	0.311
RAS基因状态[例(%)]			6.586	0.037
野生	151(61.9)	20(52.6)		
突变	89(36.5)	14(36.8)		
未知	4(1.6)	4(10.6)		
术前化疗周期[个,M(范围)]	4(1~15)	-	-	-
辅助化疗[例(%)]	187(76.6)	32(84.2)	1.086	0.297
肝转移切缘状态[例(%)]			1.173	0.279
R ₀	209(85.7)	35(92.1)		
R ₁	35(14.3)	3(7.9)		

注:“-”示无数据

成 1 周期及以上化疗。新辅助化疗的一线化疗方案常规选择两药化疗方案(奥沙利铂或伊立替康联合氟尿嘧啶类药物);对于部分 CRS ≥ 3 分的患者或化疗后进展的患者选择联合分子靶向治疗。通常每 2~4 周期化疗后,选择增强 CT 或 MRI 进行影像学评估,本研究中化疗有效定义为完全缓解,部分缓解及缩小但未达到部分缓解;化疗后无效定义为肿瘤进展或增大但未达到进展。

三、手术治疗

通常在化疗结束后 2~4 周后行肝转移手术。根据肿瘤根治原则进行原发灶根治性切除,由胃肠外科医师或肝胆外科医师完成。肝转移切除根据肿瘤部位、大小及数目分别采用楔形局部切除、肝段切除、肝叶切除或半肝及以上切除,并至少保证 1 mm 及以上切缘。通常对于肝转移灶切除超过 3 个肝段及以上的,选择原发灶及肝转移瘤分期切除,除非原发灶位于右半结肠。如首次就诊时已切除原发灶,本次手术仅处理肝转移瘤。术后如无禁忌、术前化疗后进展或患者拒绝,推荐常规辅助化疗。

四、观察指标及随访

本研究主要观察指标为两组的 OS 和 PFS。OS 定义为针对肝转移的初始化疗时间或初始手术时间至末次随访或死亡时间;PFS 定义为针对肝转移的初始化疗时间至术后首次影像学诊断的复发时间或死亡时间。采用门诊及电话随访的方式进行追踪管理,患者在术后 1 个月进行首次影像学评估,此后每 3 个月进行一次影像学评估;全部随访截至 2019 年 11 月 30 日。

五、统计学方法

采用 SSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布的连续变量用 *M*(范围)描述,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;分类变量以频数及百分比表示,组间比较采用卡方检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存时间的比较采用 Log-rank 检验。把可能影响 PFS 和 OS 的因素纳入 Cox 回归模型进行单因素分析,以初诊时基线 CRS 评分作为整体进行分析,不再对其子项目包括原发灶淋巴结状态、肿瘤数目、肿瘤直径和癌胚抗原水平等因素进行分别分析。单因素与多因素分析采用 Cox 回归模型。由于基线资料不匹配,采用倾向性评分校正方法对生存曲线,以及对单因素分析中有重要意义的因素和基线不匹配的因素进行校正,将倾向性评分作为一个

协变量带入 Cox 多因素回归模型。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、新辅助化疗组与直接手术组患者的诊疗情况及其结果

本组 282 例患者中,244 例新辅助化疗组患者术前完成 4 (1~15) 个周期的化疗,其中 207 例患者一线化疗选择奥沙利铂为主的化疗方案,37 例患者一线化疗选择伊立替康为主的化疗方案,90 例患者一线化疗联合了靶向治疗(贝伐珠单抗或西妥昔单抗)。影像学评估疗效显示,194 例新辅助化疗有效,50 例新辅助化疗无效。新辅助化疗组中原发灶及肝转移灶同期切除 95 例,分期切除 149 例。直接手术组中,原发灶及肝转移灶同期切除 24 例,分期切除 14 例。全组患者术后 30 d 内无围手术期死亡。两组患者一般资料见表 1。

二、新辅助化疗组与直接手术组患者的预后分析

全组患者中位随访时间为 30 (5~134) 个月,失访率 1%。新辅助化疗组 1、3 年 OS 分别为 95.1% 和 66.4%,直接手术组 1、3 年 OS 分别为 94.7% 和 51.5%,差异有统计学意义($P=0.026$)。新辅助化疗组 1、3 年 PFS 分别为 51.0% 和 23.4%,直接手术组 1、3 年 PFS 分别为 39.5% 和 11.5%,差异有统计学意义($P=0.039$)。倾向性评分校正后生存曲线见图 1。

Cox 单因素分析结果显示,原发肿瘤 T 分期、CRS 评分、RAS 基因状态、是否行新辅助化疗以及肝转移瘤切缘状态与 PFS 有关;原发肿瘤部位、原发肿瘤 T 分期、CRS 评分、RAS 基因状态、是否行新辅助化疗以及辅助化疗有无与 OS 有关,见表 2。由于两组基线资料不均衡,选择倾向性评分校正法对两组进行校正。校正后 Cox 多因素分析显示,新辅助化疗是 PFS 的独立保护因素($HR=0.664$, 95% CI: 0.449~0.982, $P=0.040$),但不是 OS 的独立保护因素($HR=0.651$, 95% CI: 0.393~1.079, $P=0.096$)。见表 3。

进一步根据新辅助化疗一线化疗疗效结果,将新辅助化疗组分为新辅助化疗有效组(194 例)和新辅助化疗无效组(50 例),分别与直接手术组进行比较。新辅助化疗有效组的 1、3 年 OS 分别为 96.9% 和 67.1%,优于直接手术组(94.7% 和 51.5%),差异有统计学意义($P=0.026$),倾向性评分校正后生

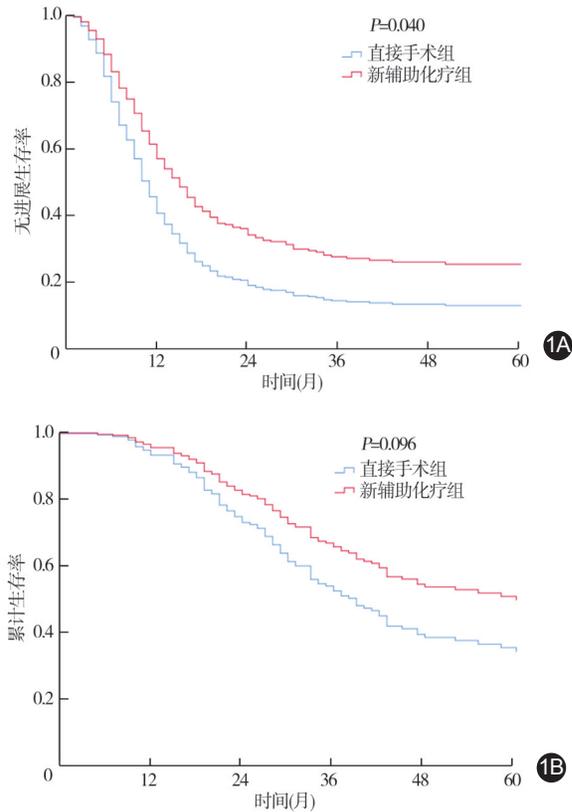


图1 倾向性评分校正后新辅助化疗组与直接手术组结直肠癌肝转移患者的生存曲线 1A. 无进展生存; 1B. 总体生存

存曲线见图2A;新辅助化疗无效组的1、3年OS分别为90.0%和63.3%,与直接手术组(94.7%和51.5%)相比,经倾向性评分校正后差异无统计学意义($P=0.310$),校正后生存曲线见图2B。

讨论

手术是结直肠癌肝转移患者获得长期生存的最佳治疗手段已经得到广泛认可,为提高疗效和降低复发,临床实践通常会选择手术联合围手术期的化疗。可切除肝转移的术前化疗定义为新辅助化疗,不可切除肝转移的术前化疗定义为转化化疗,因此,在治疗前判断肝转移的可切除性至关重要。但可切除的概念是在不断演进中的,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南中提出了“技术上可切除”和“肿瘤学可切除”的标准,但同时也指出上述标准并未达成共识,特别是肿瘤学可切除的标准存在较大争议^[11]。目前研究结果显示,肝转移灶数目超过5个^[12]、合并肝外转移^[13]以及化疗进展^[14]的患者,进行手术治疗也可能会获益。因此,“肿瘤学可切除”的标准意义在于判断预后而非手术禁忌。另外,部分临床研究对于可切除的肝转移的数目进行了设定,但是“临床试

表2 影响结直肠癌肝转移切除术后患者无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS)的单因素分析

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别(男/女)	0.951(0.727~1.246)	0.717	0.933(0.635~1.371)	0.725
年龄(岁, >60/≤60)	0.936(0.711~1.231)	0.634	0.941(0.637~1.389)	0.759
原发肿瘤部位(右半结肠/左半结肠)	1.186(0.862~1.632)	0.295	1.631(1.059~2.510)	0.026
原发肿瘤T分期(T ₁ /T ₀₋₃)	1.351(0.991~1.842)	0.057	2.124(1.428~3.159)	<0.001
临床风险评分(高危/低危)	1.476(1.109~1.965)	0.008	1.675(1.107~2.532)	0.015
RAS基因状态(突变/野生)	1.438(1.093~1.892)	0.009	2.042(1.392~2.997)	<0.001
新辅助化疗(是/否)	0.684(0.472~0.992)	0.045	0.587(0.365~0.946)	0.029
辅助化疗(有/无)	0.854(0.623~1.169)	0.323	0.631(0.419~0.950)	0.027
肝转移切缘状态(R ₁ /R ₀)	1.798(1.243~2.599)	0.002	1.326(0.779~2.259)	0.299

表3 校正前后影响结直肠癌肝转移切除术后患者无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS)的多因素分析

因素	校正前		校正后	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
PFS				
新辅助化疗(是/否)	0.684(0.472~0.992)	0.045	0.664(0.449~0.982)	0.040
倾向性评分	-	-	1.031(0.186~5.717)	0.973
OS				
新辅助化疗(是/否)	0.587(0.365~0.946)	0.029	0.651(0.393~1.079)	0.096
倾向性评分	-	-	0.151(0.016~1.410)	0.097

注:“-”示无数据

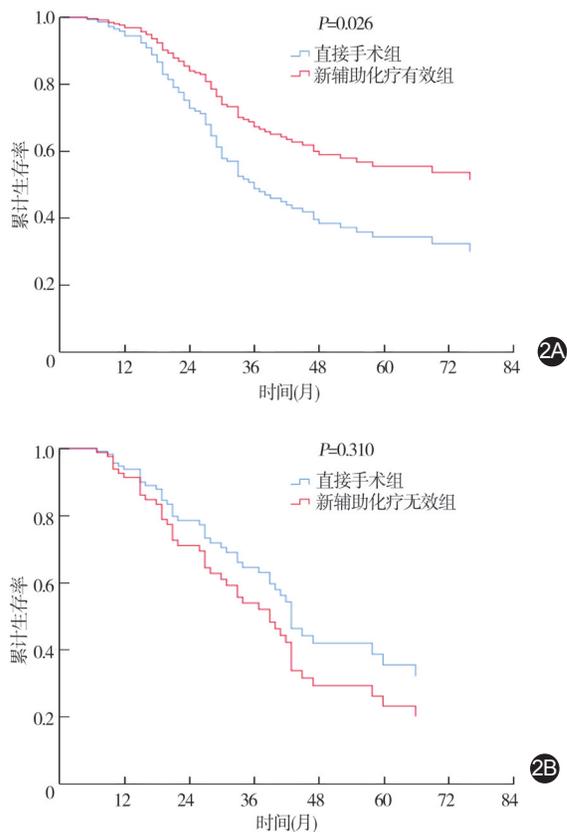


图2 倾向性评分校正后新辅助一线化疗有效组和无效组与直接手术组结肠直肠癌肝转移患者的总体生存曲线 2A. 新辅助化疗有效组与直接手术组总体生存比较; 2B. 新辅助化疗无效组与直接手术组总体生存比较

验”的人群并不能代表“临床实践”的人群。综合考虑,本研究新辅助化疗纳入的人群主要依据“技术上可切除的标准”,即所有病灶通过手术切除能够完整切除,并且剩余肝体积超过30%肝总体积,肝外转移也得到根治切除(仅肺转移除外)^[13]。

新辅助化疗理论上具有以下优势:(1)评估肿瘤的化疗敏感性、筛选生物学行为;(2)控制微转移;(3)肿瘤缩小,保留更多肝实质可能。40983研究结果显示,新辅助化疗组较直接手术组PFS明显延长,但OS差异没有统计学意义^[4]。该研究入组人群中,直接手术组患者同样未接受辅助化疗,因此存在围手术期化疗不足的问题。相比之下,本研究中,直接手术组也可以进行辅助化疗,并将是否进行辅助化疗作为风险因素进行多因素分析,结果可能更易于临床实践接受。另外,本研究肿瘤数目也并不局限于4个及以内,只要初始评估能获得完整切除(R_0/R_1 切除)即可,因此可纳入肿瘤负荷相对较重的人群。

从OS的角度看,一项来自欧洲多中心的研究显示,对于同时性肝转移新辅助化疗组和直接手术组OS也相近^[15]。另有研究显示,新辅助化疗组OS甚至差于直接手术组^[6]。因此,新辅助化疗是否能使患者生存获益,尚存在一定争议。但需要注意的是,该研究中新辅助化疗组N分期更差、肿瘤数目更多、直径更大,可能是导致OS缩短的重要因素^[6]。本研究同样面临患者因素及肿瘤相关因素等基线资料不匹配现象,为降低干扰,我们选择倾向性评分校正法进行校正后再进行Cox多因素分析。倾向性评分的优势在于它可以将多个混杂因素的影响用一个综合的倾向性评分来表示,从而减少自变量的个数,相对于传统的多因素校正法更容易控制多个混杂因素^[16]。另外,它相对于倾向性评分匹配法不删失数据,因此相对更为客观。研究结果显示,尽管新辅助化疗组患者的OS优于直接手术组患者,但是经倾向性评分校正后,差异没有统计学意义,与之前研究一致^[15]。

从PFS角度看,本研究采取了与40983^[4]和CHARISMA^[17]研究一致的定义。同样经过倾向性评分校正后,Cox多因素分析显示,新辅助化疗组优于直接手术组。既往其他肿瘤临床研究显示,PFS获益与OS获益并不完全一致^[18]。本研究也显示,尽管新辅助化疗可以带来PFS的获益,但OS差异没有统计学意义。原因可能在于直接手术组中多数患者也进行了辅助化疗,因此,额外的术前化疗并不一定带来OS的获益;除此以外,OS影响因素较多,随时间的延长可能稀释了PFS的影响。

从新辅助化疗的理论优势角度来分析,除了缩小肿瘤、保留肝实质外,最重要的意义是评估化疗的敏感性、筛选肿瘤生物学行为。本研究观察到,新辅助化疗组患者的OS具有优于直接手术组的趋势,尽管在整体人群中差异没有统计学意义。因此,本研究拟进一步筛选可能从新辅助化疗中OS获益的人群。既往研究显示,患者对化疗的反应与预后相关^[19]。与单纯药物研究不同,新辅助化疗并不追求术前的最大化疗反应,而是主要评估化疗药物的有效性,因此,对于化疗评效SD(增大)的患者即意味着该化疗方案的无效,会选择更换方案二线化疗或直接手术治疗。

既往研究结果显示,根据一线治疗反应评估的早期肿瘤退缩标准,能一定程度上弥补RECIST标准在化疗后手术患者中评价的不足^[20]。因此,本研

根据患者对一线化疗反应将患者分成化疗有效组和化疗无效组。亚组分线显示,经倾向性评分校正后,一线化疗有效组相对于直接手术组具有 OS 的获益,差异具有统计学意义。而一线化疗无效组(包括化疗后进展选择更换二线方案化疗或直接手术)的 OS 与直接手术组无异。上述结果提示,新辅助化疗具有甄别肿瘤生物学行为的作用,一线治疗有效的患者更可能生存获益。

由于本研究为回顾性分析,存在一定的不足之处。首先,由于转诊制度和首诊中心水平的差异及病例选择的偏倚,初始治疗决策无法详细登记到每例患者,因此患者初始治疗的选择无法达到统一的标准。另外 8 例患者因经济及标本原因无法行 RAS 基因检测,可能对结果有一定影响。由于篇幅限制,未对 CRS 高低危、左右半结直肠癌等亚组患者进行分析。我们也期待有更高级别证据的研究,以得出更为可靠的结论。

综上所述,对于结直肠癌同时性肝转移行新辅助化疗后行肝切除手术的患者,但两组 OS 差异没有统计学意义。而新辅助化疗一线治疗有效的患者的 OS 优于直接手术的患者,提示新辅助化疗具有筛选肿瘤生物学行为的优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kanas G, Taylor A, rimrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors [J]. Clin Epidemiol, 2012, 4: 283-301. DOI:10.2147/CLE.S34285.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2008, 371(9617):1007-1016. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60455-9.
- [5] Ayez N, van der Stok E, 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.2015.04.0.
- [6] Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7):1809-1819. DOI:10.1245/s10434-008-0181-y.
- [7] Slessor AA, Georgiou G, 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.
- [8] Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel [J]. Ann Oncol, 2009, 20(6):985-992. DOI:10.1093/annonc/mdn735.
- [9] Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(9):729-741. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.06.006.
- [10] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases [J]. Ann Surg, 1999, 230(3):309-321. DOI:10.1097/00000658-199909000-00004.
- [11] 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.
- [12] Viganò L, Capussotti L, Majno G, et al. Liver resection in patients with eight or more colorectal liver metastases [J]. Br J Surg, 2015, 102(1):92-101. DOI:10.1002/bjs.9680.
- [13] Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(10):1747-1757. DOI:10.1016/j.ejca.2014.03.277.
- [14] 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.
- [15] Bonney GK, Coldham C, Adam R, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis: An international multi-center data analysis using Liver Met Survey [J]. J Surg Oncol, 2015, 111(6):716-724. DOI:10.1002/jso.23899.
- [16] Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods [J]. JAMA, 2007, 297(3):278-285. DOI:10.1001/jama.297.3.278.
- [17] Ayez N, van der Stok E, de Wilt H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial [J]. BMC Cancer, 2015, 15:180. DOI:10.1186/s12885-015-1199-8.
- [18] Nakamura K, Shibata T, Takashima A, et al. Evaluation of three

definitions of progression - free survival in preoperative cancer therapy (JCOG0801 - A) [J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42 (10) : 896-902. DOI: 10.1093/jjco/hys122.

[19] 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.

[20] Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, et al. The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with

metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2012, 23 (4) : 948-954. DOI: 10.1093/annonc/mdr350.

(收稿日期:2020-06-06)
(本文编辑:朱雯洁)

本文引用格式

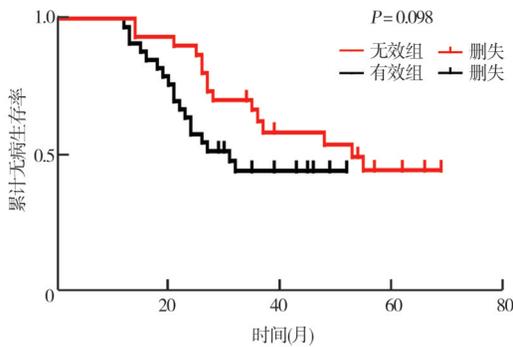
王立军,王宏伟,金克敏,等.结直肠癌同时性肝转移新辅助化疗后手术对比直接手术患者的生存疗效[J].中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3):248-255. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200606-00346.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

勘误

本刊2021年第24卷第2期128-137页《新辅助同步放化疗联合手术对比直接手术治疗Siewert II、III型食管胃结合部腺癌随机对照试验的远期预后分析》一文,因排版失误,图4和图5中的生存曲线组别标识颠倒,特予以更正。

原图:



更正后:

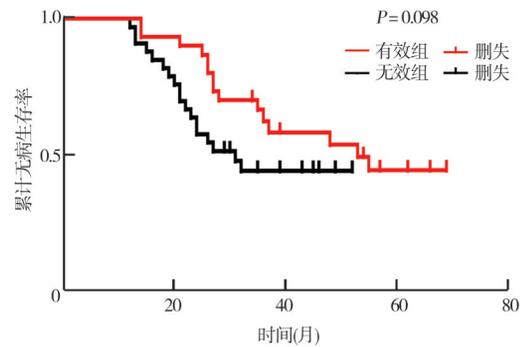
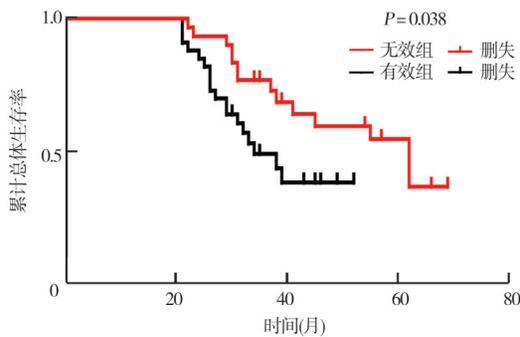


图4 临床疗效有效组与无效组食管胃结合部腺癌患者的无病生存曲线的比较

原图:



更正后:

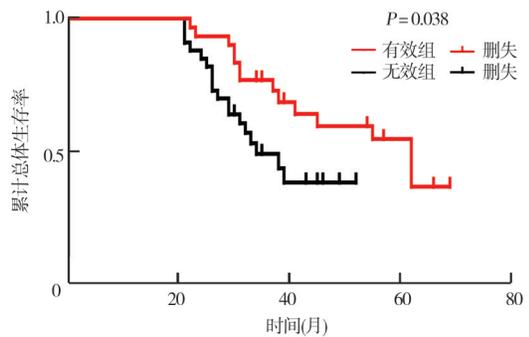


图5 临床疗效有效组与无效组食管胃结合部腺癌患者的总体生存曲线的比较