

结直肠癌肝转移新辅助治疗研究进展及挑战

潘志忠

中山大学附属肿瘤医院结直肠科, 广州 510060

Email: panzhzh@sysucc.org.cn

【摘要】 肝转移是结直肠癌患者死亡的主要原因。单纯手术治疗具有较高的术后复发率。新辅助治疗作为一种降低患者复发、改善生存的重要手段被越来越多的研究采用。目前,结直肠癌肝转移的新辅助治疗在获益人群的探索、化疗方案的选择以及疗程的确定等诸多方面均取得了一定的进展。但在可切除标准的判断、靶向药物等的应用方面,仍存在一些争议。临床医生可在多学科团队协作基础上制定治疗策略,针对具体患者,做出个体化不同强度的治疗方案,达到“整合资源,分层施治”的目标。

【关键词】 结直肠肿瘤; 肝转移; 新辅助治疗; 研究进展

基金项目:国家自然科学基金(81772595)

Advances and challenges in neoadjuvant treatment for colorectal cancer liver metastasis

Pan Zhizhong

Department of Colorectal Surgery, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Email: panzhzh@sysucc.org.cn

【Abstract】 Liver metastasis is the leading cause of death in patients with colorectal cancer. Since surgical resection alone has a high postoperative recurrence rate, neoadjuvant therapy as an important means is widely applied in order to reduce recurrence and improve survival. Progress has been achieved in many aspects of neoadjuvant therapy in colorectal cancer liver metastasis, such as eligible patients selection, optimal regimens and courses of chemotherapy. However, controversies still remain regarding the standards of resectability of lesions and the application of targeted drugs. Individualized treatments could be developed based on multidisciplinary teamwork to achieve the goal of ‘resources integration and treatment stratification’.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Liver metastases; Neoadjuvant therapy; Research progress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772595)

结直肠癌肝转移(colorectal liver metastase, CRLM)是晚期结直肠癌常见的转移部位,约50%的结直肠癌患者在病程中会发生肝转移,使预期5年总体生存率(OS)大幅降低,成为结直肠癌患者死亡的主要原因。手术完全切除肝转移灶是目前能治愈CRLM的最佳方法。但近年来国内外研究均发现,肝转移切除术后具有较高的复发率且高达70%,严重影响了CRLM患者的整体生存情况^[1-5]。随着外科技术及CRLM诊治理念的发展,多学科团队(multidisciplinary team, MDT)综合治疗广泛应用,CRLM的疗效也得到显著改善。新辅助化疗与

手术切除的联合应用作为一种降低CRLM患者复发、改善生存的重要手段被越来越多的研究采用,其在改善CRLM患者生存状况的同时,也暴露了临床具体应用中可能面临的问题^[6]。本文将对近期新辅助化疗在CRLM中应用的相关研究作一综述,以梳理出该领域的研究进展以及暴露的问题,从而探讨新辅助化疗在CRLM中应用的价值。

一、结直肠癌肝转移新辅助化疗现状

1. 新辅助化疗的临床意义: EORTC 40983 (EPOC) 等多项研究证实,围手术期化疗在可切除CRLM患者中应用获得

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200423-00241

收稿日期 2020-04-23 本文编辑 万晓梅

引用本文:潘志忠. 结直肠癌肝转移新辅助治疗研究进展及挑战[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(10):

919-924. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200423-00241.



更佳的无进展生存率(progression-free survival, PFS)^[7-9]。此后,包括美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)以及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)在内的多项结直肠癌诊治指南均将新辅助化疗加入至可切除 CRLM 患者的推荐治疗中,相较于直接手术,通过术前治疗可以达到更好的手术切除率,从而使患者更大程度地获益^[10-12]。各指南对于新辅助化疗在可切除 CRLM 患者中的作用观点基本一致,新辅助化疗优点主要包括:(1)可早期消灭微转移病灶,增加完全手术切除(R₀)的机会,增加术后剩余肝脏体积;(2)保证足够肿瘤安全切缘;(3)提供生物学窗口期,即根据肿瘤对化疗的敏感性,预测预后及指导术后化疗方案的选择,筛选出快速进展者以避免不必要的局部治疗^[11,13]。潜在的问题则包括:(1)错过“手术机会的窗口期”,部分患者由于肿瘤对化疗不敏感出现早期进展,或者化疗使肿瘤获得临床完全缓解(clinical complete response, cCR)而导致手术范围的确定变得异常困难;(2)化疗诱导的肝损伤有可能增加手术难度及术后并发症^[14]。总的来看,新辅助化疗对可切除 CRLM 患者而言有利有弊,如何选择新辅助化疗获益人群,给予适宜的化疗方案,从而提高 CRLM 的生存状况,是目前研究的重点,也是完善 CRLM 治疗需解决的问题。

2. 初始可切除 CRLM 新辅助化疗获益人群探索:CRLM 患者新辅助化疗最经典的 EPOC 研究入组标准为可切除肝转移(同时性或异时性)、1~4 个病灶、无肝外转移,结果显示,围手术期给予以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)组对比单纯手术组患者 3 年 PFS 提高了 9.2%(42.4% 比 33.2%, $P=0.025$)^[7]。EPOC 研究中位随访 8.5 年后的最终结果显示,围手术期化疗组较单纯手术组 5 年 OS(51.2% 比 41.8%, $P=0.34$)有改善趋势,但差异无统计学意义^[8]。Pinto 等^[15]对两个肝胆中心数据库中 676 例既往接受 CRLM 手术的患者,根据是否进行新辅助治疗进行对比分析,也得到了类似结果。而后 Wang 等^[9]进行的一项荟萃分析,纳入了 10 项研究、共 1 896 例患者,同样证实与单纯手术相比,接受围手术期化疗的患者在无病生存率(disease-free survival, DFS)方面有显著获益(95% CI:0.72~0.91, $P=0.0007$),但在 OS 方面差异却没有统计学意义(95% CI:0.77~1.01, $P=0.07$)。

CRLM 新辅助化疗 PFS 获益最终未能转化为总生存获益,这一现象促使研究者对其真实获益人群进一步思考。Sorbye 等^[16]对 EPOC 研究的进一步分析,发现癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)水平升高的 CRLM 患者对围手术期 FOLFOX 的治疗更为受益。Adam 等^[17]针对 1 471 例单发、异时性 CRLM 患者进行的回顾性分析则表明,术前化疗对肿瘤低危复发风险的患者获益较小。这些发现促使越来越多的研究尝试对可切除 CRLM 患者进行风险分层。目前临床最为常用的是纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)学者 Fong 等^[18]提出的

复发风险评分(clinical risk score, CRS),其主要包括 5 个参数:原发肿瘤淋巴结阳性、同时性转移或异时性转移距离原发灶手术时间<12 个月、肝转移肿瘤数目>1 个、术前 CEA 水平>200 $\mu\text{g/L}$ 和转移肿瘤最大直径>5 cm;每个项目为 1 分,CRS 评分 0~2 分为低危,3~5 分为高危,评分越高,术后复发风险越大^[12]。荷兰一项回顾性研究分析了 363 例根据 CRS 分层(≥ 3 分为高危, <3 分为低危)后接受单纯手术或新辅助化疗后接受手术的 OS 差异。结果提示,与单纯手术相比,新辅助化疗显著延长了高危组患者的生存时间(46 个月比 33 个月, $P=0.004$),而低危组两者差异无统计意义(65 个月比 54 个月, $P=0.31$)^[19]。国内一项纳入 18 项研究、涉及 6 254 例患者的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(95% CI:0.55~0.87, $P<0.05$)^[20]。另外,我国学者还在 CRS 基础上提出了肿瘤生物学评分(tumor biology score, TBS)的概念,其结合了 CRS 评分+基因状态(KRAS 基因突变)+化疗敏感性,构成了 TBS 系统;多因素 Cox 回归分析显示, CRLM 患者术前 CRS 评分>2 分、KRAS 基因突变、化疗反应差是预后独立危险因素;作为一个术前患者分层系统而言,如将上述因素各分配 1 分,则总分 3 分可作为术后长期生存的预测指标^[21]。故我国 2019 年发表的《CSCO 结直肠癌诊疗指南》推荐对于 CRS 评分低危患者(0~2 分),建议直接手术,术后进行辅助化疗^[12];而对于 CRS 评分高危患者(3~5 分),则建议先行新辅助化疗,再行手术或其他局部治疗,术后辅助化疗。ESMO 共识也做出了类似推荐^[10]。

3. 初始可切除 CRLM 新辅助化疗方案:对于初始可切除的 CRLM 新辅助化疗方案,各大指南的推荐包括以奥沙利铂为基础的 FOLFOX/CapeOX,以伊立替康为基础的 FOLFIRI(伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶),以及三药联用 FOLFOXIRI 方案(伊立替康+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)^[11-12,22],其中 FOLFOX 方案为 EPOC 研究中新辅助化疗方案。Viganò 等^[23]对 Liver MetSurvey 数据库相关数据进行分析,结果提示,化疗方案的选择在肿瘤进展风险中起着重要作用。与其他化疗方案相比,术前基于氟尿嘧啶(22.7% 比 6.8%, $P<0.0001$)或伊立替康(14.9% 比 7.2%, $P<0.0001$)的化疗方案可能增加疾病进展的风险,而奥沙利铂则降低了这一风险(5.6% 比 12.0%, $P<0.0001$),提示以奥沙利铂为基础的新辅助化疗方案可能更具有优势。目前各大指南也均将奥沙利铂为基础的 FOLFOX/CapeOX 方案作为可切除 CRLM 患者的首选或一线方案。2018 版《CSCO 结直肠癌诊疗指南》建议新辅助化疗方案首选推荐奥沙利铂为基础的方案(FOLFOX/CapeOX)^[12];但根据个体情况,若患者原发病灶辅助化疗结束后 12 个月内出现肝转移或外周神经毒性未完全缓解,可考虑 FOLFIRI 方案^[14]。NCCN 指南也将 FOLFOX/CapeOX 作为同期或分期 CRLM 新辅助化疗的首选方案, FOLFIRI 为 2B 类推荐方案^[11]。另外, V308 研究评估了转移性结直肠癌患者双药化疗的给药顺序, A 组(FOLFIRI/FOLFOX6)患者与 B 组(FOLFOX6/FOLFIRI)患者的中位 OS 分别为 21.5 个月和

20.6 个月,两组比较差异无统计学意义,两方案可互为一、二线^[24]。细看该研究,二线治疗使用 FOLFOX6 方案的中位 PFS 为 4.2 个月,显著优于二线治疗使用 FOLFIRI 的 2.5 个月 ($P=0.03$); A 组 (FOLFIRI/FOLFOX6) 患者的肿瘤可切除率及 R_0 切除率分别为 9% 和 7%,显著低于 B 组 (FOLFOX6/FOLFIRI) 的 22% ($P=0.02$) 和 13% ($P=0.26$)^[24]。因此,临床对于晚期肠癌治疗方案的选择可以根据治疗目标决定。

将以上结果外延至可切除 CRLM 新辅助治疗,更高 R_0 切除率则是首要目标,而一线 FOLFOX 方案可以带来更高的 R_0 切除率。2019 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 报道的 FOxTROT 研究显示,在局部晚期结肠癌治疗中,使用 FOLFOX/CAPOX 方案进行新辅助治疗显著降低非 R_0 切除率^[25] (新辅助组对直接手术组: 4.8% 比 11.1%, $P=0.001$)。新辅助治疗对于提高 R_0 切除率这一作用在早期及晚期肠癌治疗中保持一致。2016 年 ESMO 指南除了推荐 FOLFOX/CapeOX 方案外,还推荐 FOLFOXIRI 方案。尽管该三药方案推荐度为 V 级 (最低证据等级),但临床专家对此共识度 >75%^[10]。TRIBE 系列研究证实, FOLFOXIRI 联合贝伐单抗可以带来更高的客观缓解率 (objective response rate, ORR)、PFS 及 OS^[26-27]。FOLFOXIRI 联合贝伐单抗对比 FOLFIRI 联合贝伐单抗可以显著提高早期肿瘤退缩 (62.7% 比 51.9%, $P=0.025$) 和肿瘤缓解深度 (43.4% 比 37.8%, $P=0.003$)。各大指南已将此方案推荐为 mCRC 特定人群的一种前期治疗选择^[26-27]。笔者认为,对于右半结肠、肿瘤负荷大、*BRAF* 及 *RAS* 基因突变且体力状态好的患者,三药联合靶向可进一步改善其预后。总之,针对具体的临床实践,新辅助化疗方案的选择还需考虑患者的化疗史, CRLM 是同时性还是异时性,以及各方案的反应率和安全性等问题^[11]。

4. 初始可切除 CRLM 新辅助化疗的疗程: 对于 CRLM 患者而言,手术完全切除是治愈疾病的最佳手段。新辅助化疗对于可切除 CRLM 的作用在于控制病灶,提高手术根治性切除率,根据化疗反应指导术后化疗方案的选择,而非追求肿瘤的完全缓解 (complete response, CR)。化疗周期延长,化疗药物导致的肝损伤可能增加手术难度及术后并发症。一项单中心回顾性研究显示,新辅助化疗超过 6 个周期是出现化疗肝损伤的高危因素。化疗时间 ≥ 6 个周期的患者术后并发症的发生率为 54%,而 <6 个周期的患者仅 19%^[28]。奥沙利铂和伊立替康均可能引发肝实质不同的组织学改变 (奥沙利铂与肝窦扩张相关,伊立替康与脂肪性肝炎相关)。另一方面,化疗周期延长可能导致肿瘤灶出现临床完全缓解,进而使手术范围难以确定。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因素^[13]。虽然化疗后的 CR 是 CRLM 患者预后好的重要预测因素,但应该在肝转移灶消失前进行切除,尽量避免发生 CR^[29-30]。《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》及 NCCN 指南均建议,为减少化疗导致肝脏毒性的发生,新辅助化疗原则上不超过 6 个周期,一般建议 2~3 个月,且需要 MDT 团队的密切监控,寻找最佳的手术干预机会^[11,22]。

二、结直肠癌新辅助化疗面临的挑战

1. 可切除标准未有定论: 目前,围手术期化疗已被国内外多项肠癌诊治指南列为可切除 CRLM 患者的标准治疗之一,但评判病灶是否“可切除”的标准却一直在演变。随着诊治理念的更新以及肝脏切除技术的进步, CRLM 外科学可切除的范畴在不断扩大,肝转移灶的大小、数目、部位和分布等已不再是判断 CRLM 患者是否适宜手术的单一决定因素。笔者认为,可切除标准包括: (1) 所有病灶可 R_0 切除; (2) 保留足够的功能性肝组织和至少 1 支静脉血管 (剩余肝脏容积 $\geq 30\% \sim 40\%$); (3) 无肝外转移,或肝外病灶局限且可以达到 R_0 切除^[14]。对于肝转移合并肺转移是否可切除,要分为以下两种情况处理: (1) 当肝转移伴有弥散性肺部转移时,肿瘤生物学行为差,即使进行肝切除也不能带来太多获益,不建议切除肝转移灶; (2) 当肺部转移灶较局限,而肝转移灶负荷高时,建议行肝转移灶切除。2016 年 ESMO 指南提出从“技术性可切”和“肿瘤生物学行为可切”两个维度去思考: 将技术可切分为“容易”和“困难”两个标准,而肿瘤生物学行为分为“极好”、“好”、“差”3 个标准,对于技术上容易切除但伴有一个或多个不良预后因素的转移性结直肠癌推荐进行新辅助治疗。目前,临床实践更多参考此模式对初始可切除的 CRLM 患者是否进行新辅助治疗进行筛选,而这种可切除的判定有赖于团队进行综合评估。

目前,各指南均推荐 CRLM 患者进入 MDT 诊治模式。MDT 模式是对 CRLM 诊疗由“一对一”到“多对一”的优化,明显改善该患者人群长期生存。据报道,英国对晚期 CRLM 实施 MDT 模式后,5 年 OS 从 1997 年的 3% 上升到 2007 年的 20%,中位 OS 达到 36 个月^[31]。NCCN 指南提出, CRLM 一旦确诊即应接受 MDT 会诊 (其中至少应该有一位经验丰富的肝脏外科医生) 来评估切除的可能性,国内的 CRLM 诊治指南也有类似推荐^[11,14]。然而,MDT 诊疗模式对于临床实践来说是一大挑战。一方面,我国癌症 MDT 模式尚未广泛推广,开展 MDT 讨论的三甲医院仅 49%,尚未达到对每例初治患者进行讨论;另一方面,MDT 虽可减少个体医生做出的不完善决策,但其作用仍受临床中心的限制,不同临床中心的影像评估手段以及手术切除水平等仍有差异,从而导致临床实际对可切除 CRLM 的判断可能存在很大不同。综上,有关 CRLM 可切除的标准看似各指南已有相应的描述,但在临床实践中,肝转移的可切除与不可切除之间的界限仍不够清晰,具有一定主观性,容易发生误判,所以更需要 MDT 的共同决策^[5,14]。为进一步推广 MDT 诊疗理念及规范,学术共进,资源整合,中华结直肠癌 MDT 联盟 (Chinese MDT Union of Colorectal Cancer, CMUCC) 工作正在全国范围内如火如荼地进行。

2. 靶向药物治疗在可切除 CRLM 患者中应用仍存争议: 事实上,在标准化疗方案的选择上现已趋于一致,但对于是否在标准化疗基础上联合靶向治疗及其相关应用则是目前争论的热点。诱发这一争论的为前瞻性三期 New EPOC 研究,研究者假设在可切除 CRLM 患者标准新辅助化疗方案中

加入西妥昔单抗获益,该研究共纳入 257 例 KRAS 外显子 2 野生型的可手术切除 CRLM 患者,按 1:1 随机分配至单纯化疗组(chemotherapy, CT)和化疗+西妥昔单抗组(chemotherapy and cetuximab, CTX),化疗方案包括 FOLFOX 或 CapOX 或 FOLFIRI;该研究初步结果表明,与 CT 组相比,CTX 组中位 PFS 显著降低(14.1 个月比 20.5 个月, $P=0.030$),提示新辅助化疗中加入西妥昔单抗可能缩短 PFS,这一结果导致该研究提前终止^[32]。另外,贝伐单抗联合化疗尚缺乏随机对照的前瞻性研究。基于此,2017 年 NCCN 指南删除了靶向治疗在可切除 CRLM 新辅助治疗中的推荐,仅推荐行单纯化疗。这一更新引发了业界诸多争论,主要集中在以下几点:(1)以 Nordlinger 和 Poston 等^[31]为代表的部分学者认为,New EPOC 研究结果不能指导临床实践,该试验 CTX 与 CT 组基线存在许多不平衡(R₁切除:12%比 8%;联合消融:10 例比 4 例;未切除率:24%比 17%),CTX 组较 CT 组存在着更高的术后复发风险,还需要更多的临床研究去证明靶向药物的真实获益情况;(2)与 EPOC 研究类似,New EPOC 研究纳入的可切除 CRLM 患者未进行危险分层,根据患者基线特征可看出绝大部分属于可切除肝转移范畴内(肝转移:1~3 个占 77%,肿瘤直径 >3 cm 占 53%,同时性转移占 50%;CEA>30 μg/L 占 25%),较易切除且生物学行为比较好的患者^[31]。而 Imai 等^[3]曾在其回顾性研究中,对 8 个月内复发组的患者进行多因素分析,发现术前化疗不联合靶向药物是影响术后早期复发的独立危险因素,术前化疗联合靶向药物有可能会减少或延迟术后的复发,从而延长患者生存。提示对于高危复发风险的患者,更能从联合靶向药物方案中获益。(3)依据目前提倡的保留肝实质手术(parenchymal sparing hepatectomy, PSH)理念,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^[6,33]。Veereman 等^[2]发现,同样符合可切除标准的 CRLM,治疗策略上关注保留更多的肝实质对患者的生存亦有显著影响。(4)对结直肠癌患者基因突变类型的更进一步认识后,靶向药物的有效人群的基因检测有所扩展,也可能是影响研究结果的因素之一。根据新近研究的结果,影响抗 EGFR 靶向药疗效的基因突变不仅仅限于既往认识的 KRAS 2 外显子突变,其还可能涉及 KRAS 基因第 3 外显子以及 RAS 基因第 2、3、4 外显子等^[34-36]。EGFR 靶向药物适应人群应拓展为 RAS 野生型,而不再仅仅限于 New EPOC 研究中纳入的 KRAS 基因野生型患者。另外, BRAF 基因突变对标准化疗及抗 EGFR 药物不敏感,OS 更低^[37]。De Roock 等^[38]的研究也提示, BRAF 及 KRAS 均为野生型,可使西妥昔单抗联合化疗的应答率升高。

目前,对于可切除 CRLM 患者的新辅助治疗是否联合靶向药物,不能一概而论,应根据手术切除难易度、患者复发风险分层以及基因突变类型等综合评判,在 MDT 协作基础上结合患者的具体情况,制定个体化的治疗方案^[6]。

三、总结

综上所述,新辅助化疗在 CRLM 患者中的应用虽已从

“经验医学”进入了“循证医学”时代,但仍处于研究阶段,现有结果绝大多数来自回顾性研究,高质量的前瞻性随机对照研究较为缺乏,对临床及指南影响较大的 EPOC 及 New EPOC 研究对患者的纳入均缺乏精确的筛选,故其结果对临床实践的指导受到一定限制。目前,MDT 模式虽仍受各临床中心技术水平及硬件条件等限制存在较大差异,但随着 MDT 观念的普及及跨学科合作的日渐成熟,相对于传统的“一对一”模式,将是解决 CRLM 广泛异质性、临床具体诊治争议的最佳手段,可以为患者提供最优化的治疗。

财务/非财务披露:作者在文章撰写过程中接受了赛诺菲(中国)资助的由知了数据提供的编辑/撰写支持。但是,作者对所有内容及编辑决策负完全责任。作者未就撰写文章本身接受任何形式的酬劳。

利益冲突 作者承诺本文全部为原创,保证该文章目前未在其它任何杂志发表,并且作者无任何需要申报的利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sharma S, Camci C, Jabbar N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008, 15(6): 570-580. DOI: 10.1007/s00534-008-1350-x.
- [2] Veereman G, Robays J, Verleye L, et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 94(1): 122-135. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.004.
- [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] 刘伟, 闫晓峦, 王崑, 等. 结直肠癌肝转移行肝切除术后早期复发的危险因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(11): 1098-1101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.11.008.
- [5] 邢宝才, 徐达. 从 NCCN 指南更新看靶向药物在结直肠癌肝转移新辅助治疗中的地位[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(3): 202-206. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2018.03.001.
- [6] 徐达, 邢宝才. 结直肠癌肝转移围手术期化疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(4): 321-328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.003.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer (NCCN Guidelines®) (2019 Version 3)[EB/OL].(2019-09-26)[2020-04-23]. <https://www.nccn.org>.
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2018 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [13] 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.
- [14] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会肝转移学组等. 中国结直肠癌肝转移 MDT 临床实践共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [15] Pinto MH, Barroso E, de Jong MC, et al. Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal liver metastasis: Does timing of systemic therapy matter?[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(6):511-519. DOI:10.1002/jso.22133.
- [16] 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.0b013e3182456a2a.
- [17] 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.0b013e3181f3e3.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Wang K, Liu W, Yan XL, et al. Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79927-79934. DOI: 10.18632/oncotarget.20322.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology, 2019.
- [26] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1188-1194. DOI:10.1093/annonc/mdv112.
- [27] Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, et al. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):408. DOI:10.1186/s12885-017-3360-z.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Nordlinger B, Poston GJ, Goldberg RM. Should the results of the new EPOC 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.
- [32] Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 601-611. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6.
- [33] Mise Y, Aloia TA, Brudvik 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.
- [34] 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.
- [35] Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an

- independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(3):374-379. DOI:10.1200/JCO.2007.12.5906.
- [36] Karapetis CS, Khambata - Ford S, Jonker DJ, et al. K - ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17):1757-1765. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385.
- [37] Chow FC, Chok KS. Colorectal liver metastases: an update on multidisciplinary approach [J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(2): 150-172. DOI:10.4254/wjh.v11.i2.150.
- [38] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy - refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):753-762. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.