

# 初始不可切除结直肠癌肝转移转化治疗 结局影响因素分析

张炜力 周驰 邓宇翔 侯振林 张林杰 林俊忠 潘志忠 卢震海 彭健宏  
中山大学肿瘤防治中心结直肠科 华南肿瘤学国家重点实验室 肿瘤医学协同创新中心, 广州 510060

通信作者: 彭健宏, Email: pengjh@sysucc.org.cn

**【摘要】目的** 研究初始不可切除结直肠癌肝转移(CRLM)转化治疗结局影响因素,为制定患者的个体化治疗策略提供循证医学证据。**方法** 本研究采用回顾性病例对照研究方法,纳入中山大学肿瘤防治中心 2013 年 1 月至 2020 年 1 月期间新初始不可切除、经过一线全身治疗且转化成功的 98 例 CRLM 患者,并将同期入院、但转化失败的 134 例 CRLM 患者纳为对照组。转化治疗方案:38 例接受 FOLFOXIRI 方案化疗(伊立替康、奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶),152 例接受 FOLFOX 方案化疗(奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶),19 例接受 FOLRIRI 方案化疗(伊立替康、亚叶酸钙和氟尿嘧啶),23 例接受全身化疗联合氟尿苷肝动脉灌注化疗;168 例接受了靶向治疗,其中 68 例贝伐单抗,100 例西妥昔单抗。采用 Logistic 回归分析临床因素对转化治疗结局的影响。**结果** 232 例纳入分析的患者中,98 例转化成功,转化成功率 42.2%,其中 30 例接受单纯肝切除,68 例接受肝切除术中射频消融。一线化疗后获得部分缓解 111 例(47.8%),疾病稳定 57 例(24.6%),疾病进展 64 例(27.6%)。中位随访 18.8(1.0~87.9)个月,148 例患者肿瘤进展或死亡,转化成功患者较转化失败患者中位无进展生存期延长(31.0 个月比 9.9 个月,  $P<0.001$ )。单因素分析发现,肝脏肿瘤双叶分布( $P=0.003$ )、基线癌胚抗原水平升高( $P=0.024$ )、肿瘤侵犯门静脉( $P=0.001$ )、转移瘤数目 $>8$ 个( $P<0.001$ )、非 FOLFOXIRI 方案( $P=0.005$ )以及未使用靶向治疗( $P=0.038$ )是转化治疗失败的高危因素。多因素 Logistic 回归分析结果提示,转移瘤数目 $>8$ 个( $OR=2.422$ , 95%CI: 1.291~4.544,  $P=0.006$ )、门静脉侵犯( $OR=2.727$ , 95%CI: 1.237~4.170,  $P=0.008$ )为影响初始不可切除的 CRLM 患者转化失败的独立危险因素, FOLFOXIRI 方案( $OR=0.300$ , 95%CI: 0.135~0.666,  $P=0.003$ )和使用靶向药( $OR=0.411$ , 95%CI: 0.209~0.809,  $P=0.010$ )的使用为转化成功的独立保护因素。**结论** 转移瘤数量和门静脉侵犯情况是影响初始不可切除的 CRLM 患者转化治疗成败的关键性因素。若患者耐受度良好,优选三药联合靶向治疗方案进行积极的转化治疗。

**【关键词】** 结直肠癌; 肝转移; 初始不可切除; 转化治疗

**基金项目:**国家自然科学基金青年项目(82003051)

## Prognostic factors affecting the success of conversion chemotherapy in patients with unresectable liver metastases from initially colorectal cancer

Zhang Weili, Zhou Chi, Deng Yuxiang, Hou Zhenlin, Zhang Linjie, Lin Junzhong, Pan Zhizhong, Lu Zhenhai, Peng Jianhong

Department of Colorectal Surgery, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Peng Jianhong, Email: pengjh@sysucc.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210718-00287

收稿日期 2021-07-18 本文编辑 朱雯洁

引用本文:张炜力,周驰,邓宇翔,等. 初始不可切除结直肠癌肝转移转化治疗结局影响因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(1): 56-62. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210718-00287.



**【Abstract】 Objective** To investigate the factors affecting the success of conversion therapy in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CRLM) in order to provide evidence-based medical evidence for formulating individualized treatment strategies for patients.

**Methods** A retrospective case-control study was used in this study. Clinical data of 232 patients with initially unresectable CRLM receiving first-line systemic treatment in Sun Yat-sen University Cancer Center from January 2013 to January 2020 were collected, including 98 patients of successful conversion and 134 patients of failed conversion as control. Conversion therapy scheme: 38 patients received FOLFOXIRI regimen chemotherapy (irinotecan, oxaliplatin, calcium folinate and fluorouracil), 152 patients received FOLFOX regimen (oxaliplatin, calcium folinate and fluorouracil), 19 patients received FOLRIRI regimen (irinotecan, calcium folinate and fluorouracil), 23 patients received systemic chemotherapy combined with fluorouridine hepatic artery infusion chemotherapy; 168 patients received targeted therapy, including 68 of bevacizumab and 100 of cetuximab. Logistics analysis was used to compare the factors affecting the success of conversion therapy. The Kaplan-Meier method was used to calculate progression-free survival (PFS), and the Log-rank test was used for survival comparison. **Results** Among 232 patients, 98 patients had successful conversions and 134 patients had failed conversions with a successful conversion rate of 42.2%, meanwhile 30 patients underwent simple hepatectomy and 68 underwent hepatectomy combined with intraoperative radiofrequency ablation. After first-line chemotherapy, 111 patients (47.8%) were partial remission, 57 patients (24.6%) were stable disease, and 64 patients (27.6%) were progression disease. During the median follow-up of 18.8 (1.0-87.9) months, 148 patients were dead or with tumor progression. The median PFS time of patients with successful conversion was longer than that of patients with failed conversion (31.0 months vs. 9.9 months,  $P<0.001$ ). Univariate analysis found that the bilobar distribution of liver tumors ( $P=0.003$ ), elevated baseline carcinoembryonic antigen (CEA) levels ( $P=0.024$ ), tumor invasion of the portal vein ( $P=0.001$ ), number of metastatic tumor  $>8$  ( $P<0.001$ ), non-FOLFOXIRI ( $P=0.005$ ), and no targeted therapy ( $P=0.038$ ) were high risk factors for the failed conversion therapy. The results of multivariate logistics analysis indicated that the number of metastatic tumor  $>8$  (OR=2.422, 95%CI: 1.291-4.544,  $P=0.006$ ), portal vein invasion (OR=2.727, 95%CI: 1.237-4.170,  $P=0.008$ ) were the independent risk factors for failed conversion therapy, while FOLFOXIRI regimen (OR=0.300, 95%CI: 0.135-0.666,  $P=0.003$ ) and targeted drugs (OR=0.411, 95%CI: 0.209-0.809,  $P=0.010$ ) were independent protective factors for successful conversion therapy. **Conclusions** The number of metastatic tumor and portal vein invasion are key factors that affect the outcomes of conversion therapy for initially unresectable CRLM. If a patient can tolerate chemotherapy, a combination program of three-drug and targeted therapy is preferred for the active conversion therapy.

**【Key words】** Colorectal cancer; Liver metastases; Initial unresectable; Conversion therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China Youth Project (82003051)

肝脏是结直肠癌转移的最常见部位,肝转移则是结直肠癌患者主要的死亡原因之一<sup>[1-2]</sup>。在诊疗过程中,有 15%~25% 的患者在疾病确诊时就已出现肝转移;其中 80%~90% 的肝转移灶初始无法获得根治性切除<sup>[3]</sup>。对于初始不可切除的结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)患者,可以通过全身治疗使肿瘤缩小,进而将肿瘤病灶转变为可局部治疗的病灶,称为转化治疗<sup>[4]</sup>。目前,对于转化治疗结局的预测仍缺乏客观有效的指标,导致初始不可切除 CRLM 的转化治疗与姑息治疗之间界限不清,部分不能获得转化机会的患者可能存在过度治

疗的问题。因此,寻找影响转化结局的临床因素对 CRLM 的综合治疗布局有重要临床意义。本文回顾性分析了 232 例初始不可切除 CRLM 患者的临床资料,探讨临床因素与转化结局之间的相关性,以期为本类患者的个体化治疗策略提供循证医学依据。

## 资料与方法

### 一、相关定义与诊断标准

1. 同时性肝转移:定义为在首发灶诊断时发现的肝转移病灶<sup>[5]</sup>。

2. 肝转移灶不可切除技术标准包括:(1)难以切

除或者局部损毁所有肝内转移瘤,切缘有肿瘤残留风险。(2)转移病灶切除后难以保留 3 根肝静脉中的 1 根。(3)不能保留相邻 2 个肝段。(4)残留肝进出肝的血流及胆管难以保留。(5)肝切除后残肝容积  $<50\%$  (同时性肝转移) 或  $<30\%$  (异时性肝转移)<sup>[5]</sup>。

3. 转化结局: (1) 转化成功定义为经过一线全身治疗后, 使用包括手术、射频消融和立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 在内的技术, 达到无瘤状态; (2) 转化失败定义为一线全身治疗后经多学科团队评估, 不能进行以上局部治疗, 未能达到无瘤状态。

## 二、研究对象

本研究采用病例对照研究方法。纳入中山大学肿瘤防治中心 2013 年 1 月至 2020 年 1 月期间新初始不可切除、经过一线全身治疗且转化成功的 98 例 CRLM 患者, 将同期入院、但转化失败的 134 例 CRLM 患者纳入为对照组。

全组 232 例患者中男性 166 例, 女性 66 例; 中位年龄 55 (26~80) 岁;  $cT_{1-3}$  患者 121 例,  $cT_4$  患者 111 例; 192 例患者发现原发灶淋巴结转移。肝转移灶最大直径的中位数为 6 (1~21) cm, 数量的中位数为 8 (1~100) 个。本研究通过中山大学肿瘤防治中心医学伦理委员会审批 (B2020-309-01)。患者及家属全身治疗前均签署知情同意书。本文关键原始数据已上传至研究数据存储平台 (www.researchdata.org.cn) 进行验证, 批准号为 RDDA2021712342。

## 三、纳入标准和排除标准

1. 纳入标准: (1) 病理诊断为结直肠癌。(2) 肝转移由 CT 或者 MR 检查确诊或者病理诊断确诊。(3) 接受全身转化治疗, 联合或者不联合靶向治疗, 且  $\geq 4$  个周期。(4) 经多学科团队评估, 肝转移灶不可切除。

2. 排除标准: (1) 存在除了结直肠以外的其他脏器原发性肿瘤。(2) 存在除了肝脏以外的其他脏器转移。(3) 伴有严重影响生存的疾病 (如心脑血管疾病等)。(4) 治疗期间患者主动终止治疗或者后续转院治疗以致相关随访数据无法获取。

## 四、转化治疗方法

一线治疗方案: 38 例接受 FOLFOXIRI 方案化疗 (第 1 天以伊立替康 165 mg/m<sup>2</sup>、奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 和亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注。第 1~2 天以每天氟尿嘧啶 1 600 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉输注, 每 14 d 重复一

次), 152 例接受 FOLFOX 方案化疗 (第 1 天以奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 和亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, 氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注; 第 1~2 天以每天氟尿嘧啶 1 200 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉输注; 每 14 d 重复一次), 19 例接受 FOLRIRI 方案化疗 (第 1 天以伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 和亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, 氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注; 第 1~2 天以每天氟尿嘧啶 1 200 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉输注; 每 14 d 重复一次), 23 例接受全身化疗联合氟尿苷肝动脉灌注化疗。中位化疗 8 (4~12) 个周期。

靶向治疗情况: 168 例接受了靶向治疗, 其中 68 例贝伐单抗, 100 例西妥昔单抗。

## 五、观察指标与评价标准

1. 观察指标: 包括可能影响转化结局的临床因素, 以及无进展生存期 (progress free survival, PFS)。临床数据由两位独立的临床研究护士收集, 包括临床基线资料 (年龄、性别、血清癌胚抗原、肿瘤部位、病理类型、原发灶部位)、原发肿瘤临床分期 ( $cT$  和  $cN$  分期)、肝转移灶特性 (数目、分布、是否侵犯肝静脉与门静脉) 和化疗情况 (化疗方案、是否联合靶向治疗、转移病灶化疗反应)。

2. 评价标准: 肿瘤化疗反应评估标准参考实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 1.1 版本<sup>[6]</sup>。PFS 定义: 一线治疗开始至死亡或肿瘤进展或删失的时间间期。

## 六、随访方法

所有患者采用电话、门诊复查、微信以及网络平台等多种方式由临床医生进行随访, 随访频率为每 3 个月随访 1 次, 随访内容包括患者肿瘤复发、转移和生存结局信息, 末次随访时间为 2020 年 10 月 8 日。

## 七、统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料采用  $M$  (范围) 表示, 计数资料采用 [例 (%)] 表示。采用 Logistic 回归分析进行单因素分析。把单因素分析中  $P < 0.05$  的因素纳入多因素 Logistic 回归模型。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存期比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 结 果

232 例患者中, 98 例转化成功, 转化成功率 42.2%, 其中 30 例接受单纯肝切除, 68 例接受肝切

除术中射频消融。一线化疗后获得部分缓解 111 例(47.8%),疾病稳定 57 例(24.6%),疾病进展 64 例(27.6%)。本组中 232 例患者的随访中位时间为 18.8(1~87.9)个月。随访结束时,148 例患者肿瘤进展或死亡。Log-rank 检验结果提示,转化成功患者较转化失败患者中位 PFS 延长(31.0 个月比 9.9 个月,  $P < 0.001$ ),见图 1。

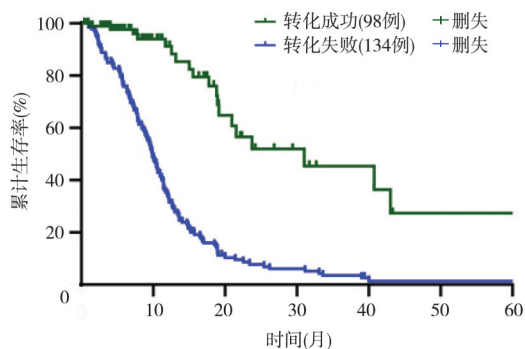


图1 转化治疗成功与失败的初始不可切除结直肠癌肝转移患者无进展生存曲线

单因素分析发现,肝脏肿瘤双叶分布( $P=0.003$ )、基线癌胚抗原水平升高( $P=0.024$ )、肿瘤侵犯门静脉( $P=0.001$ )、转移瘤数目 $>8$ 个( $P<0.001$ )、非 FOLFOXIRI 方案( $P=0.005$ )以及未联合靶向治疗( $P=0.038$ )是转化治疗失败的危险因素。见表 1。

多因素分析结果提示,转移瘤数目 $>8$ 个( $OR=2.422$ , 95%CI: 1.291~4.544,  $P=0.006$ )、门静脉侵犯( $OR=2.727$ , 95%CI: 1.237~4.170,  $P=0.008$ )为影响初始不可切除的 CRLM 患者转化失败的独立危险因素, FOLFOXIRI 方案( $OR=0.300$ , 95%CI: 0.135~0.666,  $P=0.003$ )和联合靶向治疗( $OR=0.411$ , 95%CI: 0.209~0.809,  $P=0.010$ )是转化成功的独立保护因素。见表 1。

## 讨 论

对于初始不可切除的肝转移,转化治疗成功与否是其能否获得治愈性机会的关键因素<sup>[7-8]</sup>。在本研究中,转化成功并且行转移灶切除的患者,其 PFS 明显长于转化失败的患者。而在治疗之初,如何判断初始不可切除 CRLM 转化成功与否,目前没有明确标准,常依靠多学科会诊讨论<sup>[5,9]</sup>。目前转化治疗结局的相关影响因素仍未明确,如何预测转化治疗效果,仍是临床医生关注的难点。

肿瘤负荷是决定转化治疗成败的决定性因素。

众多证据表明,肝转移瘤 $>5$ 个是 CRLM 的负性预后因素<sup>[10-11]</sup>。其中一个重要的原因是,肿瘤数量增多增加了局部治疗难度,使患者难以获得无瘤状态。本研究也发现,转移瘤的数目 $>8$ 个是转化治疗失败的危险因素。数目较多的肝转移瘤一定程度上随着门静脉系统的播散,预示肿瘤生物学行为不良<sup>[12]</sup>。另一个值得关注的危险因素是门静脉侵犯。本研究结果表明,存在门静脉侵犯的患者转化失败的风险是没有门静脉侵犯者的 2.727 倍。Nozoe 等<sup>[13]</sup>发现,门静脉侵犯是影响 CRLM 患者预后的不良因素。Hayashi 等<sup>[14]</sup>提示,门静脉侵犯反映了肿瘤的侵袭性和已发生肝内微转移的可能性,且更难保留足够的手术切缘和完成肝脏解剖切除。在肿瘤分布方面,我们结果表明,单叶分布的肝转移瘤转化率要高于双叶分布,这可能是为了保证足够的切缘,双叶的转移瘤需要牺牲更多正常肝组织,导致残肝容量不足,成为手术的禁忌证<sup>[5]</sup>。

病灶的局部治疗质量是直接影响 CRLM 能否获得无瘤状态的重要因素。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)2016 版转移性结直肠癌指南指出,在有效的全身治疗基础上,更要考虑包括外科手术在内的局部治疗,充分肯定了局部治疗的重要性,并提出了包括射频消融在内的毁损性治疗工具箱<sup>[7]</sup>。本研究在初始不可切除 CRLM 当中获得了 42.2%(98/232)的转化率,其中 68 例接受了手术联合射频消融的局部治疗手段。由于射频消融创伤小,能够深入肝实质,对于位于肝实质内直径 $<3$  cm 的肿瘤,消融治疗可达到根治效果<sup>[15]</sup>。韩国的一项回顾性研究指出,对于转化后,直径 $<3$  cm 的可切除肝转移灶,消融治疗可以取得与外科手术相近的 5 年总生存率和无复发生存率<sup>[16]</sup>。因此,对于肿瘤负荷较大且肿瘤部位深在的患者,以手术为主的多种局部治疗联合模式将成为 CRLM 局部治疗的主流方向。

全身系统治疗的临床疗效是关系到转化治疗成败的基础。从 2004 年开始,结直肠癌进入了靶向治疗时代,双药联合靶向治疗已经成为转移性结直肠癌一线治疗的标准方案<sup>[17]</sup>。既往研究发现,双药治疗方案的肿瘤客观缓解率不足 60%<sup>[18-19]</sup>;对于需要迅速降低肿瘤负荷获得转化性效果的患者,其治疗强度明显不足。一旦一线治疗失败,二线化疗的有效率不足 20%,这类患者转化成功的可能性更加渺茫<sup>[20-21]</sup>。多项研究报道,三药化疗方案的客观缓

表 1 初始不可切除结直肠癌肝转移患者一线治疗转化失败的单因素和多因素 Logistic 回归分析

| 临床特征                   | 例数  | 转化失败<br>[例(%)] | 单因素分析              |        | 多因素分析              |       |
|------------------------|-----|----------------|--------------------|--------|--------------------|-------|
|                        |     |                | OR(95%CI)          | P 值    | OR(95%CI)          | P 值   |
| 年龄(岁)                  |     |                |                    | 0.824  |                    |       |
| ≤60                    | 152 | 87(57.2)       | 1                  |        |                    |       |
| >60                    | 80  | 47(58.8)       | 0.940(0.543~1.627) |        |                    |       |
| 性别                     |     |                |                    | 0.580  |                    |       |
| 男                      | 166 | 94(56.6)       | 1                  |        |                    |       |
| 女                      | 66  | 40(60.6)       | 0.849(0.474~1.518) |        |                    |       |
| 肿瘤原发部位                 |     |                |                    | 0.187  |                    |       |
| 左半结肠、直肠                | 177 | 98(55.4)       | 1                  |        |                    |       |
| 右半结肠                   | 55  | 36(65.5)       | 1.527(0.813~2.865) |        |                    |       |
| 肿瘤原发病理类型               |     |                |                    | 0.111  |                    |       |
| 高中分化腺癌                 | 185 | 102(55.1)      | 1                  |        |                    |       |
| 低分化腺癌和黏液腺癌             | 47  | 32(68.1)       | 1.736(0.881~3.424) |        |                    |       |
| 肝脏肿瘤分布                 |     |                |                    | 0.003  |                    | 0.082 |
| 单叶                     | 49  | 19(38.8)       | 1                  |        | 1                  |       |
| 双叶                     | 183 | 115(62.8)      | 2.670(1.397~5.106) |        | 1.986(0.916~4.307) |       |
| 临床 T 分期                |     |                |                    | 0.442  |                    |       |
| T <sub>1-3</sub>       | 121 | 67(55.4)       | 1                  |        |                    |       |
| T <sub>4</sub>         | 111 | 67(60.4)       | 1.227(0.727~2.070) |        |                    |       |
| 临床 N 分期                |     |                |                    | 0.276  |                    |       |
| N <sub>0</sub>         | 40  | 20(50.0)       | 1                  |        |                    |       |
| N <sub>1-2</sub>       | 192 | 114(59.4)      | 1.460(0.738~2.899) |        |                    |       |
| 癌胚抗原(μg/L)             |     |                |                    | 0.024  |                    | 0.185 |
| ≤10                    | 31  | 12(38.7)       | 1                  |        | 1                  |       |
| >10                    | 201 | 122(60.7)      | 2.445(1.225~5.314) |        | 1.774(0.760~3.953) |       |
| KRAS 基因状态 <sup>a</sup> |     |                |                    | 0.873  |                    |       |
| 野生型                    | 145 | 80(55.2)       | 1                  |        |                    |       |
| 突变型                    | 46  | 26(56.5)       | 1.055(0.541~2.062) |        |                    |       |
| 原发肿瘤最大径(cm)            |     |                |                    | 0.824  |                    |       |
| ≤8                     | 152 | 87(57.2)       | 1                  |        |                    |       |
| >8                     | 80  | 47(58.8)       | 1.064(0.615~1.842) |        |                    |       |
| 门静脉侵犯                  |     |                |                    | 0.001  |                    | 0.008 |
| 无                      | 135 | 65(48.1)       | 1                  |        | 1                  |       |
| 有                      | 97  | 69(71.1)       | 2.654(1.525~4.618) |        | 2.727(1.237~4.170) |       |
| 肝静脉侵犯                  |     |                |                    | 0.087  |                    |       |
| 无                      | 87  | 44(50.6)       | 1                  |        |                    |       |
| 有                      | 145 | 90(62.1)       | 1.599(0.934~2.738) |        |                    |       |
| 静脉癌栓                   |     |                |                    | 0.918  |                    |       |
| 无                      | 134 | 131(97.8)      | 1                  |        |                    |       |
| 有                      | 98  | 96(98.0)       | 1.099(0.180~6.711) |        |                    |       |
| 转移瘤数目(个)               |     |                |                    | <0.001 |                    | 0.006 |
| ≤8                     | 134 | 50(37.3)       | 1                  |        | 1                  |       |
| >8                     | 98  | 65(66.3)       | 3.309(1.917~5.712) |        | 2.422(1.291~4.544) |       |
| 靶向药                    |     |                |                    | 0.038  |                    | 0.010 |
| 无                      | 64  | 44(68.8)       | 1                  |        | 1                  |       |
| 有                      | 168 | 90(53.6)       | 0.524(0.285~0.965) |        | 0.411(0.209~0.809) |       |
| 一线化疗方案                 |     |                |                    | 0.005  |                    | 0.003 |
| 非 FOLFOXIRI            | 194 | 120(61.9)      | 1                  |        | 1                  |       |
| FOLFOXIRI              | 38  | 14(36.8)       | 0.360(0.175~0.739) |        | 0.300(0.135~0.666) |       |

注:<sup>a</sup>共 191 例患者有数据;<sup>b</sup>FOLFOXIRI 方案为伊立替康、奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶

解率能够达 > 70%, 而且患者耐受性良好, 能够在短时间为肝转移瘤 R<sub>0</sub> 切除创造更有利条件<sup>[22-23]</sup>。因此, 从 2016 年开始, 国内外多个指南将 FOLFOXIRI 联合靶向治疗方案作为初始不可切除转移性结直肠癌一线治疗的标准选择之一<sup>[7,24]</sup>。我们的结果也观察到, 三药治疗比双药治疗方案带来更高的转化

率, 是转化治疗的独立保护因素。

基因检测已经广泛用于晚期结直肠癌患者的治疗中。大量的研究证实, RAS 突变是 CRLM 患者的预后不良因子, 主要原因为 RAS 突变可能产生更高的手术切缘肿瘤残留和术后复发率<sup>[25-26]</sup>; 同时, RAS 突变还是抗表皮生长因子受体(epidermal

growth factor receptor, EGFR) 治疗的排除性指标<sup>[27]</sup>。然而在我们的研究中,未得出 RAS 状态对转化治疗成功与否存在影响。其主要原因在于,23 例 RAS 突变的患者由于经济原因拒绝接受贝伐单抗治疗,这部分患者给予了全身治疗联合氟尿苷肝动脉灌注化疗。我们中心既往研究数据表明,该方案客观有效率可达到 75%,且患者的耐受性良好<sup>[28]</sup>。在本研究中,23 例接受全身治疗联合氟尿苷肝动脉灌注化疗的患者也同样观察到了良好的肿瘤退缩,获得了较高的转化的成功率,可能是肝动脉灌注氟尿苷提高了肝脏转移瘤局部的药物浓度,从而增强了化疗药物对肝脏肿瘤的抑制作用。

综上,在初始不可切除 CRLM 治疗之初,我们应首先关注肝转移瘤的负荷,包括转移瘤数量、分布以及与其门静脉的关系,初步判断肿瘤接受局部治疗技术难度。若患者耐受度良好,优选三药联合靶向治疗方案进行转化治疗。本文为单中心的回顾性研究,在患者选择上具有一定的偏倚,且中位随访时间不足 2 年,未来有必要进一步延长随访,开展多中心大数据研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 彭恒宏:设计研究方案、伦理申请、实施方案、整理资料、指导文稿撰写;张炜力:整理资料、随访、文稿撰写;周驰、邓宇翔、侯振林、张林杰:整理资料、随访;林俊忠、卢震海、潘志忠:课题实施指导

## 参 考 文 献

- [1] Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 Suppl 4: S103-S106. DOI:10.1093/annonc/mdh912.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 145-164. DOI:10.3322/caac.21601.
- [3] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure? [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(11): 1829-1835. DOI:10.1200/JCO.2008.19.9273.
- [4] 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.
- [5] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会肝转移学组,中国抗癌协会大肠癌专业委员会化疗学组. 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.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [7] 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.
- [8] Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6113-6122. DOI:10.3748/wjg.v20.i20.6113.
- [9] Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, et al. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(3): 302-306. DOI:10.1016/j.ejso.2008.01.028.
- [10] Ye D, Huang Q, Li Q, et al. Comparative evaluation of preliminary screening methods for colorectal cancer in a mass program [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(9): 2532-2541. DOI:10.1007/s10620-017-4648-1.
- [11] Chan KM, Wu TH, Cheng CH, et al. Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 155. DOI:10.1186/1477-7819-12-155.
- [12] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. *Cell*, 2011, 147(2): 275-292. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
- [13] Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma [J]. *Surg Today*, 2012, 42(6): 532-535. DOI:10.1007/s00595-011-0061-0.
- [14] Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis [J]. *BMC Surg*, 2010, 10: 27. DOI:10.1186/1471-2482-10-27.
- [15] Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up [J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 958-968. DOI:10.1148/radiol.12111851.
- [16] Ko S, Jo H, Yun S, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(2): 525-531. DOI:10.3748/wjg.v20.i2.525.
- [17] Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1426-1434. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30269-8.
- [18] van Cutsem E, Köhne CH, Lúg I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2011-2019. DOI:10.1200/JCO.2010.33.5091.
- [19] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of

- cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1755-1762. DOI:10.1200/JCO.2011.38.0915.
- [20] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370(9582):143-152. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61087-3.
- [21] Mabro M, Artru P, André T, et al. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2006, 94(9):1287-1292. DOI:10.1038/sj.bjc.6603095.
- [22] 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.
- [23] Cremolini C, Loupakakis 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.
- [24] 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 2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [25] Passot G, Chun YS, Kopetz SE, et al. Prognostic factors after resection of colorectal liver metastases following preoperative second-line chemotherapy: impact of RAS mutations[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(9):1378-1384. DOI:10.1016/j.ejso.2016.02.249.
- [26] Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, et al. Ras mutation predicts positive resection margins and narrower resection margins in patients undergoing resection of colorectal liver metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(8):2635-2643. DOI:10.1245/s10434-016-5187-2.
- [27] 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.
- [28] 赵明,潘长穿,李旺,等.肝动脉灌注氟尿苷优化结直肠癌肝转移患者的化疗方案的探索性研究[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2011(3):348-354. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2011.0076.

## ·读者·作者·编者·

### 在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| AEG(食管胃结合部腺癌)     | NOTES(经自然腔道内镜手术)  |
| AJCC(美国癌症联合委员会)   | MRI(磁共振成像)        |
| ASA(美国麻醉医师协会)     | MDT(多学科综合治疗协作组)   |
| ASCO(美国临床肿瘤协会)    | NCCN(美国国立综合癌症网络)  |
| BMI(体质指数)         | NIH(美国国立卫生院)      |
| CEA(癌胚抗原)         | NK 细胞(自然杀伤细胞)     |
| CI(置信区间)          | OS(总体生存率)         |
| CSCO(中国临床肿瘤学会)    | OR(比值比)           |
| DFS(无病生存率)        | PET(正电子发射断层显像术)   |
| DNA(脱氧核糖核酸)       | PFS(无进展生存率)       |
| EMR(内镜黏膜切除术)      | PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术) |
| ERAS(加速康复外科)      | RCT(随机对照试验)       |
| ESD(内镜黏膜下剥离术)     | RNA(核糖核酸)         |
| ESMO(欧洲肿瘤内科学会)    | ROC 曲线(受试者工作特征曲线) |
| EUS(内镜超声检查术)      | RR(相对危险度)         |
| FDA(美国食品药品监督管理局)  | PCR(聚合酶链反应)       |
| GIST(胃肠间质瘤)       | taTME(经肛全直肠系膜切除术) |
| HR(风险比)           | TME(全直肠系膜切除术)     |
| ICU(重症监护病房)       | TNF(肿瘤坏死因子)       |
| Ig(免疫球蛋白)         | UICC(国际抗癌联盟)      |
| IL(白细胞介素)         | VEGF(血管内皮生长因子)    |
| ISR(经括约肌间切除术)     | WHO(世界卫生组织)       |
| NOSES(经自然腔道取标本手术) |                   |