

# 可切除肝转移性结直肠癌术前化疗的进展研究

黄玉润<sup>1,2</sup>, 姜沆<sup>1,2</sup>, 吴嘉<sup>2</sup>, 张宇华<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; <sup>2</sup>浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310022

**摘要:** 结直肠癌是全球第三大常见肿瘤, 近一半左右的患者在疾病进展过程中会发生肝转移。肝转移瘤手术切除后约有三分之二的患者会发生疾病复发。为了降低肿瘤负担, 控制微转移灶, 预防术后复发, 术前化疗已经被广泛应用于结直肠癌的临床治疗中。所以, 充分评估患者的可切除性和复发风险, 选择合适的治疗策略是必要的。然而, 临床上在判断肝转移病灶是否可切除上仍存在偏差。同时对于可切除和潜在可切除的患者, 在术前化疗方案的选择上也存在较大差异。因此, 该综述从可切除性的认识入手, 了解术前化疗的优劣势, 并通过临床研究来分析术前化疗在不同患者中的应用, 以期提供有效的化疗方案。

**关键词:** 结直肠癌, 肝转移, 新辅助治疗, 转化治疗

## Advances in research on preoperative chemotherapy for resectable liver metastasis of colorectal cancer

Yurun Huang<sup>1,2</sup>, Hang Jiang<sup>1,2</sup>, Jia Wu<sup>2</sup>, Yuhua Zhang<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC) Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China.

**Abstract:** Colorectal cancer is the third most common malignancy globally, with approximately half of the patients experiencing liver metastasis during the disease progression. Following surgical resection of hepatic metastases, around two-thirds of patients will have disease recurrence. In order to reduce the tumor burden, control micrometastases, and prevent postoperative recurrence, preoperative chemotherapy has been widely used in the clinical management of colorectal cancer. Therefore, resectability and the risk of recurrence need to be fully assess in patients and appropriate treatment strategies need to be selected. However, there is still a bias in determining whether liver metastases are resectable. There are also significant differences in the choice of preoperative chemotherapy regimens between resectable and potentially resectable cancer. Consequently, this review begins by addressing the concept of resectability, evaluating the advantages and disadvantages of preoperative chemotherapy and analyzing the use of preoperative chemotherapy for different patients in clinical studies in order to provide effective chemotherapy regimens.

**Keywords:** colorectal cancer, liver metastases, neoadjuvant therapy, conversion therapy

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 也是第二位最常见的导致癌症相关死亡的原因<sup>(1)</sup>。根据2020年中国流行病学调查数据, 我国结直肠癌的发病率和死亡率呈上升趋势, 每10万人中约有23.9位患者患有结直肠癌<sup>(2,3)</sup>。肝脏是结直肠癌最常见的转移部位, 30-50%的患者在疾病进展过程中会出现肝转移<sup>(4,5)</sup>。肝转移性结直肠癌 (colorectal cancer liver metastasis, CRLM) 的患者预后较差, 未治疗患者的中位生存期仅6-9个月<sup>(6)</sup>。

结直肠癌肝转移的治疗旨在提高无复发生存期和总生存期。尽管手术切除仍是CRLM能长期生存的首选方案<sup>(7,8)</sup>, 但只有10-15%的患者能手术切除, 无法手术切除者5年生存率低于5%。术前化疗适用于可切除患者的新辅助治疗和潜在可切除患者的转化治疗。与单纯手术相比, 化疗后手术能改善可切除CRLM患者的无进展生存期<sup>(9,10)</sup>。然而, 化疗也可能增加术后并发症的发生率。本文将对术前化疗在结直肠癌肝转移中的应用展开叙述。

### 1. 可切除概念的认识

多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 已经广泛应用于肿瘤治疗中, CRLM是否可切除等应由MDT评估判断<sup>(11)</sup>。2023年中国临床肿瘤协会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南<sup>(12)</sup>认为手术能R0切除, 切缘至少>1 mm, 术后剩余肝脏体积至少≥30%且保留至少

----

收稿日期: 2023-12-11; 修回日期: 2023-12-22

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 张宇华/Yuhua Zhang, E-mail: drzhangyuhua@126.com

本文编辑: 武强

1根肝静脉的患者认为是可手术切除的患者。然而其他患者未进行分类。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (13)指南提到只要能做到病灶均完整切除且剩余肝脏体积能满足机体需求的患者都能手术切除。欧洲ESMO (European Society for Medical Oncology) 对肝转移是否可切除做了较清晰的定义(14)。将患者分为可切除、潜在可切除、寡转移和不可切除患者。对明确肝转移不可切除者不建议切除原发病灶, 避免不必要的手术治疗。对可切除的判断需要从手术技术方面和患者预后角度考虑。技术上能完整切除且剩余肝脏体积大于30%则不考虑肿瘤数量、大小或是否双叶转移等。并且可联合其他局部治疗方式包括立体定向放射治疗、射频消融等以实现肿瘤完整切除且剩余足够的肝脏体积。在肿瘤的标准考虑预后的因素, 是否同时性转移、肿瘤侵袭性等可能会被认为切除后预后较差, 故也不被纳入可手术的患者, 而是建议先采用新辅助治疗来判断肿瘤的生物行为。

## 2. 术前化疗的利弊

多个结直肠癌诊治指南均将术前化疗加入CRLM患者的推荐治疗中(12-14)。对于初诊时可切除患者, 术前化疗在降低分期方面具有一定的优势。对于潜在可切除患者, 如果手术后能达到无疾病证据 (no evidence of disease, NED), 将显著改善患者生存预后。同时, 术前化疗还有利于减少肝实质的切除, 提高R0切除率, 并确保足够的切除边界。此外, 通过术前化疗可以更好地筛选手术候选人, 因为它提供了一个窗口期来识别那些可能患有快速进展性转移疾病的患者, 从而避免了不必要的手术。此外, 术前化疗可以治疗微转移灶来降低复发的风险。最后, 监测术前化疗提供了重要的预后信息, 可以指导后续的治疗(15)。

尽管CRLM术前化疗具有极大的潜在优势, 但也存在因化疗导致肝功能异常的情况, 甚至导致患者无法行肝切除术。5-氟尿嘧啶可引起脂肪变性, 尽管这在临床上通常被认为是微不足道的。奥沙利铂可导致肝窦损伤, 但在没有严重损伤导致门静脉高压的情况下, 通常不会导致术后死亡率增加。此外, 伊立替康与临床显著的脂肪性肝炎有关。然而, 关于术前化疗与术后并发症风险增加的关系, 证据不一。尽管在欧洲EORTC40983试验中, 接受新辅助化疗的患者比立即行肝切除术的CRLM患者的并发症发生率更高 (25%比16%,  $P=0.04$ ) (16)。但一项多中心基于人群的研究发现, 术后并发症发生率或死亡率没有显著差异(17)。21年发表在International Journal of Surgery的日本多中心研究回顾了结直肠癌同时性肝转移的患者新辅助化疗和直接手术的差异, 结论显示新辅助化疗并不会增加术后并发症发生率和影响长期生存(18)。

## 3. 研究现状

### 3.1. 新辅助化疗在可切除患者的研究

对于首诊可切除的患者, 先行新辅助化疗或直接手术切除仍存在争议。目前较普遍认可的是对复发风险高的患者采取新辅助化疗后行手术治疗, 对于寡转移和复发风险低的患者直接手术治疗。人们开发了几种评分系统来预测CRLM的复发和预后。Fong等人提出了五个临床指标作为临床风险评分, 包括原发肿瘤淋巴结受累, 同时性肝转移或发现肝转移瘤距原发肿瘤手术小于12个月, CEA大于200 ng/mL, 肝转移瘤个数大于1个, 最大肿瘤直径大于5 cm(19)。在满足两个或以上标准的患者中, 预期会有较差的结果。目前的评分系统包括遗传因素, 如RAS和BRAF, 以及肝外疾病(20,21)。复发风险综合评价 (comprehensive evaluation of relapse risk, CERR) 评分(20)将接受治疗目的肝切除术的患者分为三组:低危 (0-1分)、中危 (2-3分) 和高危 (大于3分)。CERR评分包括:肿瘤有KRAS/NRAS/BRAF突变 (1分); 原发肿瘤淋巴结阳性 (1分); 有肝外肿瘤证据 (1分); CEA大于200 ng/mL或CA19-9大于200 U/mL (1分), 修正肿瘤负荷评分 (tumor burden score, TBS) (根据LM的大小、数量和延伸程度计算) 在5~11分 (1分), 12分及以上 (2分)。尽管上述评分系统能对病人的治疗方式选择提供参考依据, 但对总体治疗的规划仍应MDT讨论决定。

EORTC 40983试验报道了FOLFOX4围手术期化疗与单纯手术的疗效差异。这项纳入364名患者的试验表明, 与单纯手术相比, 围手术期化疗在PFS方面有更大的益处 (3年PFS率, 42.4% vs. 33.2%,  $P=0.025$ )。两组患者的生存期有延长的趋势, 但差异无统计学意义 (中位OS, 63.7个月 vs. 55个月,  $P=0.3$ ) (9,16)。研究可切除CRLM全身化疗的meta分析显示, 与单独手术相比, 联合化疗和手术在DFS或PFS中具有优势。然而, OS没有显著改善, 此外, 化疗增加了术后并发症(22)。New EPOC试验评估了术前是否使用西妥昔单抗在可切除的CRLM野生型KRAS中的作用(23)。在纳入的272例患者中, 化疗组的中位PFS为22.2个月, 化疗加西妥昔单抗组则为15.5个月 ( $P=0.304$ )。中位OS分别为81个月和55.4个月 ( $P=0.036$ )。此研究表明, 围手术期化疗中加入西妥昔单抗会导致OS方面的显著劣势。见表1。虽然西妥昔单抗不适合用于CRLM的术前化疗, 但是对于贝伐珠单抗使用的研究仍在探索。2021年的meta分析结果表明, 术前化疗联合贝伐珠单抗有更好的病理反应率, 然而没统计对长期生存的影响(24)。虽然病理缓解是明确和长期预后相关, 可作为反应化疗疗效的结局终点(25)。但是该结论仍需要更高等级的研究来证实。

根据迄今为止的所有研究, 完全切除CRLM后的辅助

表1 可切除的结直肠癌肝转移患者术前化疗的三期临床研究

试验方案 (年份)	例数	试验组	对照组	DFS/PFS	OS
EORTC 40983 (2013)	304	FOLFOX+手术	手术	3年DFS: 36.2% vs. 28.1% ( $P=0.041$ )	中位OS 63.7 m vs. 55 m ( $P=0.3$ )
New EPOC (2020)	257	化疗+靶向+手术	化疗+手术	中位PFS: 15.5m vs. 22.2 m ( $P=0.304$ )	中位OS 55.4 m vs. 81 m ( $P=0.036$ )

化疗或围手术期化疗对PFS或DFS有临床益处,但对OS益处甚微。目前主流观点认为,对复发风险高的患者采取新辅助化疗能使患者获益。西妥昔单抗被认为不适合应用于新辅助治疗中。贝伐珠单抗被认为在新辅助治疗中极具应用价值的。

### 3.2. 转化治疗在不可切除患者的研究

在转化治疗中,多种治疗方案都在积极探索中,其中包括传统化疗、靶向治疗以及肝动脉化疗(HAIC)等方法。

目前在化疗方案中多采用两药方案,包括FOLFOX、FOLFIRI或XELOX。大型RCT研究显示,两药方案大约能有10%的转化率<sup>(26,27)</sup>。由于两药方案的低转化率,导致三药联合化疗方案研究的开展。意大利一项3期RCT研究表明,对仅肝转移患者,FOLFOXIRI方案转化率明显优于FOLFIRI方案(R0切除转化率为36%比12%, $P=0.017$ )<sup>(28)</sup>。但是,三药方案不可避免会带来更多的不良反应。尽管三种药物联合治疗在治疗效果上可能带来更好的潜力,但由于其可能引发的不良反应较多,近期美国多中心开展了针对这种三药联合序贯治疗与同时治疗的疗效比较研究<sup>(29)</sup>。然而,令人遗憾的是,在这些研究中并未观察到更为优越的ORR和手术切除率。

分子靶向药物已经广泛应用于转化治疗的患者中,且病人获得极大的生存获益。对于最初无法切除的CRLM,术前采用生物制剂进行全身化疗可能达到R0切除,并增加治愈或长期生存的机会。CELIM研究<sup>(30)</sup>评估了加用西妥昔单抗在不可切除CRLM患者的化疗中(FOLFOX或FOLFIRI)肿瘤反应性和R0切除率。FOLFOX联合西妥昔单抗治疗组的ORR为68%,FOLFIRI联合西妥昔单抗治疗组的为57%。R0切除率分别为38%和30%。回顾性分析KRAS突变情况,结果显示KRAS野生型患者的ORR为70%,KRAS突变型患者的ORR为41%( $P=0.008$ )。后续还报道了CELIM研究的长期结果<sup>(31)</sup>,完成R0切除患者的5年OS率为46.2%。2013年中山医院的RCT研究表明<sup>(32)</sup>,对KRAS野生型的不可切除的CRLM患者,西妥昔单抗联合化疗显著改善患者ORR率、R0切除率和生存预后。此外还有多个临床研究均反映出化疗联合西妥昔单抗能够提高KRAS野生型的CRLM的R0切除率<sup>(33-35)</sup>。对贝伐珠单抗的研究表明,转化治疗能改善预后并且术前4-5周停药即是安全的,但是否能提高R0切除转化率仍有争议<sup>(36)</sup>。在中山医院进行的一项临床研究中<sup>(37)</sup>,评估了mFOLFOX是否联合贝伐单抗在RAS突变的不可切除CRLM中的疗效。mFOLFOX联合贝伐单抗组的R0切除率为22.3%,mFOLFOX组为5.8%( $P<0.01$ )。ORR分别为54.5%和36.7%( $P<0.01$ ),中位OS分别为25.7个月和20.5个月( $P=0.03$ )。三药联合贝伐单抗的研究也表明有极好的临床获益<sup>(38,39)</sup>。此外,多个大型研究中心开展了西妥昔单抗和贝伐珠单抗间差异的比较研究。FIRE3试验(AIO KRK-0306)评估了FOLFIRI联合西妥昔单抗或贝伐单抗在转移性结直肠癌及手术后的疗效<sup>(40)</sup>。对仅肝转移的亚组分析<sup>(41)</sup>,客观缓解率、早期肿瘤缩小(ETS)、反应深度(DpR)和OS等均有治疗获益,表明了FOLFIRI+西妥昔单抗优于FOLFIRI+贝伐单抗。在左侧结直肠癌中,FOLFIRI+西妥昔单抗比FOLFIRI+贝伐单抗的PFS更长

(17.6个月比14.1个月, $P=0.002$ )。ATOM试验是日本开展的mFOLFOX6联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗治疗治疗初诊不可切除的KRAS野生型转移性结直肠癌的随机试验<sup>(42)</sup>。贝伐单抗组的中位PFS为11.5个月,西妥昔单抗组为14.8个月( $P=0.33$ )。ORR分别为68.4%和84.7%,切除率分别为56.1%和49.2%。近年来,帕尼单抗作为一种重要的治疗手段逐渐受到关注。在2014年的一项非劣性研究(ASPECCT)<sup>(43)</sup>,帕尼单抗与西妥昔单抗均作为抗表皮生长因子受体(EGFR)进行了比较,结果显示二者在治疗效果上没有明显差异。随后,在2019年发表的德国多中心RCT研究中(AIO KRK0109)<sup>(44)</sup>,三药联合疗法中加入帕尼单抗在RAS野生型患者中表现出改善了ORR和手术切除率(ORR: 87.3% vs.60.6%, $P=0.004$ ) (手术切除率: 33.3% vs. 12.1%, $P=0.02$ )。今年年初发表的CAIRO5研究<sup>(45)</sup>,在左半结肠、RAS和BRAFV600E野生型肿瘤患者中进行,对比了FOLFOX或FOLFIRI联合帕尼单抗与贝伐珠单抗的效果。结果显示,前者并未显示出明显的临床获益(mPFS: 10.4 m vs. 10.8 m),但却伴随着更多的毒性反应(严重不良事件: 42% vs. 36%)。同年另一项4月JAMA发表的研究中<sup>(46)</sup>,针对RAS野生型和左半结肠转移性结直肠癌患者,与贝伐珠单抗相比,通过在标准一线化疗中添加帕尼单抗,显著提高了左侧肿瘤患者和整体人群的总生存率。概括于表2。

由于全身化疗的疗效仍没有达到大家的预期,于是对HAIC的研究抱有期待。目前有多个中心均在研究HAIC作为区域化疗对结直肠癌肝转移患者的疗效。回顾15年Annals of Surgery上发表的2期研究<sup>(47)</sup>表明了HAIC联合全身化疗治疗结直肠癌肝转移有76% ORR率,有23名(47%)患者转化后接受了手术切除。18年发表的回顾性文章<sup>(48)</sup>分析了64例接受HAIC联合全身化疗的患者,52%的患者转化后行手术治疗,mOS为38个月。虽然目前对于HAIC联合全身化疗的文章证据等级较低,但是高转化率表明其应用价值。目前仍有多个RCT研究正在开展探索其对患者疗效的获益。法国正在进行的3期RCT研究<sup>(49)</sup>在比较全身或肝动脉注射奥沙利铂联合化疗加靶向治疗对于仅肝转移的结直肠癌患者的生存获益(NCT02885753)。还有两项RCT研究也在同步开展研究HAIC在不可切除的结直肠癌肝转移中能否提高转化率(NCT04003792、NCT05103020)。我们对该技术抱以期待在于、在年初ASCO摘要报告上表明对于结直肠癌肝转移术后患者HAIC注射奥沙利铂联合全身化疗相较于仅全身化疗有更好的肝脏无复发生存期(25个月 vs. 12个月, $P=0.027$ ),和更好的OS趋势(74个月 vs. 54个月)。这一结果提升我们对HAIC在转化治疗中的期待。

结合上述实验结论来看,对于转移性结直肠癌有潜在可切除可能的患者应选择恰当的治疗策略来提高ORR和R0切除率。其中对于潜在可切除的患者且身体状况能耐受三药联合的患者,可选择三药联合方案实现短期缩瘤,进而达到转化治疗的目的。对于左半结肠肿瘤且RAS野生型的潜在可切除的CRLM患者,建议在全身化疗中加用西妥昔单抗。对于右半结肠肿瘤或RAS突变型的患者建议标准化疗联用贝伐珠单抗治疗。对帕尼单抗的研究中可见,其在治疗结直肠癌方面具有一定的潜力。然而,不同研究中的治疗效果和毒性情况也需要更深入的研究和探讨,以更好地指导临床实践。此外,在一线治疗方法的选择中,

表2 不可切除的结直肠癌肝转移患者术前化疗的临床研究

试验方案(年份)	例数	试验方案	ORR	R0切除	中位PFS	中位OS	备注
意大利 (2007) <sup>(28)</sup>	244	FOLFOXIRI/ FOLFIRI	66% vs. 41% ( <i>p</i> = 0.0002)	15% vs. 6% ( <i>p</i> = 0.033)	NA	NA	
CELIM (2010) <sup>(30,31)</sup>	111	FOLFOX6+CET/ FOLFIRI+CET	68% vs. 57% ( <i>p</i> = 0.23)	38% vs. 30%	11.2 m vs. 10.5 m ( <i>p</i> = 0.4)	35.8 m vs. 29 m ( <i>p</i> = 0.9)	
中山医院 (2013) <sup>(32)</sup>	138	mFOLFOX6+CET/ mFOLFOX6	57.1% vs. 29.4% ( <i>p</i> < 0.01)	25.7% vs. 7.4% ( <i>p</i> < 0.01)	NA	30.9 m vs. 21 m ( <i>p</i> = 0.013)	KRAS 野生型
中山医院 (2020) <sup>(37)</sup>	241	mFOLFOX6+BEV/ mFOLFOX6	54.5% vs. 36.7% ( <i>p</i> < 0.01)	22.3% vs. 5.8% ( <i>p</i> < 0.01)	9.5 m vs. 5.6 m ( <i>p</i> < 0.01)	25.7 m vs. 20.5 m ( <i>p</i> = 0.03)	KRAS 突变型
TRIBE2 (2020) <sup>(39)</sup>	679	FOLFOXIRI+BEV/ FOLFOX+BEV	62% vs. 50% ( <i>p</i> = 0.0023)	NA	19.2 m vs. 16.4 m ( <i>p</i> = 0.0005)	27.3 m vs. 22.5 m ( <i>p</i> = 0.032)	
FIRE-3 (2018) <sup>(40)</sup>	120	FOLFIRI+CET/ FOLFIRI+BEV	61% vs. 57% ( <i>p</i> = 0.18)	NA	10 m vs. 10.3 m ( <i>p</i> = 0.55)	28.7 m vs. 25.0 m ( <i>p</i> = 0.017)	KRAS(exon 2) 野生型
ATOM (2019) <sup>(42)</sup>	122	mFLOFOX6+BEV/ mFOLFOX6+CET	68.4% vs. 84.7% ( <i>p</i> = 0.048)	43.9% vs. 37.3%	11.5 m vs. 14.8 m ( <i>p</i> = 0.33)	30.4 m vs. NA ( <i>p</i> = 0.56)	
AIO KRK0109 (2019) <sup>(44)</sup>	63	mFOLFOXIRI+ panitumumab/ FOLFOXIRI	87.3% vs. 60.6% ( <i>p</i> = 0.004)	33.3% vs. 12.1% ( <i>p</i> = 0.02)	9.7 m vs. 9.7 m ( <i>p</i> = 0.76)	35.7 m vs. 29.8 m ( <i>p</i> = 0.12)	RAS 野生型
日本多中心 (2023) <sup>(46)</sup>	802	mFOLFOX6+ panitumumab/ mFOLFOX6+BEV	80.2% vs. 68.6%	18.3% vs. 11.6%	13.1 m vs. 11.9 m	37.9 m vs. 34.3 m ( <i>p</i> = 0.03)	左半结肠 RAS野生型

对于单纯接受全身治疗无法获得足够疗效的CRLM患者，在全身治疗中加入HAIC可能是一个很好的选择，高等级证据研究需要我们持续关注。

#### 4. 总结

随着术前化疗研究的深入，我们对结直肠癌肝转移患者的最佳治疗选择有了更清晰的认识。对于结直肠癌肝转移患者，肿瘤可切除性由术前MDT讨论决定。对于被认为是不可切除的肝转移瘤，则不建议进行原发灶切除。对于仅肝转移或潜在可切除的患者，且身体状况较好的情况下，将建议采用三药联合化疗加靶向药物的治疗方案。以此来减小肿瘤体积，提高手术转化率。如果被评估为可切除的患者存在预后高危因素，我们将建议进行新辅助治疗，以提高手术后的预后。对没有高危因素的可切除患者，建议直接手术切除。这些治疗方案和策略能够为结直肠癌肝转移患者提供更好的治疗效果和预后。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, *et al.* Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394:1467-1480.
- Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United

- States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl),* 2022;135:584-90.
- Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41:1037-1048.
- Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien PA, *et al.* Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:27.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, *et al.* Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:29765.
- Stewart CL, Warner S, Ito K, *et al.* Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg.* 2018;55:330-379.
- 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. *Lancet Oncol.* 2014;15:601-611.
- Raphael MJ, Karanicolas PJ. Regional Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases: Which Modality and When? *J Clin Oncol.* 2022;40:2806-2817.
- 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. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208-1215.
- Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, *et al.* Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:3789-3799.
- Lv Y, Feng QY, Wei Y, *et al.* Benefits of multi-disciplinary treatment strategy on survival of patients with colorectal cancer liver metastasis. *Clin Transl Med.* 2020;10:e121
- MI M, WENG S, XU Z, *et al.* CSCO guidelines for colorectal

- cancer version 2023: Updates and insights. *Chin J Cancer Res.* 2023;35:233-238.
13. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, *et al.* Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:329-359.
  14. Cervantes A, Adam R, Roselló S, *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:10-32.
  15. Portier G, Elias D, Bouche O, *et al.* Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:4976-4982.
  16. 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. *Lancet.* 2008;371:1007-1016.
  17. Wiseman JT, Guzman-Pruneda F, Xourafas D, *et al.* Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on the Postoperative Outcomes of Patients Undergoing Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Population-Based Propensity-Matched Analysis. *J Am Coll Surg.* 2019;229:69-77.e2.
  18. Ueno M, Komeda K, Kosaka H, *et al.* Prognostic impact of neoadjuvant chemotherapy in patients with synchronous colorectal liver metastasis: A propensity score matching comparative study. *Int J Surg.* 2021;94:106106.
  19. 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. *Ann Surg.* 1999;230:309-321.
  20. Chen Y, Chang W, Ren L, *et al.* Comprehensive Evaluation of Relapse Risk (CERR) Score for Colorectal Liver Metastases: Development and Validation. *Oncologist.* 2020;25:e1031-e1041.
  21. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, *et al.* Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2018;105:1210-1220.
  22. Wang ZM, Chen YY, Chen FF, *et al.* Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1197-1203.
  23. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, *et al.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:398-411.
  24. Jácome AA, Oliveira FA, Lino F, *et al.* Effect of Adding Bevacizumab to Chemotherapy on Pathologic Response to Preoperative Systemic Therapy for Resectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20:265-272.
  25. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, *et al.* Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26:5344-5351.
  26. 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 Clin Oncol.* 2023;41:3469-3477.
  27. Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-658.
  28. 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 Clin Oncol.* 2007;25:1670-1676.
  29. 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). *Oncologist.* 2019;24:921-932.
  30. 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. *Lancet Oncol.* 2010;11:38-47.
  31. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, *et al.* Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol.* 2014;25:1018-1025.
  32. 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 Clin Oncol.* 2013;31:1931-1938.
  33. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, *et al.* Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011;22:1535-1546.
  34. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283-301.
  35. 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. *JAMA Oncol.* 2018;4:529-536.
  36. 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. *Br J Cancer.* 2009;101:1033-1038.
  37. Tang W, Ren L, Liu T, *et al.* Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3175-3184.
  38. 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. *Ann Oncol.* 2015;26:702-708.
  39. 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. *Lancet Oncol.* 2020;21:497-507.
  40. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1065-1075.
  41. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, *et al.* Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Int J Cancer.* 2018;142:1047-1055.
  42. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, *et al.* Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer.* 2019;121:222-229.
  43. Price TJ, Peeters M, Kim TW, *et al.* Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-579.
  44. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, *et al.*

- FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37:3401-3411.
45. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, *et al.* First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2023;24:757-771.
46. Watanabe J, Muro K, Shitara K, *et al.* Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329:1271-1282.
47. 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. *Ann Surg.* 2015;261:353-360.
48. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, *et al.* Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol.* 2018;117:634-643.
49. Pernot S, Pellerin O, Mineur L, *et al.* Phase III randomized trial comparing systemic versus intra-arterial oxaliplatin, combined with LV5FU2 +/- irinotecan and a targeted therapy, in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer restricted to the liver (OSCAR): PRODIGE 49. *Dig Liver Dis.* 2022;54:324-330.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 黄玉润, 姜沆, 吴嘉, 张宇华. 可切除肝转移性结直肠癌术前化疗的进展研究. *医学新视角.* 2024;1(1):39-44. doi:10.5582/npjm.2023.01228
- Yurun Huang, Hang Jiang, Jia Wu, Yuhua Zhang. Advances in research on preoperative chemotherapy for resectable liver metastasis of colorectal cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):39-44. doi:10.5582/npjm.2023.01228