

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

赵明¹, 潘长穿^{1,2}, 李旺¹, 黄子林¹, 王键鹏¹, 李宇红³, 吴沛宏^{1*}

(1.华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心 影像与微创介入治疗中心, 广东 广州 510060; 2. 四川省肿瘤医院内科, 四川 成都 610041; 3.华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心内科, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】评价 mFOLFOX 全身化疗的基础上联合肝动脉灌注氟尿苷(FUDR)治疗不可手术切除的结直肠癌肝转移患者的临床疗效和安全性。【方法】2006 年 7 月至 2010 年 5 月,入组 48 例患者行 DSA 引导下的经皮肝动脉药盒植入,导管头端置于肝固有动脉,每日用 FUDR 0.1 ~ 0.2 mg/kg,同时加入地塞米松 2 mg,持续经药盒泵入肝动脉灌注 14 d;奥沙利铂 85 mg/m²,静滴 2 h,第 1、15 天;亚叶酸钙 200 mg/m²,静滴 2 h,第 1、15 天;5-氟尿嘧啶 1400 mg/m²,持续静滴 22 h,第 1、15 天;每 28 天重复化疗方案。按美国癌症研究所常见毒性判定标准 3.0 版评价不良反应。每 2 个治疗周期后按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价客观疗效,并按照同时性或异时性肝转移、既往化疗史,动脉灌注 FUDR 的剂量进行分层分析。【结果】可评价疗效的 48 例患者均接受大于 1 周期的联合化疗,中位随访 13 个月后,全组病例的 CR 0 例,PR 36 例(75%),SD 9 例(18.7%)。各分层亚组的客观有效率均大于 63%(63%~85%)。其中 12 例(25%)患者转化为可手术切除和/或接受局部射频消融治疗。病例中常见不良反应为 1~2 度的血小板减少,白细胞减少,恶心、呕吐和腹泻,外周感觉神经毒性;Ⅲ级不良反应发生率 8.3%。治疗过程中病情未进展的 45 例患者生活质量得到改善($P < 0.01$)。【结论】mFOLFOX 全身化疗联合肝动脉灌注 FUDR 治疗不可手术切除的结直肠癌肝转移患者疗效确切,具有较高的客观有效率,不良反应可耐受,能保障患者的生活质量,是值得推广验证的新联合化疗方案。

关键词: 结直肠癌肝转移;肝动脉灌注;氟尿苷;生活质量

中图分类号: R733.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2011)03-0348-07

A Pilot Study of Hepatic Arterial Infusion Floxuridine to Optimize Chemotherapy for Patients with Inoperable Liver Metastases from Colorectal Cancer

ZHAO Ming¹, PAN Chang-chuan^{1,2}, LI Wang¹, HUANG Zi-lin¹, WANG Jian-peng¹, LI Yu-hong³, WU Pei-hong^{1*}

(1.Department of Medical Imaging and Minimally Invasive Interventional Radiology; 3.Medical Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China//Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 2.Medical Oncology, The Second People Hospital of Sichuan, Chendu 610041, China; 3.Medical Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China//Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】To observe the efficacy and safety of mFOLFOX systemic chemotherapy plus continually hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine (FUDR) in the patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. 【Methods】Between July 2006 and May 2010, 48 patients underwent DSA-guided percutaneous implantation of port-catheter system (PCS), with catheter tip placed in proper hepatic artery. FUDR was delivered in a 14-day infusion at 0.1 - 0.2 mg/kg per day plus 25 mg dexamethasone via hepatic artery PCS. Systemic chemotherapy was delivered on day 1 and day 15 with dose of oxaliplatin 85 mg/m², 5-FU 1400 mg/m² and leucovorin 200 mg/m². The treatment cycles was repeated 28 days later. All toxic effects were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 3.0). Response was evaluated according to RECIST criteria every two cycles. Subgroup analysis was done not only by metastatic time order but also by previous history of chemotherapy and the dose of FUDR.

收稿日期: 2010-12-10

基金项目: 卫生部重大新药创制科技重大专项(2008ZX09312-002)

作者简介: 赵明, 博士, 硕士生导师, 副主任医师, 研究方向: 消化道肿瘤及恶性实体肿瘤的微创治疗, E-mail: zhaoming@sysucc.org.cn;

* 通信作者: 吴沛宏, 博士生导师, 主任医师, E-mail: wuph@sysucc.org.cn

【Results】48 valuable patients had received at least 1 cycle of chemotherapy plus HAI FUDR. After a median follow-up of 13 months, no patients had complete response, 36 cases (75%) had partial response and 9 cases (18.7%) had stable disease. Patients in every subgroup received high response more than 63% (63%–85%). 12 patients were ultimately able to undergo surgery resection/radiofrequency ablation. Common adverse events (AE) in 48 patients were 1 to 2 degrees of thrombocytopenia, neutropenia, nausea, vomiting and diarrhea, sensory peripheral neurotoxicity. Grade 3 AE was 8.33%. The quality of life was improved in 45 patients with non progress disease during treatment ($P<0.01$). 【Conclusion】On the basis of mFOLFOX systemic chemotherapy, combination with HAI FUDR for treatment of patients with inoperable liver metastases from CRC is effective. This regimen has a higher objective response rate. And AE could be tolerated to keep the quality of life of patients. This promising chemotherapy regimen is worth to be advised.

Key words: colorectal cancer; hepatic arterial infusion; floxuridine; quality of life

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(3):348–354]

肝转移是结直肠癌患者死亡的主要原因,手术切除肝转移灶是患者获得长期生存的关键因素之一,但是绝大多数的患者(80%~90%)在诊断时因为肝内多发病灶或者合并肝外转移,无法进行肝转移灶的手术切除^[1]。随着化学治疗方案的进步,不可切除的肝转移患者的存活率得到了显著改善^[2],部分获得二次手术切除的机会^[3-4]。各种治疗方案包括靶向治疗在内的优化组合,进一步提高了肝转移患者的客观有效率,进而转化为可手术切除是目前临床研究的热点问题^[1]。肝动脉灌注(hepatic arterial infusion, HAI)氟尿苷(floxuridine, FUDR)在肠癌肝转移治疗中的作用一直受到学术界关注^[5-6]。由于肝转移瘤的血供90%~100%来源于肝动脉,而非癌肝实质则主要由门静脉(75%)供血, HAI化疗直接提高了肝脏肿瘤组织中化疗药物浓度,目前最常应用于HAI的化疗药物为FUDR,肝摄取率可达95%以上,97%~99%的药物通过首过效应在肝脏得到代谢和清除。肝动脉灌注化疗在提高肝脏整体局部药物浓度和剂量的同时,肝外器官对药物的吸收量少,全身毒副作用小^[7]。既往的Meta分析表明基于系统化疗基础上的动脉灌注FUDR与常规全身化疗相比,肝脏的局控率明显增加,并有生存优势^[7-8]。目前国内尚没有开展此项研究,为进一步探讨在中国人群中肝动脉灌注FUDR优化结直肠癌肝转移患者的化疗方案的可能,我们对48例不可手术切除的结直肠癌肝转移的患者采用mFOLFOX全身化疗联合肝动脉灌注FUDR治疗,现将治疗的临床疗效和安全性报道如下。

1 材料和方法

1.1 入组标准

病理确诊为结直肠腺癌;原发肠道的肿瘤已经切除或未切除但不合并有肠梗阻、出血;影像学证实仅有肝转移或以肝转移为主,且肝内病灶不能手术切除的患者,肝脏浸润范围不超过70%;患者及家属治疗前签署知情同意书;骨髓、肾脏、心脏功能正常,肝功能按系统治疗前评价可耐受化疗;体力状态ECOG 0~2;预计生存时间3个月以上;治疗前DPD酶水平位于正常范围。

1.2 患者临床特征

2006年7月至2010年5月共有48例患者入组,其中男性30例,女性18例,年龄38~79岁,平均年龄54.5岁。原发肿瘤位于结肠者38例,位于直肠者10例,患者治疗的一般情况详见图1。

1.3 研究方案

①持续肝动脉灌注的药盒植入术:常规行股动脉穿刺插管至肝动脉造影,了解肿瘤供血、血管解剖及血管变异情况;沿肝动脉导管送入超滑交换导丝至靶血管近端,在透视下缓慢退出肝导管而保持超滑导丝位置不变,然后沿超滑导丝送入药盒软硅胶导管,并使导管头端置于肝固有动脉(必要时弹簧钢圈栓塞胃十二指肠上动脉);在同侧大腿内侧作一大小与肝动脉灌注的药盒(Celsite Port; Toray Medical, Tokyo, Japan)体相宜的荷包切口,隧道针经切口引进软硅胶管。再次确认软硅胶管前端位置,剪去多余的软硅胶管,连接肝动脉灌注的药盒并锁定,试注肝素生理盐水,确认无渗漏;缝合皮肤,加压包扎,药盒植入后当天即开始联合化疗。②全身化疗给药方案:mFOLFOX全身化疗为:奥沙利铂 85 mg/m^2 ,静滴2h,第1、15天;亚叶酸钙 200 mg/m^2 ,静滴2h,第1、15天;5-氟尿嘧啶 $1\ 400\text{ mg/m}^2$,持续静滴22h,第1、15天;③同时联合的HAI FUDR给药方案:参照

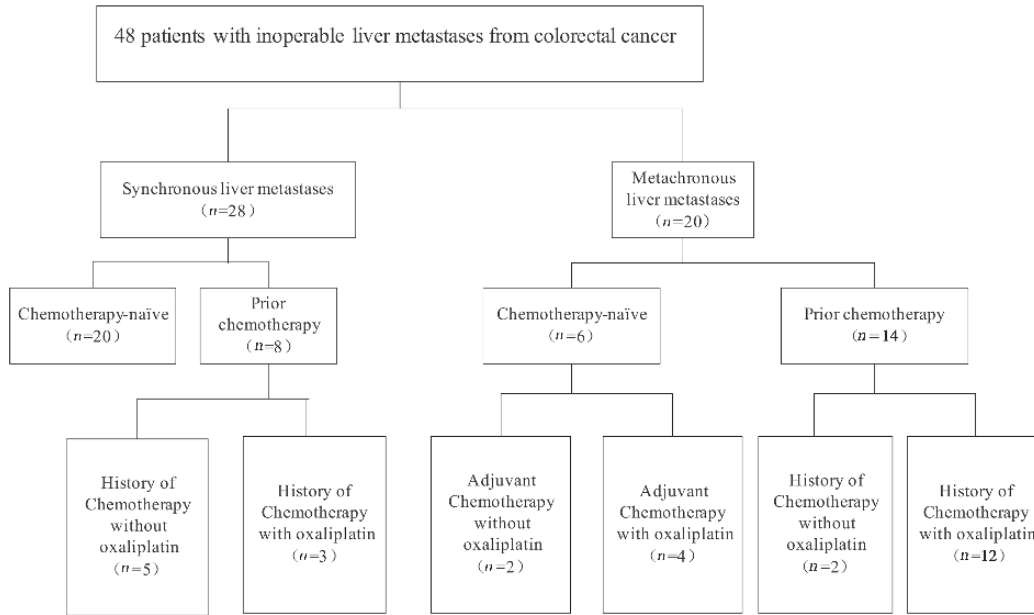


图 1 48 例不可手术切除的结直肠癌肝转移患者的临床特征分布图

Fig.1 Clinic characteristics of 48 patients with inoperable liver metastases from CRC

国外的相关研究经验^[6-7],每日给予 FUDR 0.1 ~ 0.2 mg/kg,同时加入地塞米松 2 mg,持续肝动脉灌注 14 d。以上联合方案每 28 d 重复。

1.4 随访与疗效评价

按照研究计划,每 2 次化疗后评价。不排除患者要求在第 1、3、5 次化疗后要求增加影像学检查疗效评估。肝内病灶以增强螺旋 CT 为判断客观疗效的手段,肠镜检查判断肠道病灶疗效。按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价客观疗效,按照肝转移发生的时序性(同时性转移,或者原发灶治疗后新出现的远处转移即异时性转移)、既往有/无化疗史、既往有/无接受过奥沙利铂化疗及 HAI FUDR 的剂量进行分层分析。对于病灶缩小的患者多学科会诊讨论肝转移灶是否转化为可手术切除或达到以根治为目的的局部消融治疗要求。

同时记录患者每个化疗周期的体重变化和生活质量评分。生活质量评分采用癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30-欧洲五维度健康量表(EQ-5D),筛选其中的食欲、精神状态、睡眠、疲乏程度、日常生活等方面的得分情况(1~5分)^[9],治疗前及治疗至少 2 个疗程后记录并对比治疗前的变化。分数以患者自评结合医生观察核对得出。治疗中详细记录各种不良反应,按 NCI-CTC 分级标准 3.0 版进行分级,并判断与试验药物是否有关。

全组患者随访截至 2010 年 6 月 30 日,随访

时间 1 ~ 48 月,中位随访时间 13 月,无失访患者。

1.5 统计学方法

用 SPSS 15.0 统计软件进行统计描述及分析,治疗前后比较采用配对样本的 Wilcoxon 符号秩检验进行差异显著性检验,以 P < 0.05 作为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成的情况

2 例患者在第 1 周期的联合化疗方案后疗效评价为疾病进展(progress disease,PD),从而停止治疗。其余 46 例患者分别接受 2 ~ 7 个周期的联合化疗。疗效评价为部份缓解 (partial response, PR)的患者接受联合化疗周期数位于 2 ~ 6 个,中位化疗周期数为 3 个,疗效评价为疾病稳定(stable disease,SD)的患者接受联合化疗周期数位于 2 ~ 7 个,中位化疗周期数为 4 个。3 例患者分别在第 5、6 周期的联合化疗方案后因药盒导管阻塞而停止治疗,1 例患者在第 5 期的联合化疗方案后因造影显示肝动脉闭塞而停止治疗。全组患者中未出现因化疗导致的严重不良反应而停止治疗病例。

2.2 近期疗效

可评价疗效的 48 例患者中,全组完全缓解

(complete response, CR)0例, PR的病例36例, SD的病例9例, PD的病例3例。客观有效率(CR + PR)为75%, 疾病控制率(CR + PR + SD)为93.8%。其中12例(25%)的患者经过3~5个联合化疗周期后, 转化为可手术切除和/或接受局部消融治疗。

按照肝转移的时序性、转移瘤有/无治疗史、既往有/无接受过奥沙利铂化疗, HAI FUDR的剂量进行分层分析, 结果显示各组的有效率均高达63%以上(63%~85%, 图2)。其中同时性肝转移, 既往转移瘤无治疗史及既往未接受过奥沙利铂化疗的患者客观有效率较对照组高; 而HAI FUDR采用每日0.1 mg/kg或者0.2 mg/kg, 两组患者的客观有效率接近(75.9% vs 73.7%, 表1)。

5例同时性肝弥漫转移伴转氨酶1度升高的患者, 经过1~2个联合化疗周期后, 肝功能恢复正常, 见图3。

2.3 不良反应

见表2。全组可评价不良反应的48例患者, 无化疗相关性死亡, 常见不良反应为I~II度的白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、腹泻、黏膜炎、外周感觉神经毒性及皮肤色素沉着; III度级不良反应发生率较低(8.33%), 无IV度化疗相关不良反应, 6例患者观察到I度肝毒性, 转氨酶升高小于参考值上限的2.5倍。

肝动脉灌注药盒植入术相关的并发症主要包

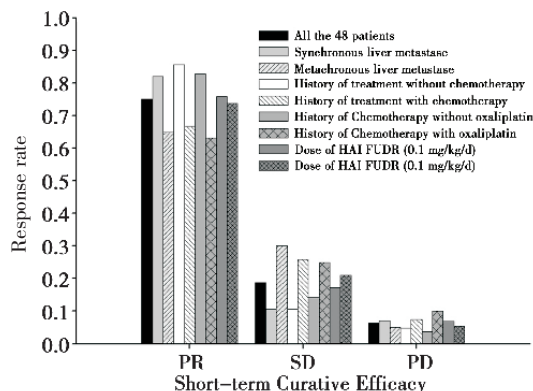


图2 48例不可手术切除的结直肠癌肝转移患者接受mFOLFOX全身化疗联合肝动脉灌注FUDR的近期疗效分布

Fig.2 The distribution of short-term curative effect of 48 patients with inoperable liver metastases from CRC treated by mFOLFOX systemic chemotherapy plus continually hepatic arterial infusion of floxuridine

括术后的股内侧局部皮下血肿1例, 治疗过程中药盒相关的并发症包括3例患者药盒导管阻塞, 1例患者肝动脉闭塞。

2.4 体重变化和生活质量评分

全组患者治疗前后的体重变化无统计学差异, 36例疗效达PR的病例, 体重增加者20例(2~7 kg), 体重变化趋势见图4。由于控制了肝转移灶进展, 缓解症状, 患者的食欲、睡眠、精神状态、疲乏感觉、日常生活等得到明显改善, 生活质量评

表1 48例不可手术切除的结直肠癌肝转移患者接受mFOLFOX全身化疗联合肝动脉灌注FUDR的近期疗效
Table 1 The short-term curative effect of 48 patients with inoperable liver metastases from CRC treated by mFOLFOX systemic chemotherapy plus continually hepatic arterial infusion of floxuridine n (%)

Groups	PR	SD	PD
All the patients (n = 48)	36(75.00)	9(18.75)	3(6.25)
Time order of liver metastases			
Synchronous(n = 28)	23(82.14)	3(10.71)	2(7.14)
Metachronous(n = 20)	13(65.00)	6(30.00)	1(5.00)
History of treatment			
Chemotherapy-naïve(n = 20)	17(85.00)	2(10.00)	1(5.00)
Prior chemotherapy(n = 28)	19(67.86)	7(25.00)	2(7.14)
History of Chemotherapy			
No oxaliplatin(n = 29)	24(82.76)	4(13.80)	1(3.45)
Oxaliplatin(n = 19)	12(63.16)	5(26.32)	2(10.53)
Dose of HAI FUDR			
0.1 mg/(kg·d)(n = 29)	22(75.86)	5(17.24)	2(6.90)
0.2 mg/(kg·d)(n = 19)	14(73.68)	4(21.05)	1(5.26)

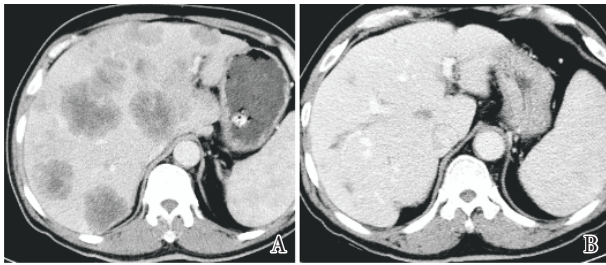


图 3 结肠癌患者的不可手术切除的广泛肝转移

Fig.3 Homochronous extensive liver metastases from colon adenocarcinoma cancer

64-year-old man, after 5 cycles of chemotherapy (HAI FUDR 0.2 mg/kg per day). He achieved confirmed PR in liver metastases. The serum aminotransferase decreased from 60U/L to normal range. A: Baseline liver CT scan shows extensive liver metastases;B: After 5 cycles of HAI FUDR plus mFOLFOX chemotherapy,CT scan evaluation confirmed good partial response

表 2 48 例不可手术切除的结直肠癌肝转移患者接受 mFOLFOX 全身化疗联合肝动脉灌注 FUDR 的不良反

Table 2 The treatment-related adverse events for the 48 patients with inoperable liver metastases from CRC treated by mFOLFOX systemic chemotherapy plus continually hepatic arterial infusion of floxuridine

Adverse events	Grade for adverse events (n = 48)		
	CTC AE 1	CTC AE 2	CTC AE 3
Leukocytopenia	25	5	2
Thrombocytopenia	10	3	0
Anemia	12	2	0
Neurotoxicity	25	15	1
Diarrhea	5	0	1
Mucositis	5	2	0
Nausea	24	5	0
Hypersensitivity	2	0	0
Liver damage	6	0	0

分得到不同程度的提高(表 3)。

3 讨论

建立在 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂(FOLFOX)或联合依立替康(FOLFIR)基础上的全身化疗显示了良好的耐受性和对不能手术切除的结直肠癌肝转移患者的有效性,使部分化疗前评估为不能手术切除的患者经过全身化疗后获得了手术切除的机会,患者 5 年生存率明显提高至 33%

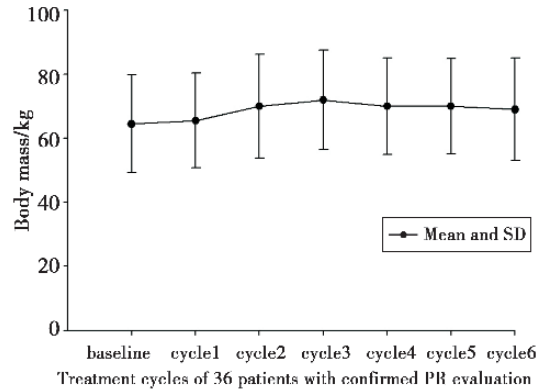


图 4 36 例疗效达 PR 的患者的体质量变化趋势图

Fig.4 The trends of body mass change in 36 patients with confirmed PR evaluation

表 3 不可手术切除的结直肠癌肝转移患者接受 mFOLFOX 全身化疗联合肝动脉灌注 FUDR 治疗后肝内病灶控制的 45 例患者治疗前后生活质量指标变化

Table 3 The assessment of quality of life indicators for the 45 inoperable liver metastases from CRC patients with non progress disease after receiving treatment of mFOLFOX systemic chemotherapy plus continually hepatic arterial infusion of floxuridine

Items of quality of life	Before treatment	After treatment	Z	P value
Mental status	2.6	3.8	6.56	< 0.001
Appetite	2.7	3.7	5.96	< 0.001
Sleep	3.1	4.0	5.72	< 0.001
Fatigue	2.4	2.9	3.78	< 0.001
Daily life	2.8	3.8	5.52	< 0.001

~ 50%^[1,4,10]。Folprecht 等^[11]的研究表明化疗的缓解率与手术切除率之间有明显的线性关系,化疗越有效,获得手术切除的机会就越大。应用当前的标准化疗方案 FOLFOX 和 FOLFIRI,客观有效率约 50%;Masi, Falcone 报道^[3,12]多药联合的化疗如 FOLFOXIRI 增加了客观有效率达 60% ~ 72%;分子标志物 K-ras 基因状态检测的指导下应用靶向治疗联合化学治疗在毒副作用可耐受的情况下,提高客观有效率至 70%,西妥昔单抗加上 FOLFIRI 或 FOLFOX4 能使 24%原来不能切除的肝转移转变为可手术切除^[13]。目前对于 90%不能接受手术切除的结直肠癌肝转移患者,如何选择高效率的转化化疗方案已经成为临床研究的一个热点问题而得以重视。

FUDR是肝动脉灌注的理想药物,在HAI FUDR提高了肝转移瘤肿瘤组织中化疗药物的浓度,它通过转化成氟尿嘧啶脱氧核苷三磷酸阻断肿瘤DNA合成,局部病灶的控制疗效明显提高,FUDR 95%药物通过首过效应经过肝脏摄取和代谢,全身浓度低。本研究的初步结果显示,全身化疗mFOLFOX基础上联合肝动脉灌注FUDR治疗不可手术切除的结直肠癌肝转移患者的总缓解率(PR的患者)为75%,无论患者为同时性或异时性肝转移,转移瘤有/无化疗史,既往有/无接受过奥沙利铂化疗,客观有效率均显示接近目前化疗联合分子靶向治疗的疗效。该结果与Kemeny等国外的多项I期临床研究结果一致^[6,14]。mFOLFOX全身化疗联合肝动脉灌注FUDR治疗结直肠癌肝转移患者的高缓解率主要与肝转移瘤的血运来源于肝动脉及FUDR在肝内的药物代谢动力学相关^[7]。由于化疗有效的患者需要定期多学科综合会诊,评估可切除性,一旦肝转移灶能切除即应马上切除或选择根治为目的的局部消融治疗,而不是等待化疗疗效达到影像学最大效应或病灶消失,避免化疗导致病灶消失或化疗相关的肝脏等功能的受损所导致的手术切除肝转移瘤的机会丧失,因此本研究中的化疗有效的患者没有继续观察化疗疗效至达到CR的患者。

化疗方案的不同组合在提高疗效的同时,产生的不良反应也是临床所关注的问题^[15]。化疗所致的肝损害主要为:化疗相关的脂肪性肝炎和肝窦阻塞综合征。前者是指严重脂肪肝伴有小叶炎症和肝细胞气球样变;后者是血管病变,包括窦状充血性扩张伴窦周纤维化和纤维性静脉阻塞。因此术前化疗应该权衡用药类型、剂量和疗程长短及联合运用地塞米松,本研究中化疗药物剂量:奥沙利铂85 mg/m²,5-氟尿嘧啶1400 mg/m²,疗效评价为PR的患者中位化疗周期数为3个,这可以部分解释本研究中患者未出现2度以上的肝功能损害及其他不良反应的低发生率;研究结果中提示5例同时性肝弥漫转移伴转氨酶1度升高的患者,经过1~2个联合化疗周期后,肝功能恢复正常。总体看来该方案的不良反应较系统全身化疗相对更轻,可能与HAI中FUDR的给药途径降低了全身药物浓度,5-FU和奥沙利铂用量同全身化

疗的FOLFOX系列方案相比,单次使用化疗药物剂量较低,从而降低了全身毒性等有关。文献报道,化疗导致的肝损伤的减少会使肝切除术后的合并症和手术死亡率下降^[15]。因此临床决策考虑对肝内转移瘤病变可能行“根治性治疗”为目的的患者,该联合化疗方法可能是有利的转化化疗的方案。

作为有着更为有效的抗癌活性、而且毒副反应可耐受分子靶向药物,来源于CRYSTAL、OPUS和CELIM等的数据表明了其高有效率和转化为手术切除的比率,但靶向联合化疗治疗其治疗费用昂贵、从而使其应用受到了限制,而本研究中的mFOLFOX全身化疗联合肝动脉灌注FUDR显示出了其良好的近期效果,不劣于目前的靶向联合化疗的治疗效果,且耐受性好,没有靶向治疗所带来的皮疹、腹泻等不良反应,能改善患者的生活质量,与既往的报道一致^[5,16];该治疗方法简便,费用低;而对于不可转化为手术切除的患者由于控制了肝转移灶进展,缓解症状,改善了患者的生活质量;同时在常规系统治疗方案失败后,仍有较高比率的患者对此治疗方案仍然有效^[7],本研究也证实了这一结论,因此为此部分患者的治疗提供了新的选择。另一方面该联合化疗方案的较高的客观缓解率,减少了转化化疗的疗程,从而减少化疗药物导致的肝损害,在化疗提高肝切除率的同时,保持与化疗导致的最小肝损害的平衡。随着更多的证据支持其有效性、经济合理性及临床经验不断总结,该方法在有条件的医学机构将值得进一步推广。

本研究人群组的中位生存时间及长期生存的数据在进一步随访观察中,初步结果显示联合肝动脉灌注FUDR化疗优化了结直肠癌肝转移患者的化疗方案,提高了客观缓解率和疾病控制率,今后还需要进一步为仅有不可手术切除的肝转移患者设计前瞻性的临床试验来验证这一结论。此外,该方案联合分子靶向药物是否会进一步提高客观缓解率,这也是临床上需要研究的课题。

参考文献:

- [1] Adam R, Haller DG, Poston G, et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with

- metastatic colorectal cancer; an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009 [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8): 1579-1584.
- [2] Tournigand C, Andre 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.
- [3] Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(1): 58-65.
- [4] Giacchetti S, Ithzaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery [J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(6): 663-669.
- [5] Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, et al. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases [J]. *Lancet*, 1994, 344(8932): 1255-1260.
- [6] Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21): 3465-3471.
- [7] Power DG, Kemeny NE. The role of floxuridine in metastatic liver disease [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5): 1015-1025.
- [8] Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver: Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature [J]. *Cancer*, 1996, 78(8): 1639-1645.
- [9] EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 [EB/OL]. (2010-05-23) <http://www.eortc.be/home/qol/QLQ-C30.doc>
- [10] 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.
- [11] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(8): 1311-1319.
- [12] 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.
- [13] 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*, 2009, 11(1): 38-47.
- [14] Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4888-4896.
- [15] 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.
- [16] Earlam S, Glover C, Davies M, et al. Effect of regional and systemic fluorinated pyrimidine chemotherapy on quality of life in colorectal liver metastasis patients [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(5): 2022-2029.

(编辑 张恩健)