

# 结肠癌肝转移治疗的研究进展

郑龙坤<sup>1</sup>, 张保贵<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院胃肠外科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年11月12日; 录用日期: 2022年12月6日; 发布日期: 2022年12月14日

## 摘要

结肠癌是我国目前最常见的肿瘤之一, 极易发生转移, 而肝脏又是最容易发生受累的器官。据统计, 在结肠癌治疗的过程中, 约50%的结肠癌患者可能发生肝转移, 严重影响患者的预后。本综述旨在总结近年来结肠癌肝转移治疗的方式, 为临床进一步治疗结肠癌肝转移提供一种思路 and 选择。

## 关键词

结肠癌, 肝转移, 治疗

# Research Progress in the Treatment of Liver Metastasis from Colon Cancer

Longkun Zheng<sup>1</sup>, Baogui Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 12<sup>th</sup>, 2022; accepted: Dec. 6<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Colon cancer is one of the most common tumors in China, which is prone to metastasis, and the liver is the most vulnerable organ. According to statistics, in the process of colon cancer treatment, about 50% of colon cancer patients may have liver metastasis, which seriously affects the prognosis of patients. The purpose of this review is to summarize some treatment methods for liver metastasis of colon cancer in recent years, and to provide an idea and choice for further clinical treatment of liver metastasis of colon cancer.

\*通讯作者。

## Keywords

### Colon Cancer, Liver Metastasis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

尽管近年来结肠癌的发病率和死亡率有所下降,但仍是中国乃至全球最常见的恶性肿瘤之一,2020年,全球有180多万新确诊结肠癌患者,约915,880人死于结肠癌[1]。临床研究显示,接近20%的结肠癌患者确诊时发生肝转移,预后相对较差。不可切除结肠癌同时性肝转移患者的中位生存时间7~15月,可切除肝转移灶结肠癌患者5年期生存率仅20%~40% [2]。肝转移已成为影响结肠癌治疗结果和预后的瓶颈。因此,对于结肠癌肝转移的治疗需要我们进一步的研究和探索。

## 2. 结肠癌肝转移的发生机制

目前对于结肠癌的发生发展,目前研究较多的是抑癌基因的失活与原癌基因的异常活化。结肠癌肝转移过程主要包括肿瘤细胞自身外基质的松解、粘附性能改变、肿瘤周围局部微环境的形成、单细胞非粘附循环内播散、免疫逃脱及转移灶微环境形成等几方面[3]。

首先,在肿瘤细胞转移过程中,蛋白水解酶使得肿瘤细胞获得脱离原位的能力,尿激酶纤维蛋白酶原激活剂与尿激酶纤维蛋白酶原激活剂受体的结合可促使激活细胞外基质中MMPs前体、降解细胞外基质、增强肿瘤细胞的迁移运动,达到远处转移的目的[4]。其次,结肠癌细胞可分泌多种粘附素,促进它与肝门静脉和肝内皮细胞的层黏连蛋白的结合,这也是结肠癌多发肝转移的关键因素之一。不仅如此,结肠癌细胞对肿瘤局部微环境也有一定的影响:当肿瘤生长时,局部血管生成因子和内皮生成因子表达会出现上调,进而快速生成周围新生血管,形成局部微环境。在这种肿瘤微环境下,肿瘤细胞则可通过多种受体维持非正常存活状态。在结肠癌细胞非正常存活状态下,它的转移灶微环境也随之形成。在转移灶微环境形成过程中,随血液循环的也外排囊泡起到了十分重要的作用,为后续肿瘤的转移营造一个新的、适宜的微环境[5]。总之,结肠癌肝转移是个极其复杂、多阶段、多因素参与的过程漫长的肿瘤演变结果,因此过程中所起的作用和相关机制需要进一步的研究。

## 3. 结肠癌肝转移的分型及临床表现

目前,结肠癌肝转移分为同时性肝转移和异时性肝转移,按照国际最新共识,同时性肝转移是指在结肠癌确诊前或确诊时发现的肝脏转移,异时性肝转移是指结肠癌根治术后发生的肝脏转移,其又可以分为早期异时性肝转移和晚期异时性肝转移[6]。临床上,不同的分型及时期,患者的治疗方式也有一定的个体化。

结肠癌肝转移患者早期无明显症状,晚期才有明显的临床症状和体征。临床主要表现为肝区疼痛、日间消瘦、持续性低热等,如未及时接受有效治疗,可累及心、肾等多个器官,为对患者正常生活及生命造成威胁[7] [8] [9]。相对于其他疾病,结肠癌肝转移的早期表现不明显,发现时期均较晚。因此,需要更好的早期诊断来发现这些隐匿性表现。

## 4. 结肠癌肝转移的诊断

目前, 结肠癌肝转移的诊断还是主要依靠实验室和影像学检查。结肠癌实验室常见检测指标包括肿瘤标志物、基因诊断及酶类标志物。CA199 为近年来发现的一种肿瘤标志物, 其升高对原发性肝癌有一定的指示意义, 检测敏感度较高[10]。而当前的影像学检查还是主要依靠 CT、MRI 和 PET, 以患者为基础, CT、MRI 及 PET 的诊断敏感性分别为 83.6%、88.2% 及 94.1% [11]。除此之外, 多种辅助检查的联合使用也可提高结肠癌肝转移的诊断率。CT 检测、血清 CEA 和 CA199 水平联合检测, 对结肠癌肝转移患者的诊断有较高的临床价值[12]。笔者认为, 目前临床上单一的辅助检查方式对于结肠癌肝转移的意义较小, 需多种诊断方式的联合使用才能使我们对于结肠癌肝转移的诊断更加明确, 从而更好、更快地针对性治疗。

## 5. 结肠癌肝转移的治疗

### 5.1. 肝转移的手术治疗

目前在临床上, 治疗结肠癌肝转移的首选方案仍是手术切除, 手术切除后 5 年生存率在 28%~57% 之间[13]。结肠癌合并肝转移的手术切除可分为两种方式: 同时切除, 手术在同一天进行; 分期切除, 在两次手术之间分别进行手术并有一段恢复期, 即首先切除原发肿瘤, 然后在 4~6 个周期的化疗后再次切除肝转移瘤[14]。同时切除的方法被认为可能会避免转移性疾病切除的延迟, 并减少癌症进一步扩散的风险。然而, 它有可能导致更多的手术并发症, 特别是在复杂的结肠直肠或肝切除术中, 应予以考虑。因此, 在结肠和肝脏同时切除和分期切除之间的选择仍然存在争议[15]。

尽管没有绝对的证据表明, 手术切缘阴性与局部复发风险有关, 但目前共识仍是清除所有的转移瘤。而对于手术方法的选择来说, 研究表明, 在身体和社会恢复方面, 腹腔镜下结肠癌肝转移切除术后患者的生活质量优于开放式[16]。同时, Shin JK 等[17]回顾性评估了 126 例腹腔镜或开腹同时切除结肠癌和肝转移的患者的预后, 发现与传统开放式手术相比, 腹腔镜入路术后患者的 3 年总生存率和 3 年无病生存率发病率显著降低, 因此腹腔镜手术对于结肠癌肝转移的手术治疗有着绝对的优势。目前推荐的肝切除以系统性切除为主, 即以受累门静脉所在区段进行整块切除, 从而有效保证切缘并减少缺血区和术中出血。因此, 腹腔镜肝手术也具有一定的局限性, 这主要与外科医生的经验有关。左段和前段切除可由中低经验水平的外科医生完成, 但后段切除, 特别是右上段切除难度较大, 需要有一定经验的外科医生才能完成。此外, 肥胖和血小板减少可使手术复杂化, 这无疑对肝段的切除是一个巨大的挑战[18]。

### 5.2. 肝转移的辅助化疗

目前, 对于结肠癌肝转移的辅助化疗, 多数学者倾向于应按 III 期结肠癌的辅助化疗方案。化疗方式可分别采用肝动脉灌注化疗、全身静脉化疗、肝动脉灌注化疗联合全身静脉化疗等方法。全身静脉化疗所用方案主要为 5-FU/Lv, 仅有一项研究应用的是 4FOLFOX4。动脉灌注化疗药物多采用 5-氟尿嘧啶脱氧核苷或 5-FU。除此之外, Zheng 等[19]经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠癌肝转移疗效确切, 且不良反应较少, 值得临床推广应用。但是, 许多研究提出化疗会增加患者术后的并发症, 从而影响患者的生存时间, 这也许是临床医师所需要解决的问题[20]。对于结肠癌肝转移的辅助化疗对于总生存期的影响还需要大规模多中心研究, 才能得出准确的流行病学数据。

### 5.3. 肝转移的免疫治疗

当前, 对于不适合切除的肝转移患者, 尽管放疗、化疗、中医药联合治疗, 可稍提高患者的中位生存率, 但此类患者的临床结果仍较差, 预后仍不理想, 这凸显了新的治疗策略的必要性[21]。与传统的癌

症疗法不同, 免疫治疗不是直接针对于肿瘤细胞, 它的目的是通过增强 T 细胞的先天免疫和抗肿瘤功能以及靶向免疫抑制肿瘤相关巨噬细胞来增强患者自身免疫系统的抗肿瘤作用。免疫疗法包括免疫检查点抑制剂(ICIs); 癌症疫苗以及其他生物疗法, 如嵌合抗原受体(CAR) T 细胞[22]。据报道, 许多 ICIs 正在各类癌症的前瞻性试验中进行评估, 这其中就包括结肠癌肝转移肿瘤。既往研究表明, 与原发性和结直肠癌相比, PD-L1 在肝转移灶中的表达增高, 说明原发性结直肠癌与转移灶之间存在不同的内在微环境[23], 这可能有助于结直肠癌肝转移灶逃脱免疫监测。此外, 有报道称化疗可调节 CRC 肝转移瘤中 PD-L1 和 TIM-3 的表达, 提示化疗 - 免疫联合治疗的潜在策略[24]。

此外, 一项研究证实, 在结肠癌肝转移患者中, NK 细胞的过继细胞疗法确实能够识别肿瘤细胞并表现出抗肿瘤作用。Xiao 等[25]发现, 在结肠癌肝转移患者中, 肿瘤浸润 NK 细胞受体 NKG2D 确实能够识别肿瘤细胞并表现出抗肿瘤作用。这是一种利用近年来发展起来的新技术来对抗肝转移的可行方法。一项临床前研究显示, CAR-T 细胞治疗联合减少 Treg 和 MDSCs 会阻碍结直肠癌的生长[26], 这表明免疫治疗和靶向免疫抑制免疫微环境的联合治疗可能在治疗结直肠癌肝转移或作为预防肝转移的辅助治疗中有效。

## 5.4. 肝转移的其他治疗方法

### 5.4.1. 热消融

热消融是指通过热来破坏癌症, 其中射频消融和微波消融是最广泛使用和研究的方式。与化疗相似, 热消融也为不可切除的结肠癌肝转移患者提供了 PFS 益处, 使得患者的 OS 显著延长[27]。Hideo 等[28]发现, 手术结合射频消融的治疗方式可避免患者行两期肝切除术, 极大地改善肝转移患者的预后, 提高生存率。一项研究表明, 射频消融术的疗效与肿瘤的大小、位置均有一定的关系, 但于患者的长期预后来看, 射频消融依旧可以凭借其创伤小、肿瘤灭活彻底、并发症少等特点, 在结肠癌肝转移的治疗中发挥着重要的作用[29]。除此之外, 微波消融也越来越多地用于结肠癌肝转移的治疗, 并由于其技术优势表现出更好的肿瘤局部控制[30]。尽管热消融的局部治疗相对于微创取得了较好的疗效, 但结肠癌原发灶的控制似乎才是影响远期预后的关键。因此, 目前临床上仅将其列为一类可供尝试的治疗方式, 并不推荐热消融作为替代手术切除的治疗手段。

### 5.4.2. 肝移植

传统上, 结肠癌肝转移被认为是肝移植的禁忌症。早在 1991 年 Mühlbacher 便发表了由 25 例结肠癌肝转移移植患者组成的队列, 当时移植后 5 年总生存率为 12%, 复发率为 60%, 这一度使得对于结肠癌肝转移患者肝移植治疗研究停滞[31]。但随着肝移植研究的不断深入, 它的适应证也在不断扩大。为了比较肝移植和姑息性化疗后的结果, Dueland 等人评估了他们的移植人群(21 例)和接受姑息性治疗的匹配队列患者(125 例)的结果。与化疗组(9%)相比, 肝移植患者(56%)改善了 5 年 OS [32]。研究显示, 在高选择性的患者中进行肝移植治疗, 结肠癌肝转移患者的成本 - 效果比值明显高于常规治疗[33]。

最近发表的国际肝移植学会移植肿瘤学(ILTS)共识会议的建议指出, 肝移植可以在一些不能切除的结肠癌肝转移患者中发挥作用, 这些患者指: 仅累及肝脏, 肿瘤最大直径  $\leq 5.5$  cm; 肝移植前癌胚抗原(CEA)  $\leq 80$   $\mu\text{g/L}$ ; 可进行化疗; 从诊断到肝移植时间间隔  $\geq 2$  年[34]。通过对 110 名结肠癌肝转移肝移植后患者长期随访发现: 2005 年之后, 肝移植患者在接受了新辅助化疗后, 5 年总体生存率和无复发生存率分别为 50.5% 和 25.6%, 这提示肝移植适用于在新辅助化疗完成后仍不适合肝切除的患者。除了患者的选择标准外, 另一个影响肝移植治疗结肠癌肝转移的原因是: 肝移植后免疫抑制可能使患者更容易复发恶性肿瘤。值得注意的是, 在一项 SECA 试验, 所有患者都使用西罗莫司维持免疫抑制。随机多中心试验表明, 在肝移植后的最初几年里, 西罗莫司的使用可改善患者的预后, 但它对于肝移植后 5 年以上的



无复发率或总生存率方面并无益处[32]。尽管国际肝移植学会建议将免疫抑制最小化(低证据水平), 但需要进一步研究来确定肝移植后最合适的免疫抑制治疗方法。

### 5.4.3. 中医疗法

传统中医是世界民族医学的一个领域; 它在保护人们的健康方面有重要的功能。中药具有抗癌作用受到世界范围内的关注, 有报道称许多中草药和提取物具有抗癌功能[35]。随着对中医的不断研究, 它对结肠癌肝转移的治疗也取得了一定的进展, 但大多是局限在基础方面。如 Lu 等[36]发现, 逍遥散可降低小鼠肿瘤相关巨噬细胞和骨髓抑制细胞的募集, 且这种抑制作用与其血管生成的抑制有关, 这表明其对结肠癌肝转移有一定的抑制作用。此外, 研究表明, 四君子汤可刺激小鼠脾脏巨噬细胞升高、激活先天免疫并清除结肠癌细胞的血管系统, 进而降低小鼠的肝转移率[37]。此外仙连解毒方、白头翁总皂苷等对结肠癌肝转移的治疗均有一定的潜在作用[38]。中医作为我国的传统医学, 对癌症的治疗自古以来便有报道, 但需要进一步研究其治疗的成分及其机制, 从而真正发挥临床治疗结肠癌肝转移瘤的作用。

## 6. 小结与展望

随着对结肠癌肝转移研究的不断深入, 肝转移的治疗已经不再是让临床医师束手无策。多学科参与和多种方案的选择对于肿瘤及转移瘤确定可切除性和治疗个性化都有一定的帮助。而精细的患者选择, 不同的治疗方案, 更能使患者从提供的干预措施中获益最多。当前, 手术切除仍然是治疗的基石; 肝移植策略和热消融治疗扩大了可切除性的定义, 增加了患者治愈的数量; 辅助化疗和免疫治疗的使用也得到普遍接受; 而中医疗法也在进一步的实验中。以肝脏为指导的疗法越来越流行, 从而更好地控制了局部疾病。在缺乏标准化循证治疗方案的情况下, 结肠癌肝转移的诊断、治疗方案应在由多学科团队确定, 从而为患者制订一个更好的方案, 改善患者的预后。

## 基金项目

济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2019FMS19)、济宁医学院附属医院博士启动基金(编号: 2021-BS-007)、济宁市重点研发项目(编号: 2022YXNS004、2020YXNS013、2022YXS0075、2022YXNS056)。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 张娜, 于宏杰, 王英鉴, 等. 上海市嘉定区 1996-2016 年结直肠癌流行规律分析[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(5): 707-714.
- [3] Yang, J., Kim, H., Shin, K., *et al.* (2020) Molecular Insights into the Development of Hepatic Metastases in Colorectal Cancer: A Metastasis Prediction Study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 12701-12708.
- [4] Ahmed, N., Oliva, K., Wang, Y., *et al.* (2003) Proteomic Profiling of Proteins Associated with Urokinase Plasminogen Activator Receptor in a Colon Cancer Cell Line Using an Antisense Approach. *Proteomics*, **3**, 288-298. <https://doi.org/10.1002/pmic.200390042>
- [5] Cai, S.R., *et al.* (2011) Performance of a Colorectal Cancer Screening Protocol in an Economically and Medically Underserved Population. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, **4**, 1572-1579. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0377>
- [6] Adam, R., de Gramont, A., Figueras, J., *et al.* (2015) Managing Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 729-741. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>
- [7] 高显华, 刘鹏, 龚海峰, 等. 升结肠癌伴严重肝多发转移一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(10): 1199-1202.

- [8] Fujimura, M., Bang, O.Y. and Kim, J.S. (2016) Moyamoya Disease. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, **40**, 204-220. <https://doi.org/10.1159/000448314>
- [9] 赵之明, 谭向龙, 刘荣. 结直肠癌同步肝转移的治疗现状及研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6): 619-622.
- [10] 李晓红, 杨丽, 李婉澜, 等. CA50 及 CA199 在结肠癌患者中的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(21): 3248-3250.
- [11] Samim, M., Molenaar, I.Q., Seesing, M., *et al.* (2017) The Diagnostic Performance of (18)F-FDG PET/CT, CT and MRI in the Treatment Evaluation of Ablation Therapy for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Oncology*, **26**, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.12.006>
- [12] 李成东, 赖少伟, 何俞, 等. CT 联合血清 CEA 和 CA199 检测对乙状结肠癌患者肝转移的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(8): 961-964. <https://doi.org/10.13455/j.cnki.cjcor.2018.08.18>
- [13] Syn, N.L., Kabir, T., Koh, Y.X., *et al.* (2020) Survival Advantage of Laparoscopic versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials and Propensity-Score Matched Studies. *Annals of Surgery*, **272**, 253-265. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003672>
- [14] Nordlinger, B., Quilichini, M.A., Parc, R., *et al.* (1987) Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. Influence on Survival of Preoperative Factors and Surgery for Recurrences in 80 Patients. *Annals of Surgery*, **205**, 256-263. <https://doi.org/10.1097/0000658-198703000-00007>
- [15] Bogach, J., Wang, J., Griffiths, C., *et al.* (2020) Simultaneous versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Population-Based Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **74**, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.12.009>
- [16] Fretland, Å.A., Dagenborg, V.J., Waaler Bjørnelv, G.M., *et al.* (2019) Quality of Life from a Randomized Trial of Laparoscopic or Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases. *British Journal of Surgery*, **106**, 1372-1380. <https://doi.org/10.1002/bjs.11227>
- [17] Shin, J.K., Kim, H.C., Lee, W.Y., *et al.* (2020) Comparative Study of Laparoscopic versus Open Technique for Simultaneous Resection of Colorectal Cancer and Liver Metastases with Propensity Score Analysis. *Surgical Endoscopy*, **34**, 4772-4780. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07253-4>
- [18] Fung, A. and Lee, K.F. (2019) Robotic Resection for Posterosuperior Liver Lesions: Is It Really Superior to Laparoscopic Resection. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **8**, 264-266. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2018.12.12>
- [19] 郑好, 卢伟. 经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠癌肝转移[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(3): 149-153. <https://doi.org/10.13929/j.1672-8475.201809004>
- [20] Rahman, S., Toogood, G.J., Lodge, P.J., *et al.* (2003) Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Multiple colorectal Metastases to the Liver. *British Journal of Surgery*, **90**, 963-969. <https://doi.org/10.1002/bjs.4440>
- [21] Wang, C., Park, J., Ouyang, C., *et al.* (2020) A Pilot Feasibility Study of Yttrium-90 Liver Radioembolization Followed by Durvalumab and Tremelimumab in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Oncologist*, **25**, e382-e776. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0924>
- [22] Kim, J.H., Sun, Y.K., Ji, Y.B., *et al.* (2020) A Phase II Study of Avelumab Monotherapy in Patients with Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High or POLE-Mutated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. *Cancer Research and Treatment*, **52**, 1135-1144. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.218>
- [23] Chisato, H. (2020) The Burden of Gastric Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 734-734. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.166>
- [24] Jabbari, N., Kenerson, H.L., Lausted, C., *et al.* (2020) Modulation of Immune Checkpoints by Chemotherapy in Human Colorectal Liver Metastases. *Cell Reports Medicine*, **1**, Article ID: 100160. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100160>
- [25] Lu, Y.C., Jia, L., Zheng, Z., Tran, E., *et al.* (2019) Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Gene Signatures Associated with T-Cell Persistence Following Adoptive Cell Therapy. *Cancer Immunology Research*, **7**, 1824-1836. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0299>
- [26] Sur, D., Havasi, A., Cainap, C., *et al.* (2020) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 182. <https://doi.org/10.3390/jcm9010182>
- [27] Hompes, D., Prevoo, W. and Ruers, T. (2011) Radiofrequency Ablation as a Treatment Tool for Liver Metastases of Colorectal Origin. *Cancer Imaging*, **11**, 23-30.
- [28] Takahashi, H. and Berber, E. (2020) Role of Thermal Ablation in the Management of Colorectal Liver Metastasis. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **9**, 49-58. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.06.08>
- [29] Han, K., Kim, J.H., Yang, S.G., *et al.* (2021) A Single-Center Retrospective Analysis of Perioperative Variables Af-

- fecting Local Tumor Progression after Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases. *Radiology*, **298**, 212-218. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200109>
- [30] Di Martino, M., Rompianesi, G., Mora-Guzmán, I., *et al.* (2020) Systematic Review and Meta-Analysis of Local Ablative Therapies for Resectable Colorectal Liver Metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 772-781. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.12.003>
- [31] Mühlbacher, F., Huk, I., Steining, R., *et al.* (1991) Is Orthotopic Liver Transplantation a Feasible Treatment for Secondary Cancer of the Liver. *Transplantation Proceedings*, **23**, 1567-1568.
- [32] Dueland, S., Syversveen, T., Solheim, J.M., *et al.* (2020) Survival Following Liver Transplantation for Patients with Nonresectable Liver-Only Colorectal Metastases. *Annals of Surgery*, **271**, 212-218. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003404>
- [33] Bjørnelv, G., Dueland, S., Line, P.D., *et al.* (2019) Cost-Effectiveness of Liver Transplantation in Patients with Colorectal Metastases Confined to the Liver. *British Journal of Surgery*, **106**, 132-141. <https://doi.org/10.1002/bjs.10962>
- [34] Hibi, T., Rela, M., Eason, J.D., *et al.* (2020) Liver Transplantation for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases and Hepatoblastoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*, **104**, 1131-1135. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003118>
- [35] Chen, M., Zhuang, Y.W., Wu, C.E., *et al.* (2021)  $\beta$ -Asarone Suppresses HCT116 Colon Cancer Cell Proliferation and Liver Metastasis in Part by Activating the Innate Immune System. *Oncology Letters*, **21**, 435. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12696>
- [36] Zhao, L., Zhu, X., Ni, Y., *et al.* (2020) Xiaoyaosan, a Traditional Chinese Medicine, Inhibits the Chronic Restraint Stress-Induced Liver Metastasis of Colon Cancer *in Vivo*. *Pharmaceutical Biology*, **58**, 1085-1091. <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1839513>
- [37] Zhou, J.Y., Chen, M., Wu, C.E., *et al.* (2019) The Modified Si-Jun-Zi Decoction Attenuates Colon Cancer Liver Metastasis by Increasing Macrophage Cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **19**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2498-4>
- [38] 马漪, 文静. 白头翁总皂苷调控 CXCR4/CXCL12 信号通路抑制小鼠结肠癌肝转移的机制研究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(8): 1080-1085. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2021.08.027>